

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090553 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.08(22) Дата подачи заявки
2018.08.23

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

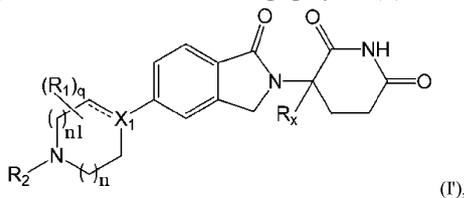
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/549,225
(32) 2017.08.23
(33) US
(86) PCT/IB2018/056400
(87) WO 2019/038717 2019.02.28
(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Беквит Роан Эрик Джон, Бонацци Симоне, Черниенко Артем, Фазал Алим, Тичкуле Ритеш Бханудасджи, Виссер Майкл Скотт (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, где R_1 , R_2 , R_x , X_1 , n , nl и q такие, как определено в данном документе, способы получения и применения в лечении заболеваний или расстройств, связанных с "цинковыми пальцами 2" семейства Икарос (IKAROS) (IKZF2), или в тех случаях, когда снижение содержания белка IKZF2 или IKZF4 может облегчить состояние заболевания или расстройства.

A1

202090553

202090553

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561077EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 62/549 225, поданной 23 августа 2017 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям 3-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и композициям и их применению в лечении заболеваний или расстройств, связанных с «цинковыми пальцами 2» семейства Икарос (IKAROS) (IKZF2), при которых снижение содержания белка IKZF2 или IKZF4 может облегчить состояние заболевания или расстройства.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цинковые пальцы 2 семейства Икарос (IKZF2) (также называемые Helios) - это один из пяти членов семейства Икарос факторов транскрипции у млекопитающих. IKZF2 содержит четыре домена с цинковыми пальцами возле N-конца, которые участвуют в связывании ДНК, и два домена с цинковыми пальцами на C-конце, которые участвуют в димеризации белка. IKZF2 примерно на 50% идентичен членам семейства Икарос - Ikaros (IKZF1), Aiolos (IKZF3) и Eos (IKZF4) с самой высокой гомологией в областях цинкового пальца (идентичность 80%+). Эти четыре фактора транскрипции семейства Икарос связываются с одним и тем же консенсусным сайтом ДНК и могут гетеродимеризоваться друг с другом при совместной экспрессии в клетках. Пятый белок семейства Икарос - Regasus (IKZF5) - только на 25% идентичен IKZF2, связывает другой сайт ДНК, в отличие от других членов семейства Икарос, и не может легко гетеродимеризоваться с другими белками семейства Икарос. IKZF2, IKZF1 и IKZF3 экспрессируются в основном в гематопоэтических клетках, тогда как IKZF4 и IKZF5 экспрессируются в самых разных тканях. (John, L.B., et al., (2011), Mol. Immunol. 48:1272-1278; Perdomo, J., et al., (2000), J. Biol. Chem. 275:38347-38354.)

Считается, что IKZF2 играет важную роль в функционировании и стабильности регуляторных Т-клеток (Treg). У IKZF2 наблюдается высокий уровень экспрессии на уровне мРНК и белка в популяциях регуляторных Т-клеток. Было показано, что нокаунт IKZF2 с помощью миРНК приводит к понижающей регуляции FoxP3 и ослаблению способности изолированных человеческих CD4⁺ CD25⁺ Treg блокировать активацию Т-клеток *in vitro*. Кроме того, было показано, что сверхэкспрессия IKZF2 в изолированных мышечных Treg увеличивает экспрессию связанных с Treg маркеров, таких как CD103 и GITR, а клетки со сверхэкспрессией IKZF2 демонстрируют повышенную супрессию Т-клеток-респондеров. Также было обнаружено, что IKZF2 связывает промотор FoxP3, определяющий фактор транскрипции регуляторной линии Т-клеток, и влияет на

экспрессию FoxP3.

Было показано, что нокаут IKZF2 в FoxP3-экспрессирующих Treg у мышей приводит к тому, что активированные Treg теряют свои ингибирующие свойства, экспрессируют T-эффекторные цитокины и принимают на себя T-эффекторные функции. У мышей-мутантов, нокаутированных по IKZF2, развивается аутоиммунное заболевание в возрасте 6-8 месяцев с повышенным числом активированных CD4 и CD8 T-клеток, фолликулярных хелперных T-клеток и B-клеток зародышевого центра. Полагают, что такой наблюдаемый эффект присущ клеткам, поскольку у мышей Rag2^{-/-}, которым пересадили костный мозг от нокаутированных по IKZF2 мышей, но не костный мозг от IKZF2^{+/+}, развивается аутоиммунное заболевание. Прямое доказательство того, что IKZF2 влияет на функцию регуляторных T-клеток, было получено при исследовании на мышах, у которых IKZF2 был удален только в экспрессирующих FoxP3 клетках (FoxP3-YFP-Cre Helios^{fl/fl}). Результаты показали, что у этих мышей тоже развивается аутоиммунное заболевание с аналогичными признаками, которые наблюдаются при нокауте по IKZF2 у всего животного. Более того, анализ сигнальных путей в эксперименте CHIP-SEQ также позволил предположить, что IKZF2 влияет на экспрессию генов в сигнальном пути STAT5/IL-2R α в регуляторных T-клетках. Было показано, что этот эффект от утраты IKZF2 становится более очевидным после иммунизации (вирусная инфекция или инъекция овечьей крови), и было отмечено, что после иммуностимуляции отрицательные регуляторные по IKZF2 T-клетки стали приобретать свойства эффекторных T-клеток. (Getnet, D., et al., Mol. Immunol. (2010), 47:1595-1600; Bin Dhuban, K., et al., (2015), J. Immunol. 194:3687-96; Kim, H-J., et al., (2015), Science 350:334-339; Nakawaga, H., et al., (2016) PNAS, 113: 6248-6253).

Было показано, что избыточная экспрессия изоформ Ikaros, в которых отсутствуют области связывания ДНК, связана со многими гематологическими злокачественными опухолями человека. Недавно мутации в гене IKZF2, которые приводят к аномальным вариантам сплайсинга, были обнаружены при T-клеточных лейкозах у взрослых и при остром лимфолейкозе с низкой гиподиплоидностью. Было высказано предположение, что эти способные к димеризации изоформы оказывают доминирующее негативное влияние на факторы транскрипции семейства Ikaros, которые вызывают первичное развитие лимфом. У нокаутных по IKZF2 мутантов, выживших до зрелого возраста, лимфомы не развиваются, что подтверждает эту гипотезу (Asanuma, S., et al., (2013), Cancer Sci. 104:1097-1106; Zhang, Z., et al., (2007), Blood 109:2190-2197; Kataoka, D., et al., (2015), Nature Genetics 47:1304-1315.).

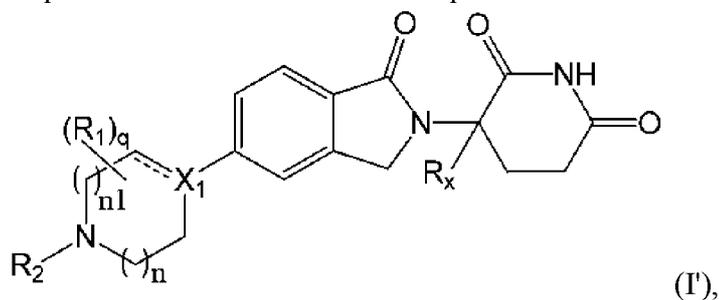
В настоящее время антитела к CTLA4 используют в клинической практике для нацеливания Treg в опухолях. Однако нацеливание на CTLA4 часто вызывает системную активацию T-эффекторных клеток, что приводит к чрезмерной токсичности и ограничению терапевтической пользы. Вплоть до 3/4 пациентов, получавших комбинацию анти-PD1 и анти-CTLA4, сообщали о нежелательных явлениях 3 степени или выше. Таким образом, существует острая необходимость в создании соединений, которые нацелены на Treg в опухолях и не вызывают системную активацию T-эффекторных клеток.

IKZF2-специфичный дегрейдер обладает способностью фокусировать усиленный иммунный ответ на области внутри или вблизи опухолей, обеспечивая потенциально более переносимое и менее токсичное терапевтическое средство для лечения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения данного изобретения находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для лечения онкологических заболеваний и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения данного изобретения обладают действием дегрейдера IKZF2, предпочтительно, они проявляют такое действие при уровне содержания 50 мкМ, и более предпочтительно, они проявляют такое действие при уровне содержания 10 мкМ или ниже. В другом аспекте соединения данного изобретения действуют как дегрейдер по отношению к IKZF2, причем это действие избирательно по отношению к одному или нескольким из IKZF1, IKZF3, IKZF4, и/или IKZF5. В другом аспекте соединения данного изобретения действуют как дегрейдер по отношению к IKZF2 и IKZF4. Соединения данного изобретения полезны для лечения рака и других заболеваний, при которых такое действие дегрейдера обеспечивает преимущества для пациента. Например, безотносительно к какой-либо теории, авторы полагают, что уменьшение содержания IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, настоящее изобретение предлагает новые дегрейдеры IKZF2 для использования в лечении рака и других заболеваний.

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I)



где

X_1 представляет собой CR_3 ;

----- необязательно является двойной связью, если X_1 представляет собой CR_3 и

R_3 отсутствует;

каждый R_1 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) гидроксиалкил или галоген, или

два R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероциклоалкила, или

два R_1 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S;

R_2 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арил, $-C(O)O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил,

содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R₄; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R₅, или

R₁ и R₂, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероциклоалкила;

R₃ представляет собой H, или R₃ отсутствует, если ----- является двойной связью;

каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R_{6'}, -NR₆C(O)R_{6'}, галогена, -OH, -NH₂, CN,

(C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного кольца гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним или несколькими R₇;

каждый R₅ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы,

(C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀, или

два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо

(C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀;

каждый из R₆ и R_{6'} независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₆-C₁₀)арил;

каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы,

(C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀)арила, адамантила, -O(CH₂)₀₋₃-5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₇)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R₁₁, и арил, гетероарил и

гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)алкокси-группы, или

два R₇ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют =(O), или

два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀, или

два R₇ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀;

каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN, или

два R₁₀ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют =(O);

каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₆-C₁₀)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN;

R₁₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₆-C₁₀)арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S;

R_x представляет собой H или D;

p равно 0, 1 или 2;

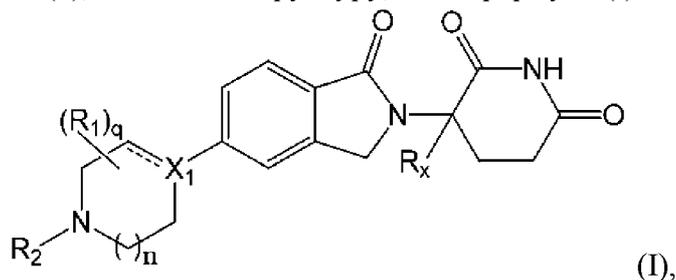
n равно 0, 1 или 2;

n1 равно 1 или 2, где n+n1 ≤ 3; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4;

или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам и таутомерам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), имеющим структуру, как в формуле (I):



где

X_1 представляет собой CR_3 ;

----- необязательно является двойной связью, если X_1 представляет собой CR_3 и R_3 отсутствует;

каждый R_1 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) гидроксиалкил или галоген;

R_2 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R_5 ;

R_3 представляет собой H, или R_3 отсутствует, если ----- является двойной связью;

каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним или несколькими R_7 ;

каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} , или

два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} ;

каждый из R_6 и R_6' независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_8-C_8) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или

6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀, или

два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀;

каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN;

R_x представляет собой H или D;

n равно 1 или 2; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4,

или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам и таутомерам.

В одном аспекте изобретения атомы водорода в соединении формулы (I') или формулы (I) присутствуют в их нормальном изотопном составе. В предпочтительном аспекте изобретения атомы водорода изотопно обогащены дейтерием (D), и в особенно предпочтительном аспекте изобретения водород в положении R_x обогащен D, как более подробно обсуждается ниже в отношении изотопов и изотопного обогащения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее. Фармацевтическая композиция полезна при лечении IKZF2-зависимых заболеваний или расстройств. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства. Фармацевтическая композиция полезна в лечении IKZF2-зависимых заболеваний или расстройств. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере еще одно дополнительное фармацевтическое средство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства,

стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее. Фармацевтическая композиция пригодна для лечения заболеваний или расстройств, на которые влияет уменьшение содержания белка IKZF2. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере еще одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее, для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере еще одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу деградации IKZF2. Способ включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу модуляции уровней содержания белка IKZF2. Способ включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу уменьшения содержания белка IKZF2. Способ включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу снижения уровней содержания белка IKZF2. Способ включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения пролиферации клетки. Способ включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера и уменьшения содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу уменьшения содержания белка IKZF2. Способ включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения

онкологического заболевания. Способ включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. В одном варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В еще одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC). В другом варианте осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства, включающему стадию введения нуждающемуся

в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения онкологического заболевания, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, где онкологическое заболевание представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с изменением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или расстройства, связанного с изменением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака

шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с изменением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или расстройства, связанного с изменением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной

саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного со снижением уровней содержания

белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или расстройства, связанного со снижением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного со снижением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или расстройства, связанного со снижением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В

другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом онкологическое заболевание выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в лечении онкологического заболевания, при этом онкологическое заболевание выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в лечении онкологического заболевания, при этом онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания, при этом онкологическое заболевание выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания, при этом онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной

стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака

пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки,

рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения

формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или расстройство выбрано из

немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или тауомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или тауомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или тауомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или расстройство представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения онкологического заболевания, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или тауомера, где онкологическое заболевание представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении онкологического заболевания, иммунный ответ на которое недостаточен, или онкологического заболевания с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или тауомера в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания, иммунный ответ на которое недостаточен, или онкологического заболевания с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество

соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания

или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или

расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в лечении заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, применяемой в лечении заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество

гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру в лечении заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или расстройства путем изменения уровней содержания белка IKZF2, причем изменение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или расстройства путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте данного изобретения соединения согласно изобретению составляют в фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество, предпочтительно - фармацевтически эффективное количество соединения согласно изобретению или его соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. и фармацевтически приемлемое формообразующее или носитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с изменением уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания, связанного с изменением уровней содержания белка IKZF2.

В некоторых вариантах осуществления раскрываемого здесь способа введение соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера осуществляют перорально,

парентерально, подкожно, путем инъекции или вливания.

В настоящем изобретении предложены дегрейдеры IKZF2, которые являются терапевтическими средствами в лечении таких заболеваний, как рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, и для лечения IKZF2-зависимых заболеваний или нарушений.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, которое можно лечить с помощью соединений настоящего изобретения выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или нарушение представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В настоящем изобретении предложены средства с новыми механизмами действия в отношении белков IKZF2 для лечения различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, и для лечения IKZF2-зависимых заболеваний или нарушений. В итоге, настоящее раскрытие предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и расстройств, связанных с белками IKZF2.

В настоящем изобретении предложены средства с новыми механизмами действия в отношении белков IKZF2 для лечения различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, и для лечения IKZF2-зависимых заболеваний или нарушений. В итоге, настоящее раскрытие предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и расстройств, связанных с белками IKZF2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

ФИГ. 1. представляет собой гистограмму, показывающую воздействие на рост числа клеток в очищенных первичных человеческих Трег-клетках при обработке с использованием DMSO (Контроль) или Соединения **I-57**. Результаты на **ФИГ. 1** показывают, что рост числа очищенных Трег-клеток ослабляется при обработке соединением **I-57** по сравнению с контролем.

ФИГ. 2 представляет собой диаграмму размаха («ящик с усами»), показывающую

воздействие на уровни IL2 в очищенных первичных человеческих Treg-клетках при обработке с использованием DMSO (контроль) или соединения **I-57**. В случае каждой обработки каждая точка представляет одного из пяти доноров. Результаты на **ФИГ. 2** показывают, что выработка IL2 в Treg-клетках, обработанных соединением **I-57**, усиливается по сравнению с контролем.

ФИГ. 3 представляет собой диаграмму размаха («ящик с усами»), показывающую воздействие подавления *in vitro* роста числа CD4+ Т-клеток в очищенных первичных человеческих Treg-клетках при росте в присутствии DMSO (контроля) или соединения **I-57**. В случае каждой обработки каждая точка представляет одного из пяти доноров. Результаты на **ФИГ. 3** показывают, что подавление *in vitro* роста числа CD4+ Т-клеток ослабляется в очищенных первичных человеческих Treg-клетках при обработке соединением **I-57** по сравнению с контролем.

ФИГ. 4 представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в клетках HEK293GT при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения **I-43** в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 4** показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением **I-43** по сравнению с контролем.

ФИГ. 5 представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в клетках HEK293GT при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения **I-57** в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 5** показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением **I-57** по сравнению с контролем.

ФИГ. 6 представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в HEK293GTcells при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения **I-68** в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 6** показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением **I-68** по сравнению с контролем.

ФИГ. 7 представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в клетках HEK293GT при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения **I-69** в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 7** показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением **I-69** по сравнению с контролем.

ФИГ. 8 представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в клетках HEK293GT при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения **I-136** в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 8** показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением **I-136** по сравнению с контролем.

ФИГ. 9 представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в клетках HEK293GT при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения **I-147** в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 9**

показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением I-147 по сравнению с контролем.

ФИГ. 10. представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в клетках HEK293GT при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения I-219 в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 10** показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением I-219 по сравнению с контролем.

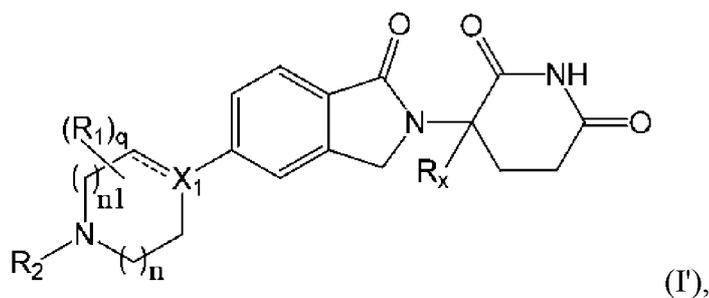
ФИГ. 11. представляет собой гистограмму, показывающую изменение в процентах уровней содержания белка IKZF2 в клетках HEK293GT при обработке с использованием DMSO (контроля) или соединения I-236 в анализе Prolabel. Результаты на **ФИГ. 11** показывают, что уровни содержания IKZF2 снижаются при обработке соединением I-236 по сравнению с контролем.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, способным изменять уровни содержания белка IKZF2. В изобретении раскрыты способы лечения, профилактики или облегчения состояния заболевания или расстройства, на которое влияет IKZF2, путем введения нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Способы настоящего изобретения можно использовать при лечении различных IKZF2-зависимых заболеваний или расстройств путем изменения уровней содержания белка IKZF2. Изменение уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации обеспечивает новый подход к лечению, профилактике или облегчению заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, рак и метастазирование, и других IKZF2-зависимых заболеваний или расстройств.

В одном аспекте соединения данного изобретения находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для лечения онкологических заболеваний и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения данного изобретения способны деградировать IKZF2, предпочтительно, это действие проявляется при уровне содержания 50 мкМ, и более предпочтительно, такое действие проявляется при уровне содержания 10 мкМ или ниже. В другом аспекте соединения данного изобретения действуют как дегрейдер по отношению к IKZF2, причем это действие избирательно по отношению к одному или нескольким из IKZF1, IKZF3, IKZF4, и/или IKZF5. В другом аспекте соединения данного изобретения действуют как дегрейдер по отношению к IKZF2 и IKZF4. Соединения данного изобретения полезны для лечения рака и других заболеваний, при которых такое деградирующее действие обеспечивает преимущества для пациента. Например, безотносительно к какой-либо теории, авторы полагают, что уменьшение содержания IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, настоящее изобретение предлагает новые дегрейдеры IKZF2 для использования в лечении рака и других заболеваний.

В первом аспекте раскрываемого изобретения описаны соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где R_1 , R_2 , R_x , X_1 , n , n_1 и q такие, как описано выше.

Подробности настоящего изобретения представлены в сопутствующем описании, приведенном ниже. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем изобретении, ниже описываются способы и материалы в качестве иллюстрации. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа также включает множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно среднему специалисту в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, включены в данный документ полностью посредством ссылки.

Определение используемых терминов и условных обозначений

Термины, которым не дается определение в данном документе, должны интерпретироваться так, как будет понятно специалисту в данной области на основании раскрываемого изобретения и контекста. Тем не менее, в последующем описании и формуле изобретения будут использоваться следующие термины, общепринятые, если не указано иное, определения и условные обозначения которых приведены ниже.

А. Химическая номенклатура, термины и понятия

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывается перед группой, например, (C_1-C_{10}) алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Как правило, для групп, включающих две или более подгрупп, последняя названная группа является точкой присоединения радикала, например, «алкиларил» означает одновалентный радикал формулы алкил-арил-, тогда как «арилалкил» означает одновалентный радикал формулы арил-алкил-. Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где подходит двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, превалируют общепринятые определения терминов, и подразумеваются общепринятые валентности стабильных атомов во всех полученных формулах и группах. Форма единственного числа относится к одному или нескольким (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам формы.

Например, "элемент" означает один элемент или несколько элементов.

Термин «и/или» означает либо «и», либо «или», если не указано иное.

Термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) присоединять другие заместители (например, гетероатомы). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может быть полностью насыщенной алкильной цепью (например, исключительно углеводородной). Альтернативно, такая же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она в любой точке цепи может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим описанным здесь заместителем. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит любые дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательно замещении описываемых групп, включают без ограничения, галоген, оксо-, -ОН, -СN, -СООН, -СН₂СN, -О-(С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкокси-группу, (С₁-С₆)галогеналкил, (С₁-С₆)галогеналкокси-группу, -О-(С₂-С₆)алкенил, -О-(С₂-С₆)алкинил, (С₂-С₆)алкенил, (С₂-С₆)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)(С₁-С₆)алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆)алкил, -NH₂, -NH((С₁-С₆)алкил), -N((С₁-С₆)алкил)₂, -NHC(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)NH(С₁-С₆)алкил, -S(О)₂(С₁-С₆)алкил, -S(О)NH(С₁-С₆)алкил и S(О)N((С₁-С₆)алкил)₂. Заместители могут быть необязательно замещенными. «Необязательно замещенный» в данном контексте также относится к замещенному или незамещенному, значение которого описано ниже.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеют один или несколько подходящих заместителей, причем заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому в ариле посредством связи или путем конденсирования с арилом, когда они имеют два или более общих атома.

Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей.

Если специально не указано иное, «арил» означает циклическую ароматическую углеводородную группу, включающую в себя 1-3 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если ароматические кольца арильной группы содержат два ароматических кольца (бициклические и т.д.), то они необязательно соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, -H, -галоген, -СN, -О-(С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкил, -О-(С₂-С₆)алкенил, -О-(С₂-С₆)алкинил, (С₂-С₆)алкенил, (С₂-С₆)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)(С₁-С₆)алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆)алкил, NH₂, NH((С₁-С₆)алкил), N((С₁-С₆)алкил)₂, -S(О)₂(С₁-С₆)алкил, -S(О)NH(С₁-С₆)алкил и S(О)N((С₁-С₆)алкил)₂. Сами заместители могут быть необязательно

замещенными. Кроме того, когда они содержат два конденсированных кольца, арильные группы необязательно имеют ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типичные кольцевые системы таких арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т.п.

Если специально не указано иное, «гетероарил» означает одновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, остальные атомы в кольце представляют собой C. Гетероарил в данном контексте также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными здесь. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бенз[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразол[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1 Δ^2 -пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b, d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензтиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бенз[c][1,2,5]оксадиазолил, 1,3-дигидро-2H-бенз[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4 d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Кроме того, когда они содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определяемые здесь, имеют ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил,

2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

Галоген или «галоген-» означает атом фтора, хлора, брома или йода.

«Алкил» означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры группы (C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

«Алкокси-группа» означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, содержащий концевой «О» в цепи, например -О(алкил). Примеры алкокси-групп включают, без ограничения, метокси-, этокси-, пропокси-, бупокси-, трет-бупокси- или пентокси-группы.

«Алкенил» означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. Группа «алкенила» содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь группы алкенила может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, *n*-бутенил, изо-бутенил, пентенил или гексенил. Группа алкенила может быть незамещенной или замещенной и может быть линейной или разветвленной.

«Алкинил» означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. Группа «алкинила» содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, бутинил, *n*-изо-бутинил, пентинил или гексинил. Группа алкинила может быть незамещенной или замещенной.

"Алкилен" или "алкиленил" означает двухвалентный алкильный радикал. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может быть алкиленом путем отделения второго атома водорода от алкила. В данном контексте алкилен также может представлять собой (C₁-C₆)алкилен. Алкилен еще может представлять собой (C₁-C₄)алкилен. Типичные группы алкилена включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH- и т.п.

«Циклоалкил» или «карбоциклил» означает моноциклическое или полициклическое насыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. (C₃-C₈)циклоалкил представляет собой группу циклоалкила, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Группа циклоалкила может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборнан).

«Гетероциклил» или «гетероциклоалкил» означает насыщенное или частично насыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы (O, N или S), в

котором нет делокализованных π электронов (ароматичность), общих для атомов углерода или гетероатомов в кольце. Кольцевая структура гетероциклоалкила может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пипереденил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, дитиоланил и гомотропанил.

«Гидроксиалкил» означает алкильную группу, замещенную одной или несколькими -ОН группами. Примеры групп гидроксиалкила включают HO-CH_2 -, $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2$ - и $\text{CH}_2\text{-CH(OH)}$ -.

«Галогеналкил» означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими галогенами. Примеры групп галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т.д.

«Галогеналкокси-группа» означает алкокси-группу, замещенную одним или несколькими галогенами. Примеры галогеналкокси-групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси-, дифторметокси-, пентафторэтокси-, трихлорметокси-группы и т.д.

«Циано-группа» означает заместитель, имеющий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например, $\text{C}\equiv\text{N}$.

«Амино» означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота (например, NH_2).

«Алкиламино» означает аминогруппу или NH_2 , где один из атомов водорода заменен алкильной группой, например, $-\text{NH}(\text{алкил})$. Примеры алкиламиногрупп включают, но не ограничиваются ими, метиламино- (например, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$), этиламино-, пропиламино-, изопропиламино-, *n*-бутиламино-, *втор*-бутиламино-, *трет*-бутиламино-группы и т.д.

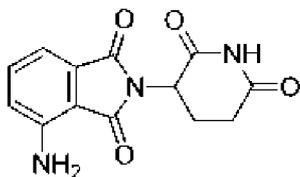
«Диалкиламино» означает аминогруппу или NH_2 , где оба атома водорода замещены алкильными группами, например, $-\text{N}(\text{алкил})_2$. Алкильные группы на аминогруппе представляют собой одинаковые или разные алкильные группы. Примеры диалкиламиновых групп включают, но не ограничиваются ими, диметиламино- (например, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), диэтиламино-, дипропиламино-, ди-изопропиламино-, ди-*n*-бутиламино-, ди-*втор*-бутиламино-, ди-*трет*-бутиламино-, метил(этил)амино-, метил(бутиламино)-группы и т.п.

«Спироциклоалкил» или «спироциклил» означает углеродные бициклические кольцевые системы, в которых оба кольца соединены через один атом. Кольца могут быть разными по размеру и природе или идентичными по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или

гетероароматического кольца. Spirocicloalkil (C_3-C_{12}) представляет собой спироцикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода.

«Спирогетероциклоалкил» или «спирогетероциклил» означает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл, один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом (например, один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом хотя бы в одном из колец). Одно или оба кольца в спирогетероцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или гетероароматического кольца.

«Помалидомид» или 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион имеет следующую структуру:



В. Соль, пролекарство, производное и сольват - термины и понятия

«Пролекарство» или «производное пролекарства» означают ковалентно связанное производное или носитель исходного соединения или активного лекарственного начала, которое претерпевает, по меньшей мере, некоторую биотрансформацию перед тем, как проявлять свой фармакологический эффект(ы). Как правило, такие пролекарства имеют метаболически расщепляемые группы и быстро трансформируются *in vivo* с образованием исходного соединения, например, путем гидролиза в крови, и обычно включают сложные эфиры и амидные аналоги исходных соединений. Пролекарство разработано с целью улучшения химической стабильности, улучшения переносимости и соблюдения пациентом режима приема, улучшения биодоступности, увеличения продолжительности действия, улучшения избирательности в отношении органов, улучшения состава (например, повышенной растворимости в воде) и/или уменьшения побочных эффектов (например, токсичности). Как правило, сами пролекарства имеют слабую биологическую активность или не имеют ее и являются стабильными в обычных условиях. Пролекарства могут быть легко получены из исходных соединений с использованием методов, известных в данной области, таких как методы, описанные в A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, особенно стр. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, особенно Vol. 1 и стр. 172-178 и стр. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, каждый из этих источников полностью включен в данный документ ссылкой.

«Фармацевтически приемлемое пролекарство» в данном контексте означает пролекарство соединения данного изобретения, которое в рамках здравого медицинского заключения подходит для использования для контакта с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, и т.п., соразмерно с разумным соотношением пользы/риска оно эффективно для его предполагаемого использования, а также включены цвиттерионные формы, где это возможно.

«Соль» означает ионную форму исходного соединения или продукт реакции исходного соединения с подходящей кислотой или основанием для получения кислотной соли или основной соли исходного соединения. Соли соединений настоящего изобретения можно синтезировать из исходных соединений, которые содержат основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно соли получают взаимодействием свободного основания или кислоты исходного соединения со стехиометрическими количествами или с избытком желаемой солеобразующей неорганической или органической кислоты или основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает соль соединения данного изобретения, которая в рамках здравого медицинского заключения подходит для использования для контакта с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п. соразмерно с разумным соотношением пользы/риска, обычно растворима или диспергируема в воде или масле, и эффективна для предполагаемого использования. Термин включает фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания. Поскольку соединения согласно настоящему изобретению полезны как в форме свободного основания, так и в форме соли, на практике использование формы соли равнозначно применению формы основания. Перечень подходящих солей можно найти, например, в публикации S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, которая полностью включена в данный документ ссылкой.

«Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органические кислоты, такие как уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфокислота, бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, масляная кислота, камфорная кислота, камфорсульфокислота, коричная кислота, лимонная кислота, диглюконовая кислота, этансульфокислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, глицерофосфорная кислота, полусульфоновая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, муравьиная

кислота, фумаровая кислота, 2-гидроксиэтансульфокислота (изетионовая кислота), молочная кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, мезитиленсульфокислота, метансульфокислота, нафталинсульфокислота, никотиновая кислота, 2-нафталинсульфокислота, щавелевая кислота, памоевая кислота, пектиновая кислота, фенилуксусная кислота, 3-фенилпропионовая кислота, пикриновая кислота, пивалевая кислота, пропионовая кислота, пировиноградная кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, сульфаниловая кислота, винная кислота, п-толуолсульфокислота, ундекановая кислота и т.п.

«Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот и не являются биологически или иным образом нежелательными, они образованы с неорганическими основаниями, такими как аммиак или гидроксид, карбонат или бикарбонат аммония или катионы металла, такие как натрий, калий, литий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т.п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, четвертичных амониевых соединений, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, изопропиламин, трипропиламин, трибутиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, тетраметиламмониевые соединения, тетраэтиламмониевые соединения, пиридин, N, N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, дибензиламин, N, N-дибензилфенетиламин, 1-эфенамин, N, N-дибензилэтилендиамин, полиаммониевые смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими нетоксичными основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

«Сольват» означает комплекс с переменной стехиометрией, образованный растворенным веществом, например, соединением формулы (I) или формулы (II) и растворителем, например, водой, этанолом или уксусной кислотой. Это физическое ассоциирующее взаимодействие может включать различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. Иногда сольват можно выделять, например, в тех случаях, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Как правило, такие растворители, отобранные для целей данного изобретения, не влияют на биологическую активность растворенного вещества. Сольваты охватывают сольваты как в растворенной фазе, так и поддающиеся выделению. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты, метанолаты

и т.п.

«Гидрат» означает сольват, в котором молекула(ы) растворителя представляет собой воду.

Соединения настоящего изобретения, обсуждаемые ниже, включают их свободное основание или кислоту, их соли, сольваты и пролекарства и могут включать в свою структуру окисленные атомы серы или четвертичные атомы азота, хотя это явно не указано или не показано, особенно его фармацевтически приемлемые формы. Такие формы, в частности фармацевтически приемлемые формы, предназначены входить в объем прилагаемой формулы изобретения.

С. Изомер - термины и понятия

«Изомеры» означают соединения, имеющие одинаковое количество и природу атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но различающиеся расположением или конфигурацией атомов в пространстве. Термин включает стереоизомеры и геометрические изомеры.

«Сtereoизомер» или «оптический изомер» означает стабильный изомер, который имеет по меньшей мере один хиральный атом или его вращение ограничено, что приводит к возникновению перпендикулярных плоскостей асимметрии (например, к некоторым бифенилам, алленам и спиросоединениям), и способен вращать плоскополяризованный свет. Поскольку в соединениях данного изобретения существуют асимметричные центры и другая химическая структура, которая может привести к стереоизомерии, в этом описании рассматриваются стереоизомеры и их смеси. Соединения данного изобретения и их соли содержат асимметричные атомы углерода и, следовательно, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереомеров. Как правило, такие соединения получают в виде рацемической смеси. Однако, если необходимо, такие соединения можно получать или выделять в виде чистых стереоизомеров, т.е. виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных одним стереоизомером. Как более подробно обсуждается ниже, отдельные стереоизомеры соединений получают путем синтеза из оптически активных исходных материалов, содержащих требуемые хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением или отделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографические методы, использование хиральных отделяющих агентов или прямое разделение энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Исходные соединения с определенной стереохимией либо поступают в продажу, либо их получают способами, описанными ниже, и отделяют методами, хорошо известными в данной области.

"Энантиомеры" - это пара стереоизомеров, представляющая собой их несовпадающие зеркальные отображения.

«Диастереоизомеры» или «диастереомеры» означают оптические изомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга.

«Рацемическая смесь» или «рацемат» означают смесь, содержащую равные части отдельных энантиомеров.

«Нерацемическая смесь» означает смесь, содержащую неравные части отдельных энантиомеров.

«Геометрический изомер» означает стабильный изомер, который возникает в результате ограниченной свободы вращения вокруг двойных связей (например, цис-2-бутен и транс-2-бутен) или в циклической структуре (например, цис-1,3-дихлорциклобутан и транс-1,3-дихлорциклобутан). Поскольку в соединениях данного изобретения могут присутствовать двойные (олефиновые) связи углерод-углерод, двойные связи C=N, циклические структуры и тому подобное, в изобретении рассматривается каждый из различных стабильных геометрических изомеров и их смеси, возникающие в результате определенного положения заместителей вокруг этих двойных связей и в этих циклических структурах. Заместители и изомеры обозначают с использованием цис/транс-обозначения или с использованием системы E или Z, где термин «E» означает заместители более высокого порядка на противоположных сторонах двойной связи, а термин «Z» означает заместители более высокого порядка на той же стороне двойной связи. Подробное обсуждение изомерии E и Z приведено в публикации J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, которое полностью включено в настоящее описание ссылкой. Некоторые из следующих примеров представляют отдельные E-изомеры, отдельные Z-изомеры и смеси E/Z-изомеров. Определение E и Z изомеров можно выполнять аналитическими методами, такими как рентгеновская кристаллография, ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР.

Некоторые из соединений данного изобретения могут существовать в более чем одной таутомерной форме. Как упомянуто выше, соединения данного изобретения включают все такие таутомеры.

В данной области техники хорошо известно, что на биологическую и фармакологическую активность соединения влияет стереохимическое строение соединения. Таким образом, например, энантиомеры часто проявляют совершенно разную биологическую активность, включая различия в фармакокинетических свойствах, таких как метаболизм, связывание белка и тому подобное, и фармакологические свойства, включая тип проявляемого действия, степень активности, токсичность и тому подобное. Таким образом, специалист в данной области поймет, что один энантиомер может быть более активным или может проявлять полезное действие при обогащении им по сравнению с другим энантиомером или при отделении его от другого энантиомера. Кроме того, специалист в данной области техники должен знать, как отделить, обогатить или селективно получить энантиомеры соединений данного изобретения на основании этого раскрытия и знания предшествующего уровня техники.

Таким образом, хотя рацемическая форма лекарственного средства и может использоваться, она часто менее эффективна, чем введение такого же количества энантиомерно чистого лекарственного средства; действительно, в некоторых случаях один

энантиомер может быть фармакологически неактивным и всего лишь быть разбавителем. Например, хотя ибупрофен ранее вводили в качестве рацемата, было показано, что только S-изомер ибупрофена эффективен в качестве противовоспалительного средства (однако в случае ибупрофена, хотя R-изомер и неактивен, но он *in vivo* превращается в S-изомер, таким образом, скорость действия рацемической формы лекарственного средства ниже, чем у чистого S-изомера). Кроме того, фармакологическое действие энантиомеров может иметь определенную биологическую активность. Например, S-пеницилламин является терапевтическим средством при хроническом артрите, тогда как R-пеницилламин токсичен. Действительно, некоторые очищенные энантиомеры имеют преимущества перед рацематами, так как сообщалось, что очищенные индивидуальные изомеры имеют более высокие скорости проникновения через кожу по сравнению с рацемической смесью. См. патент США №№ 5114946 и 4818541.

Таким образом, если один энантиомер является фармакологически более активным, менее токсичным или обладает предпочтительным действием в организме, по сравнению с другим энантиомером, то с терапевтической точки зрения будет предпочтительно вводить этот энантиомер. Таким образом, пациент, проходящий лечение, будет подвергаться воздействию более низкой суммарной дозы лекарственного средства и более низкой дозы энантиомера, который может быть токсичным, или ингибитора другого энантиомера.

Получение чистых энантиомеров или смесей с желаемым энантиомерным избытком (е) или энантиомерной чистоты осуществляют одним или несколькими из множества способов (а) разделения или отделения энантиомеров или (б) энантиоселективного синтеза, известных специалистам в данной области техники, или их комбинацией. Эти способы разделения обычно основаны на хиральном распознавании и включают, например, хроматографию с использованием хиральных стационарных фаз, энантиоселективное комплексообразование хозяин-гость, разделение или синтез с использованием хиральных вспомогательных веществ, энантиоселективный синтез, ферментативное и неферментативное кинетическое разрешение или спонтанную энантиоселективную кристаллизацию. Такие способы в целом описаны в *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; и Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Кроме того, существуют столь же хорошо известные способы количественного определения энантиомерного избытка или чистоты, например, ГХ, ВЭЖХ, СЕ или ЯМР, и определения абсолютной конфигурации и конформации, например, CD ORD, рентгеновская кристаллография или ЯМР.

В общем, подразумеваются все таутомерные формы и изомерные формы и смеси, будь то отдельные геометрические изомеры или стереоизомеры или рацемические или нерацемические смеси, химической структуры или соединения, если только конкретная стереохимия или изомерная форма специально не указана в названии соединения или структуры.

D. Фармацевтическое введение и термины и понятия лечения

«Пациентом» или «субъектом» является млекопитающее, например человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или примат, не являющийся человеком, такой как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» при использовании в сочетании с соединением означает количество соединения настоящего изобретения, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) ослабляет, облегчает тяжесть или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предотвращает или задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных здесь.

Термины «фармацевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означают количество соединения согласно изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, достаточно для лечения заболеваний, состояний или расстройств, при которых полезно использование этих соединений. Такое количество будет достаточно, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ ткани, системы или пациента, который ожидает исследователь или врач. Количество соединения согласно изобретению, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как само соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, тип болезненного состояния или расстройства, подвергаемого лечению, и его тяжесть, лекарства, используемые в комбинации с соединениями данного изобретения или одновременно с ними, а также возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета больного. Такое терапевтически эффективное количество обычно может быть определено специалистом в данной области с учетом его/ее собственных знаний, предшествующего уровня техники и данного раскрытия.

Используемый здесь термин «фармацевтическая композиция» относится к соединению данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

«Носитель» охватывает носители, наполнители и разбавители и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, формообразующее, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела, в другой орган или часть тела субъекта.

Субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения этот субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения,

или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение изначального уровня активности биологической активности или процесса.

Применяемый в данном документе термин "лечить", "проведение лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится к облегчению или снижению тяжести заболевания или нарушения (т.е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или облегчению или уменьшению по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая таковые, которые могут быть не очевидными для пациента.

В данном контексте термин "предупреждать", "предупреждающий" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или замедлению начала или прогрессирования заболевания или нарушения.

"Фармацевтически приемлемый" означает то, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подвергающимся его действию.

«Нарушение» означает и используется взаимозаменяемо с терминами болезнь, состояние или заболевание, если не указано иное.

«Прием», «вводить» или «введение» означает либо непосредственное введение раскрываемого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрываемого соединения или композиции субъекту, либо введение производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

«Пролекарство» означает соединение, которое *in vivo* превращается метаболическим образом (например, гидролизом) в раскрываемое соединение.

«Соединения настоящего изобретения», «соединения формулы (I)», «соединения данного изобретения» и эквивалентные выражения (если специально не указано иное) относятся к соединениям формул (I), (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), как описано здесь, включая их таутомеры, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты, где это допускается контекстом, а также все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и изотопно-меченные соединения (включая дейтериевые замещения), а также частицы, образующиеся естественным образом (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Для целей настоящего раскрытия сольваты и гидраты обычно рассматриваются как композиции. В общем и предпочтительно, соединения данного изобретения и формулы, обозначающие соединения данного изобретения, подразумевают, что они включают только их стабильные соединения и

исключают нестабильные соединения, даже если нестабильное соединение может считаться формально охваченным формулой соединения. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные продукты, независимо от того, заявлены они сами или нет, предназначена для того, чтобы охватывать их соли и сольваты, где это позволяет контекст. Для ясности, конкретные случаи, если позволяет контекст, иногда указываются в тексте, но эти примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для исключения других случаев, когда это позволяет контекст.

«Стабильное соединение» или «стабильная структура» означает соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с необходимой степенью чистоты и превращение в эффективное терапевтическое или диагностическое средство. Например, соединение, которое будет иметь «висячую валентность» или представляет собой карбанион, не является соединением, рассматриваемым в изобретении.

В конкретном варианте осуществления термин «примерно» или «приблизительно» означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от данного значения или диапазона.

Выход каждой из реакций, описанных здесь, выражается в процентах от теоретического выхода. «Онкологическое заболевание» или «рак» означает любой рак, вызванный пролиферацией злокачественных опухолевых клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкемии, лимфомы и т.п. Например, онкологические заболевания включают, но не ограничиваются ими, мезотелиому, лейкемии и лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, связанные с человеческим Т-клеточным лимфотрофическим вирусом (HTLV), такие как Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых (ATLL), В-клеточную лимфому, острые нелимфоцитарные лейкозы, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, лимфомы и множественную миелому, неходжкинскую лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, Т-клеточную лейкемию взрослых, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) или гепатоцеллюлярную карциному. Дополнительные примеры включают миелодиспластический синдром, солидные опухоли у детей, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильмса, опухоли костей и саркомы мягких тканей, распространенные солидные опухоли у взрослых, такие как рак головы и шеи (например, рак ротовой полости, гортани и носоглотки), рак пищевода, рак мочеполовой системы (например, простаты, мочевого пузыря, почек, матки, яичников, яичек), рак легких (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак молочной железы, рак поджелудочной железы, меланому и другие виды рака кожи, рак желудка, опухоли головного мозга, опухоли, связанные с синдромом Горлина (например, медуллобластома, менингиома и т.д.) и рак печени. Дополнительные примеры форм рака, которые можно лечить предлагаемыми соединениями, включают, но не ограничиваются

ими, рак скелетной или гладкой мышц, рак желудка, рак тонкой кишки, рак прямой кишки, рак слюнной железы, рак эндометрия, рак надпочечника, рак анального канала, рак прямой кишки, рак околощитовидной железы и рак гипофиза.

Дополнительными онкологическими заболеваниями, в профилактике, лечении и изучении которых могут быть полезны описываемые здесь соединения, являются, например, рак толстой кишки, семейный аденоматозный рак полипоза и наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишки или меланома. Кроме того, онкологические заболевания включают, но не ограничиваются ими, лабиальную карциному, рак гортани, рак подглоточника, рак языка, рак слюнной железы, рак желудка, аденокарциному, рак щитовидной железы (медуллярный и папиллярный рак щитовидной железы), рак почки, рак перенхимы почки, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, карцинома хориона, карциному яичка, карциному мочевых путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроциты, менингиома, медуллобластома и периферическая нейроэктодермальная карцинома, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, меланому хориоидеи, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингеому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмцитому.

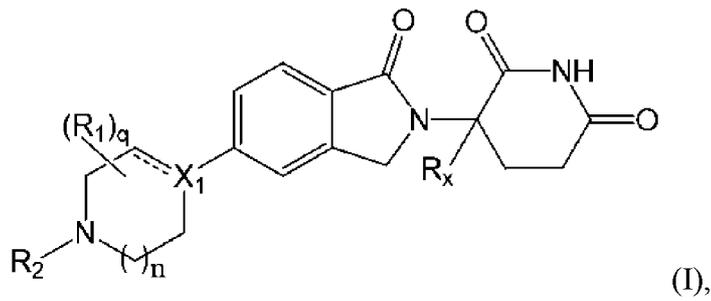
«IKZF2-зависимое заболевание или расстройство» означает любое заболевание или расстройство, на которое прямо или косвенно влияет изменение уровней белка IKZF2.

«IKZF4-зависимое заболевание или расстройство» означает любое заболевание или расстройство, на которое прямо или косвенно влияет изменение уровней содержания белка IKZF4.

D. Конкретные варианты осуществления и методы тестирования соединений формулы (I')

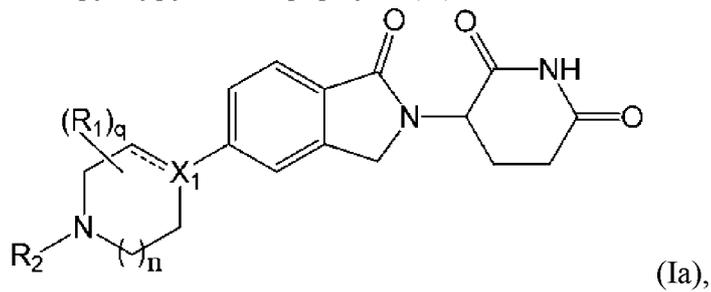
Настоящее раскрытие относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, способным изменять уровни содержания белка IKZF2, которые применимы в лечении заболеваний и расстройств, связанных с изменением уровней содержания белка IKZF2. Изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, которые применимы для уменьшения содержания или снижения уровней содержания белка IKZF2.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I'), имеющие структуру, как в формуле (I):



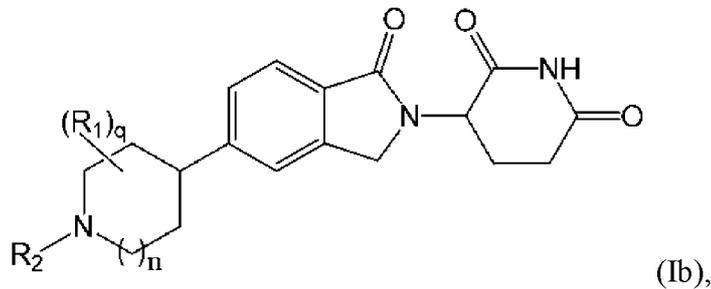
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I), имеющие структуру, как в формуле (Ia):



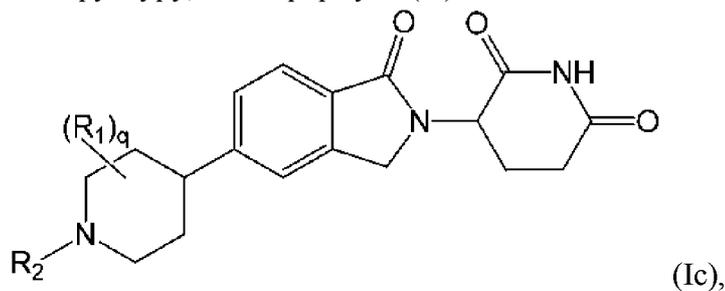
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I), имеющие структуру, как в формуле (Ib):



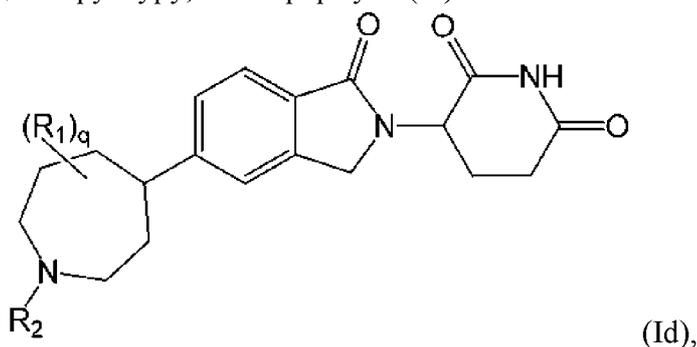
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I), имеющие структуру, как в формуле (Ic):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I), имеющие структуру, как в формуле (Id):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (т.е. формулы (I'), формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic) и/или формулы (Id)), R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил,

-C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀)арил, -C(O)O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R₄; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя R₅, или

R₁ и R₂, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероциклоалкила;

каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R_{6'}, -NR₆C(O)R_{6'}, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-четырьмя R₇;

каждый R₅ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀, или

два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5 - C_7)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R_{10} ;

каждый R_7 независимо выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_2 - C_6)алкенила, (C_2 - C_6)алкинила, (C_1 - C_6)алкокси-группы,

(C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1 - C_6)гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN,

$-O(CH_2)_{0-3}(C_6$ - $C_{10})$ арила, адамантила, $-O(CH_2)_{0-3}$ - или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_6 - C_{10})арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3 - C_7)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила и (C_1 - C_6)алкокси-группы, или

два R_7 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют $=O$, или

два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6 - C_{10})арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R_{10} , или

два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5 - C_7)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R_{10} ; и

каждый R_{11} независимо выбран из CN, (C_1 - C_6)алкокси-группы, (C_6 - C_{10})арила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси-группы, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)галогеналкокси-группы, (C_1 - C_6)гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$ и CN.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R_2 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_6 - C_{10})арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3 - C_8)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя R_5 ;

каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, (C_6 - C_{10})арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3 - C_8)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-четырьмя R₇;

каждый R₅ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀, или

два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀; и

каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₇)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀, или

два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой CR₃. В другом варианте осуществления X₁ представляет собой СН.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой CR₃, R₃ отсутствует, и $\text{---}\text{---}\text{---}$ представляет собой двойную связь. В другом варианте осуществления X₁ представляет собой CR₃, а $\text{---}\text{---}\text{---}$ представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H. В другом варианте осуществления R_x представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)галогеналкил, (C₁-C₄)гидроксиалкил или галоген. В другом варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой

(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)галогеналкил или (C₁-C₄)гидроксиалкил. В еще одном варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)гидроксиалкил или галоген. В другом варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)галогеналкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил или (C₁-C₄)галогеналкил. В другом варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил или (C₁-C₄)гидроксиалкил. В еще одном варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил или галоген. В другом варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₃)алкил. В еще одном варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой метил, этил или n-пропил, изопропил. В другом варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой метил или этил. В другом варианте осуществления каждый R₁ независимо представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул два R₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо гетероциклоалкила. В другом варианте осуществления два R₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул два R₁, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления два R₁, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила. В другом варианте осуществления два R₁, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо. В еще одном варианте осуществления два R₁, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления два R₁, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R₁, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R₂ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀)арил, -C(O)O(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя

осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил замещен одним-тремя R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R_5 .

В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 . В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 . В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой (C_2-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_2-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R_5 . В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой фенил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где фенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_3) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 . В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_3) алкил, замещенный одним-тремя R_4 .

В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R_5 . В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R_1 и R_2 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо гетероциклоалкила. В другом варианте осуществления R_1 и R_2 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо

гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой Н. В других вариантах осуществления R_3 отсутствует, если ----- представляет собой двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R_4 независимо выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6'$, $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_6'$, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, CN , $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из О, N и S, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-четырьмя R_7 . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6'$, $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_6'$, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или CN . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6'$, $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_6'$, галогена или $-\text{OH}$. В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из О, N и S, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила и 5-7-членного кольца гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-четырьмя R_7 . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила и 5-7-членного кольца гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-четырьмя R_7 .

В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6'$ и $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_6'$. В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-четырьмя R_7 . В еще одном варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-четырьмя R_7 . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R_7 .

В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила

или 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-тремя R₇. В еще одном варианте осуществления каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероарил замещены одним-тремя R₇.

В другом варианте осуществления каждый R₄ независимо выбран из (C₃-C₈)циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R₇. В другом варианте осуществления каждый R₄ независимо выбран из (C₃-C₈)циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы циклоалкила и гетероциклоалкила замещены одним-тремя R₇.

В другом варианте осуществления каждый R₄ независимо представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним-тремя R₇. В еще одном варианте осуществления каждый R₄ независимо представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R₇.

В другом варианте осуществления каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя R₇. В другом варианте осуществления каждый R₄ независимо представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R₅ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R₅ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R₅ независимо выбран из (C₃-C₇)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В другом варианте осуществления каждый R₅ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных

из O, N и S.

В другом варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) галогеналкокси-группы. В еще одном варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN. В другом варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, -OH и CN.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R_{10} , или два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R_{10} , или два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R_{10} . В еще одном варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила, необязательно замещенное одним-тремя R_{10} . В еще одном варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

кольцо (C₅-C₇)циклоалкила, необязательно замещенное одним-тремя R₁₀. В еще одном варианте осуществления два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R₁₀.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R₆ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H или (C₆-C₁₀)арил. В еще одном варианте осуществления R₆ представляет собой (C₁-C₃)алкил или (C₆-C₁₀)арил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R₆ представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R_{6'} представляет собой H или (C₆-C₁₀)арил. В еще одном варианте осуществления R_{6'} представляет собой (C₁-C₃)алкил или (C₆-C₁₀)арил. В другом варианте осуществления R_{6'} представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{6'} представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{6'} представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_{6'} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₇-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)галогеналкокси-группы, -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀)арила, адамантила, -O(CH₂)₀₋₃-5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₇)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R₁₁, и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)алкокси-группы. В другом варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀)арила, -O(CH₂)₀₋₃-5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₇)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил

необязательно замещен одним или несколькими R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси-группы.

В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, $-O(CH_2)_{0-3-5}$ - или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси-группы.

В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо представляет собой $(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$,

$-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN ,

$-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арил, $-O(CH_2)_{0-3-5}$ - или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , бициклического 9-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , где арил и гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси-группы.

В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S . В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$ и CN .

В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$ и CN . В еще одном варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) галогеналкокси-группы. В другом

варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$ и CN . В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S .

В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси-группы, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S . В еще одном варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси-группы, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN и (C_6-C_{10}) арила.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , необязательно замещенное одним-четырьмя R_{10} , или два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , необязательно замещенное одним-четырьмя R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к расположенным

рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀. В другом варианте осуществления два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀. В другом варианте осуществления два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R₁₀.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R₈ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R₈ представляет собой H, метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R₈ представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R₈ представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R₈ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R₉ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R₉ представляет собой H, метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R₉ представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R₉ представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R₉ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила или галогена. В другом варианте осуществления каждый R₁₀ независимо выбран из -OH, -NH₂ и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)галогеналкокси-группы и галогена. В другом варианте осуществления каждый R₁₀ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила или галогена.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул два R₁₀ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O).

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₆-C₁₀)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN. В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₆-C₁₀)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно

замещены одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN. В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси-группы и (C₆-C₁₀)арила, где арил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN.

В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси-группы и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN. В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN и (C₁-C₆)алкокси-группы. В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R₁₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления R₁₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, фенил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления R₁₂ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)галогеналкил, фенил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул r равно 0 или 1. В другом варианте осуществления r равно 1 или 2. В еще одном варианте осуществления r равно 0 или 2. В другом варианте осуществления r равно 0. В еще одном варианте осуществления r равно 1. В другом варианте осуществления r равно 2.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равно 0 или 1. В другом варианте осуществления n равно 1 или 2. В еще одном варианте осуществления n равно 0 или 2. В другом варианте осуществления n равно 0. В еще одном варианте осуществления n равно 1. В другом варианте осуществления n равно 2.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n+n_1 \leq 3$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n₁ равно 1. В другом варианте осуществления n₁ равно 2.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равно 0, и n₁ равно 1. В другом варианте осуществления n равно 1, и n₁ равно 2. В другом варианте

осуществления n равно 2, и n_1 равно 1. В другом варианте осуществления n равно 1, и n_1 равно 1.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул q равно 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления q равно 1, 2, 3 или 4. В еще одном варианте осуществления q равно 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления q равно 1, 2 или 3. В еще одном варианте осуществления q равно 2, 3 или 4. В другом варианте осуществления q равно 0 или 1. В еще одном варианте осуществления q равно 1 или 2. В другом варианте осуществления q равно 2 или 3. В еще одном варианте осуществления q равно 3 или 4. В другом варианте осуществления q равно 0. В еще одном варианте осуществления q равно 1. В другом варианте осуществления q равно 2. В еще одном варианте осуществления q равно 3. В другом варианте осуществления q равно 4.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, и n равно 1. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, и n равно 1, а q равно 0.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, а q равно 0 или 1. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, а R_1 представляет собой (C₁-C₆)алкил. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, и R_2 представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, и R_2 представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним-тремя R_4 .

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним-тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, R_2 представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, R_2 представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил,

гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним-тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним-тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₂-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₂-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R₂ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя R₅. В другом варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R₂ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_2 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_2 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0 или 1, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_2 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, и R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-

гетероциклоалкила обязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, n_1 равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила обязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, обязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила и гетероарила обязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила и гетероарила обязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, n_1 равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, обязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила и гетероарила обязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, n_1 равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, обязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из О, N и S, где группы арила и гетероарила обязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, обязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, обязательно замещенный одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, обязательно замещенный одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет

собой СН, n равно 1, n_1 равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 1, n_1 равно 1, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, и n равно 2. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 2, и q равно 0. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 2, и q равно 0 или 1. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, а R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним-тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним-тремя R₇.

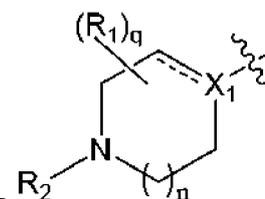
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₂-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₂-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R₂ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R₂ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя R₅. В другом варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R₂ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

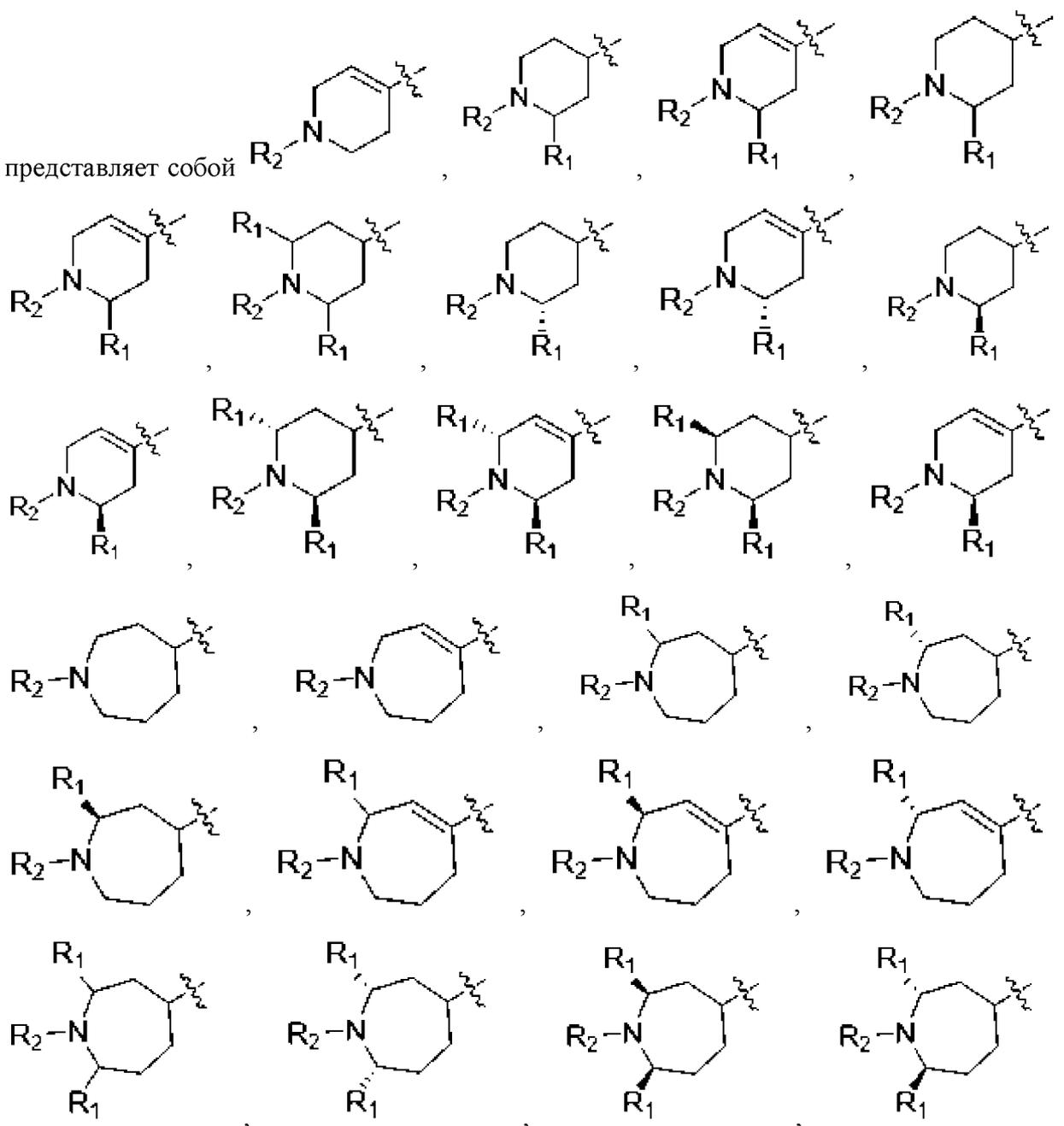
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним-тремя R₅. В еще одном варианте осуществления X₁ представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R₂ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,

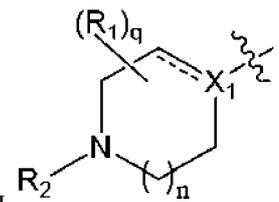
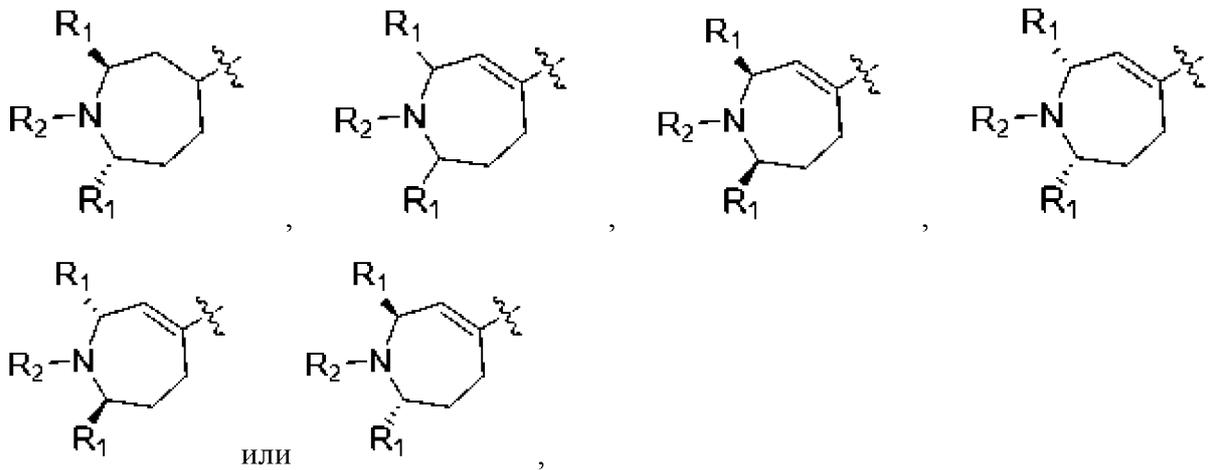
необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой CH , n равно 2, q равно 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_2 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя R_5 . В другом варианте осуществления X_1 представляет собой CH , n равно 2, q равно 0 или 1, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_2 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним-тремя R_5 .



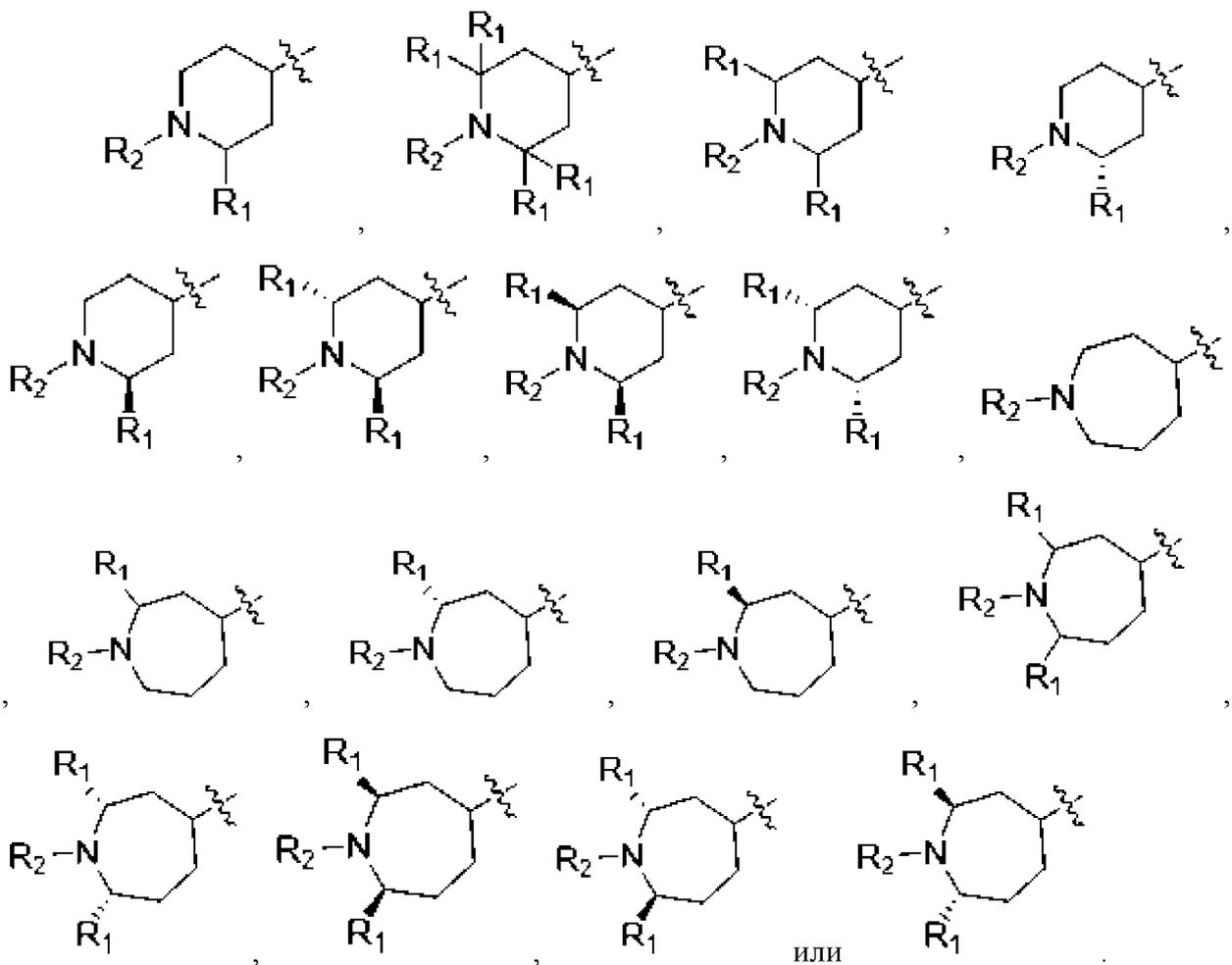
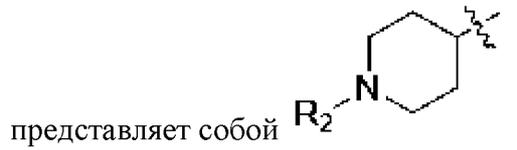
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул

представляет собой

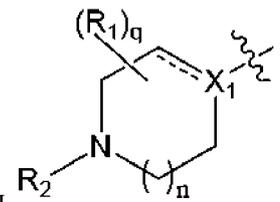




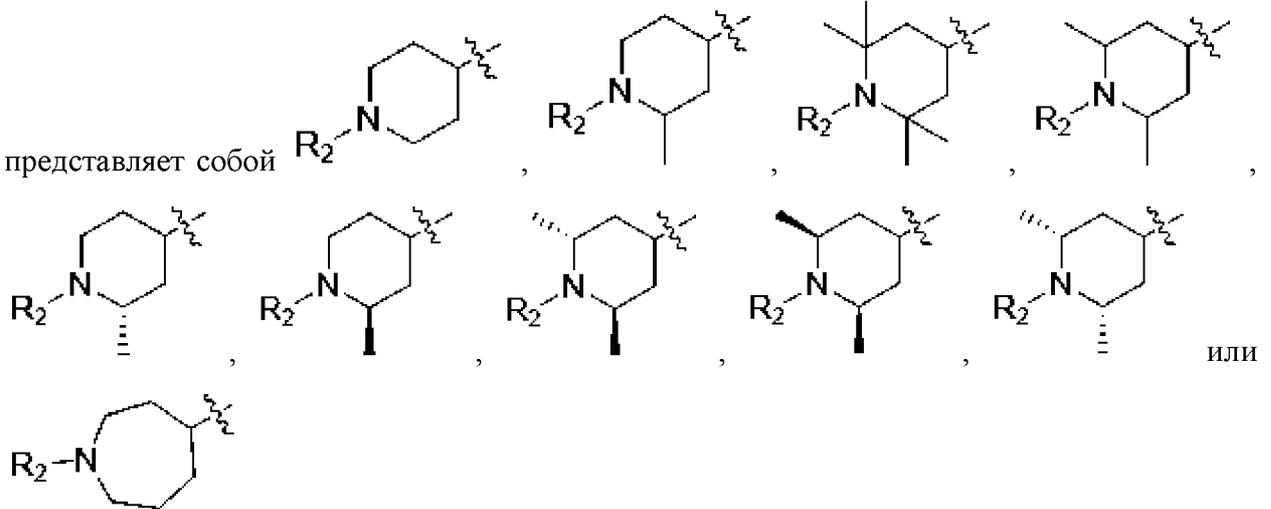
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул



В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул

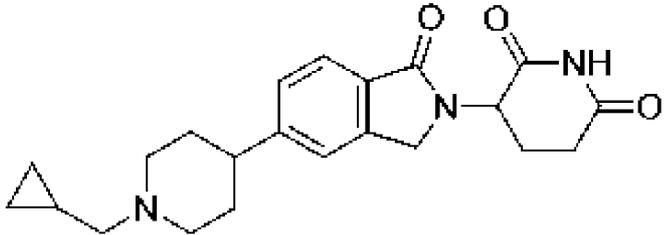
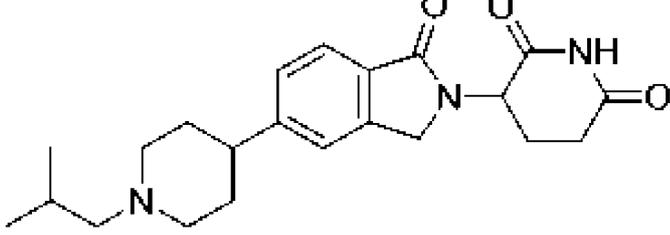
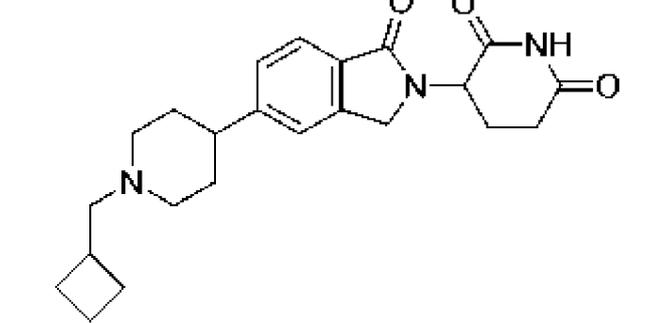
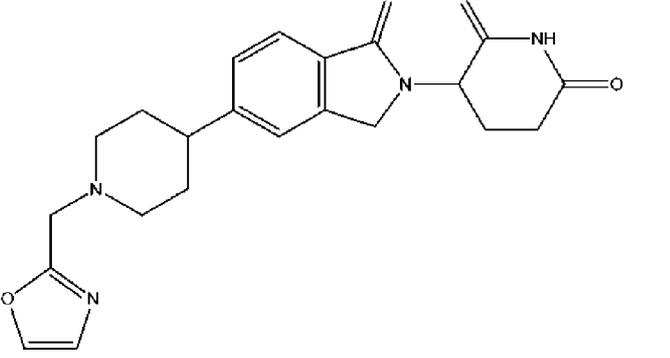
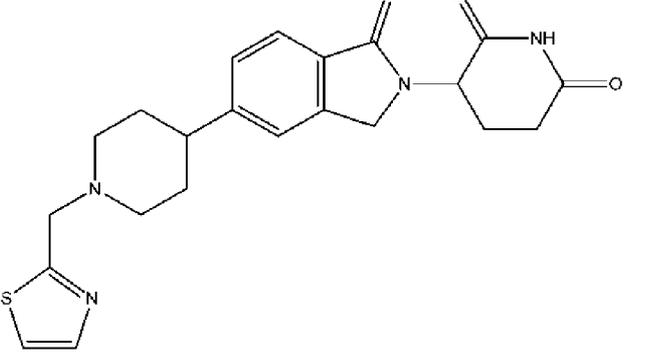


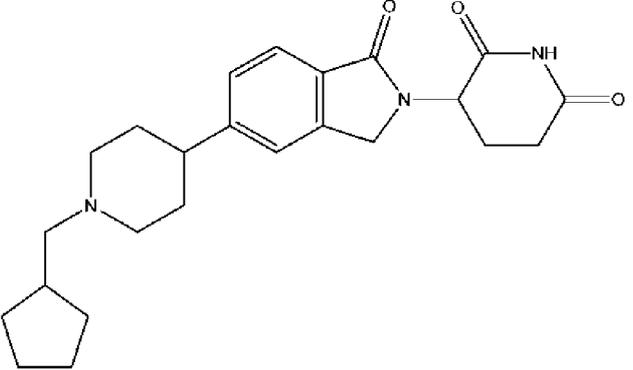
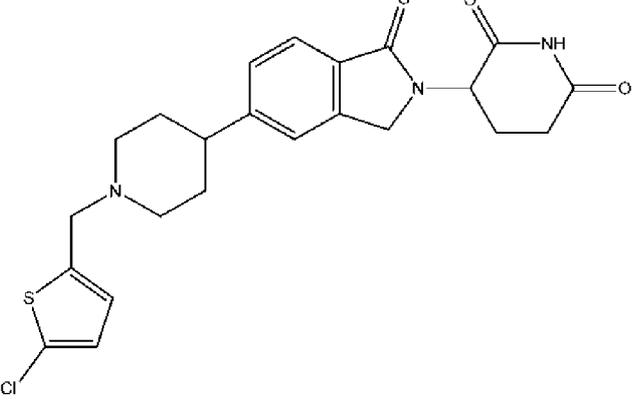
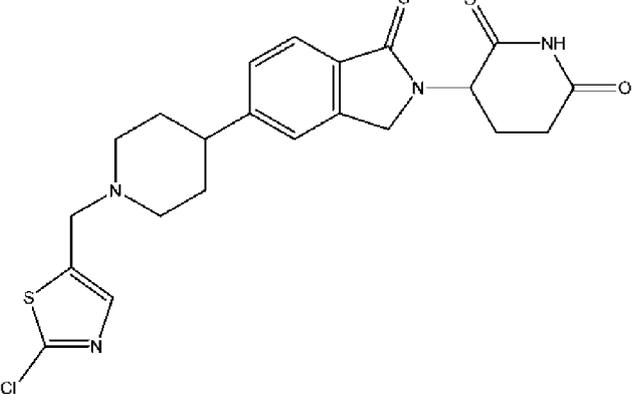
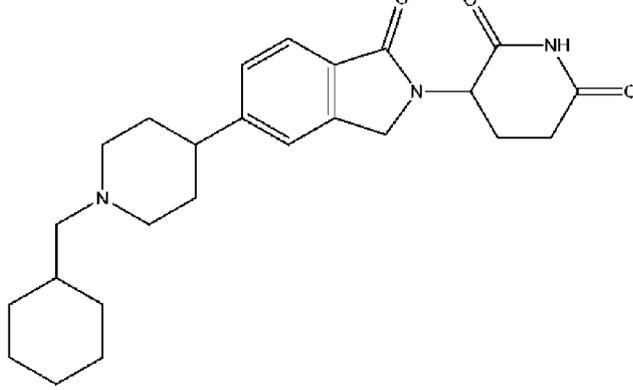
представляет собой

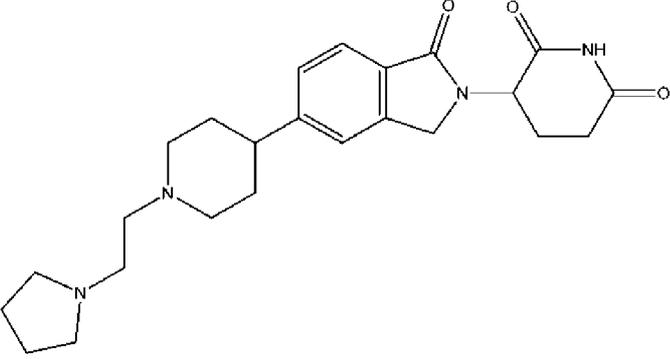
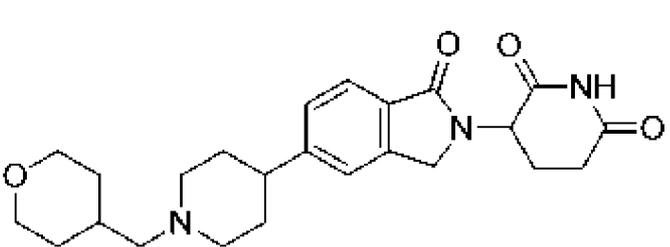
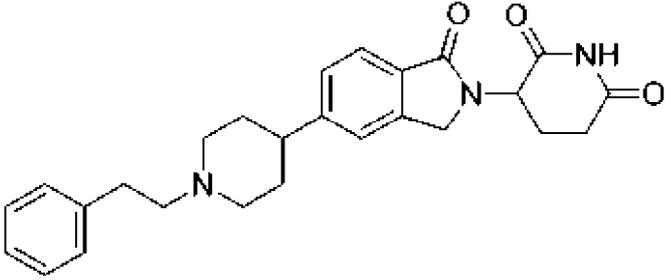
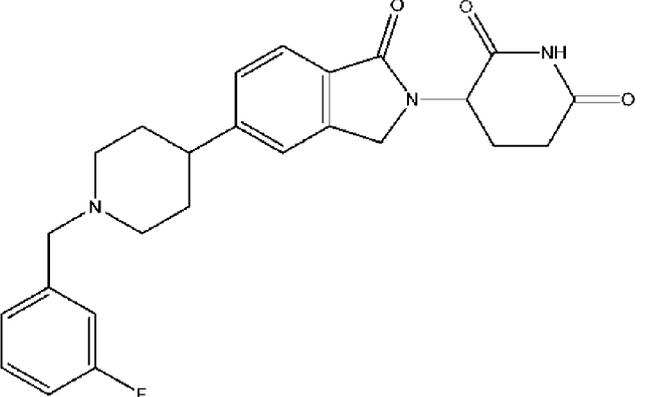


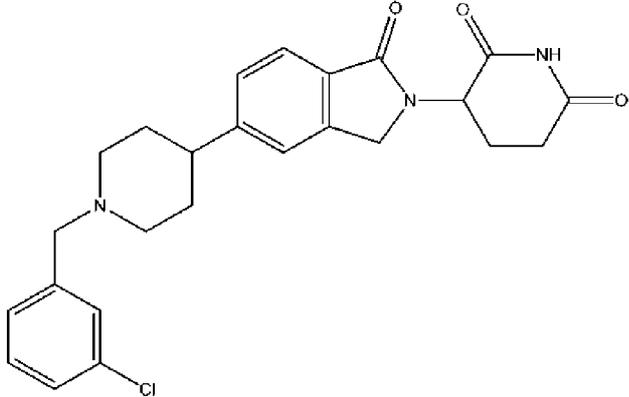
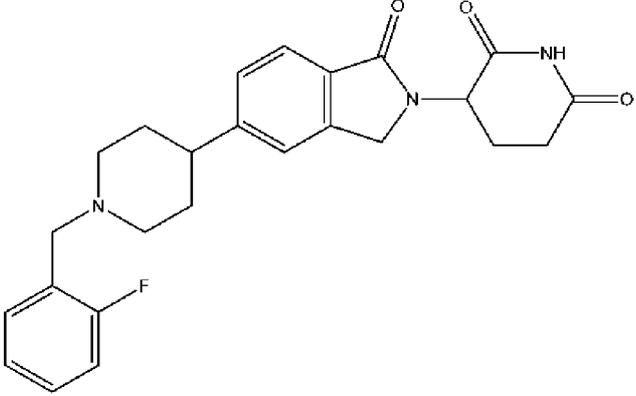
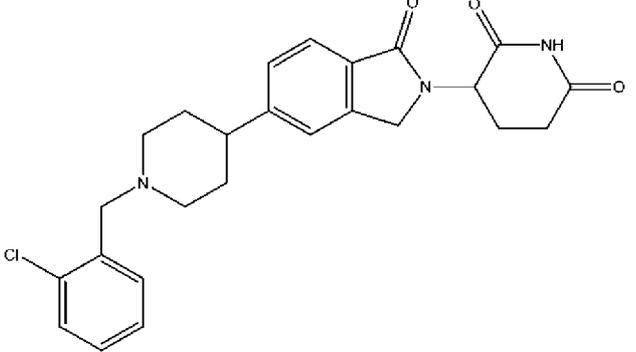
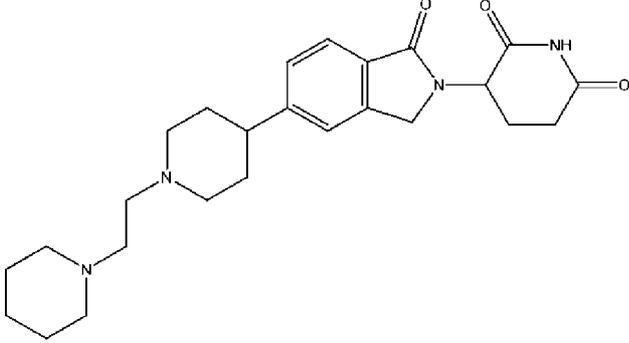
Неограничивающие иллюстративные соединения данного изобретения включают:

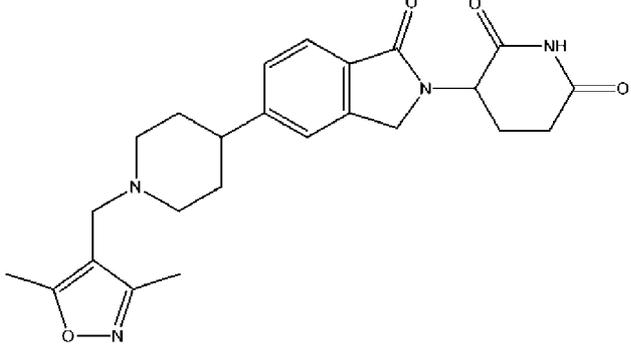
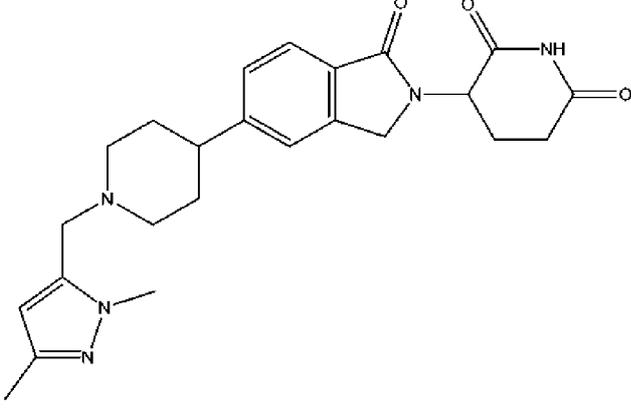
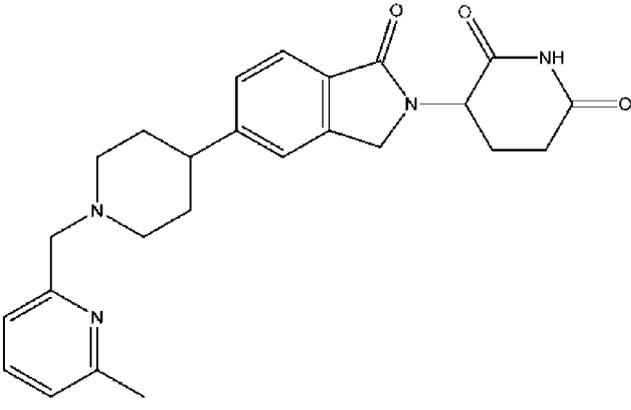
Соединение №	Структура	Название соединения
I-1		3-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-2		3-(1-оксо-5-(1-пропилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

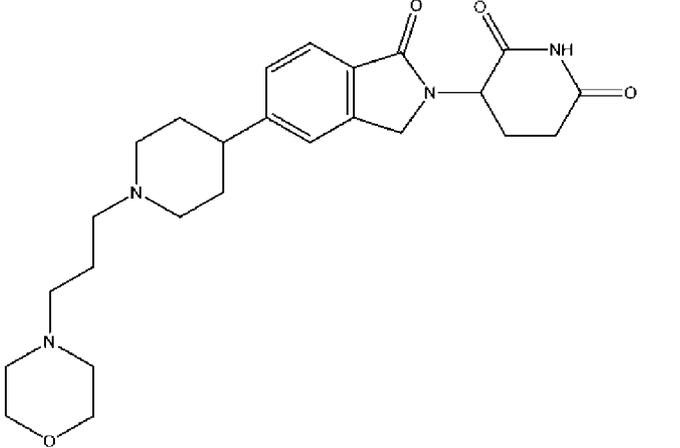
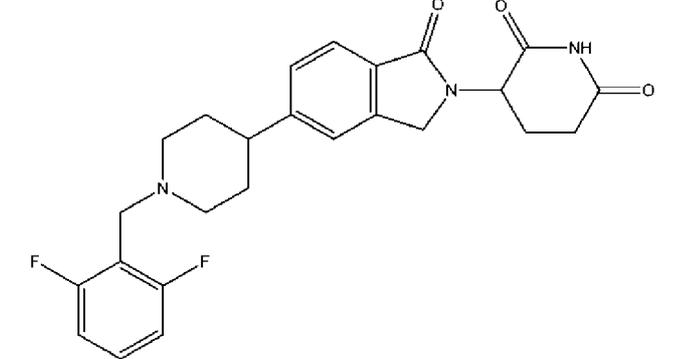
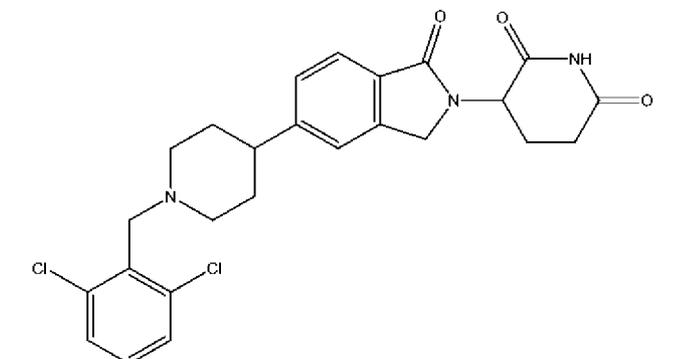
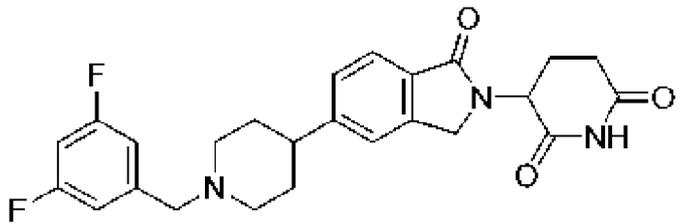
Соединение №	Структура	Название соединения
I-3		3-(5-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-4		3-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-5		3-(5-(1-(циклобутилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-6		3-(5-(1-(оксазол-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-7		3-(1-оксо-5-(1-(тиазол-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

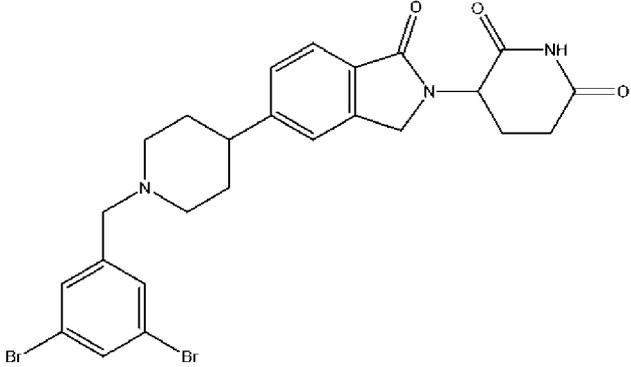
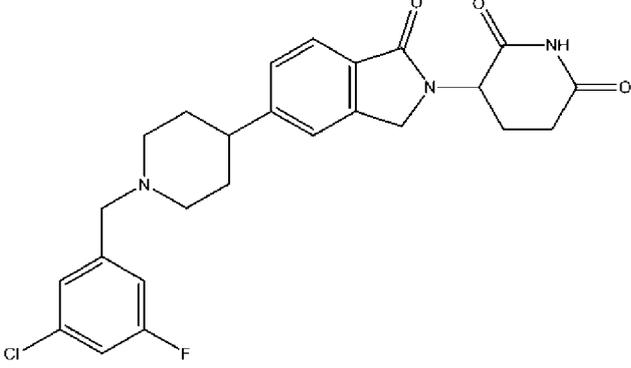
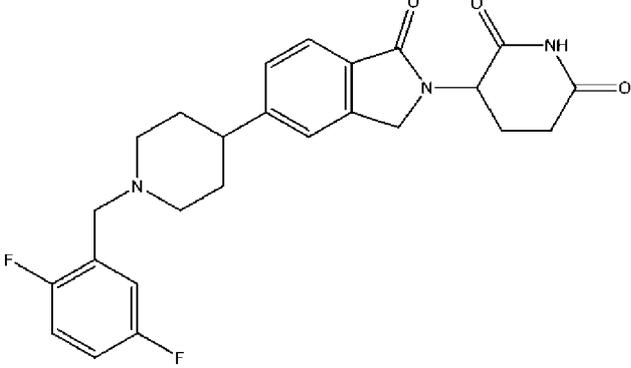
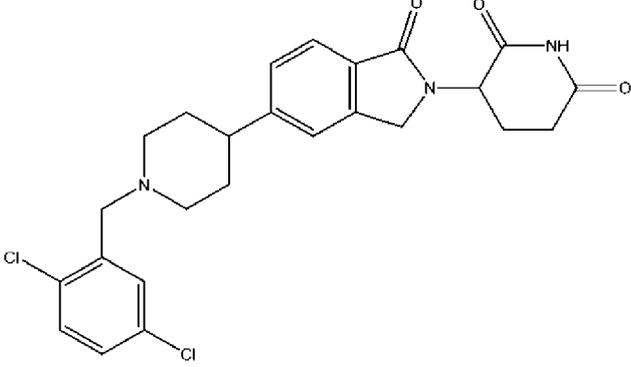
Соединение №	Структура	Название соединения
I-8		3-(5-(1-(циклопентилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-9		3-(5-(1-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-10		3-(5-(1-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-11		3-(5-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

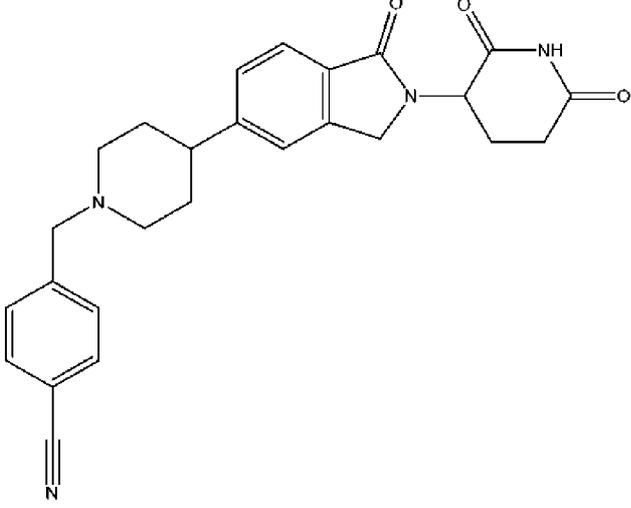
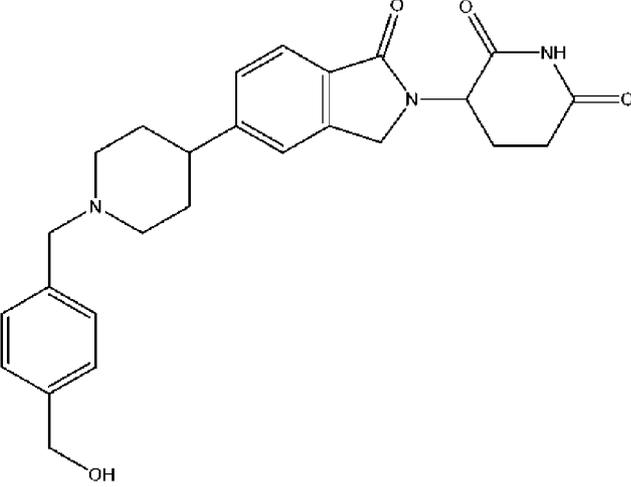
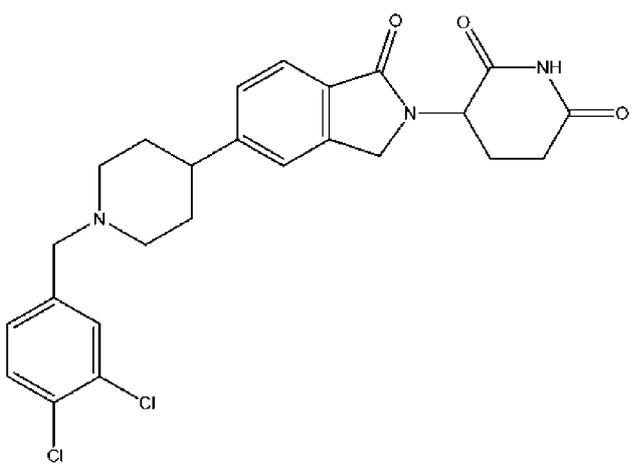
Соединение №	Структура	Название соединения
I-12		3-(1-оксо-5-(1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-13		3-(1-оксо-5-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-14		3-(1-оксо-5-(1-фенэтилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-15		3-(5-(1-(3-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-16		3-(5-(1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-17		3-(5-(1-(2-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-18		3-(5-(1-(2-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-19		3-(1-оксо-5-(1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

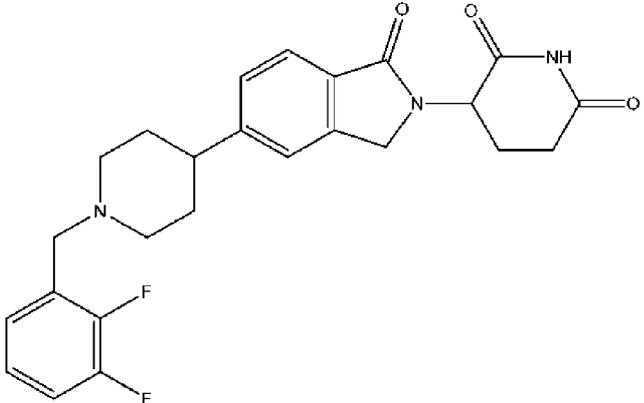
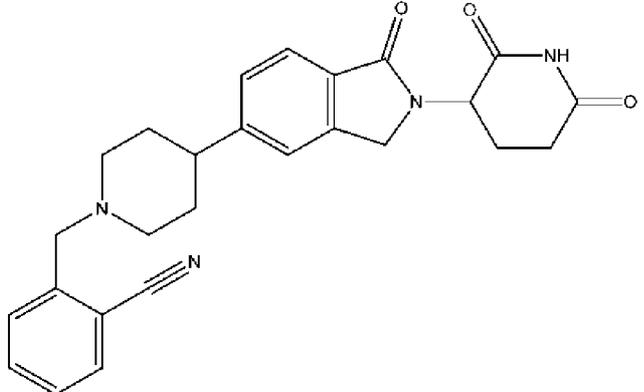
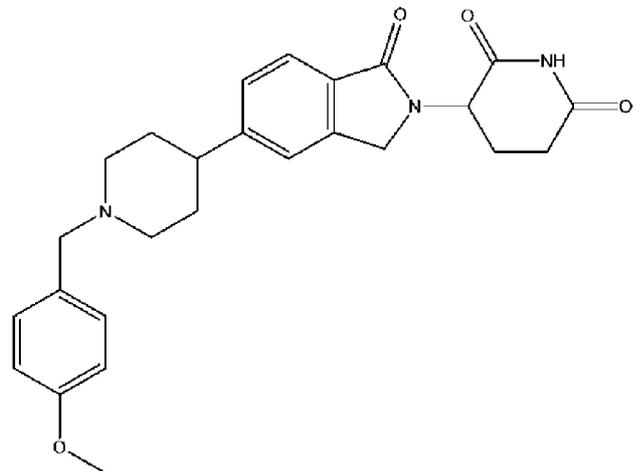
Соединение №	Структура	Название соединения
I-20		3-(5-(1-((3,5- диметилизоксазол-4- ил)метил)пиперидин-4-ил)- 1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион
I-21		3-(5-(1-((1,3-диметил-1Н- пирозол-5- ил)метил)пиперидин-4-ил)- 1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион
I-22		3-(5-(1-((6-метилпиперидин- 2-ил)метил)пиперидин-4- ил)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион

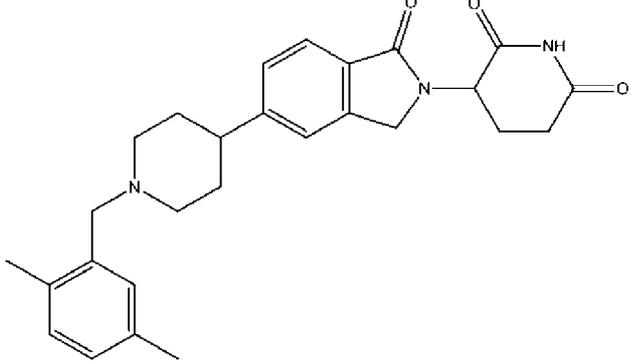
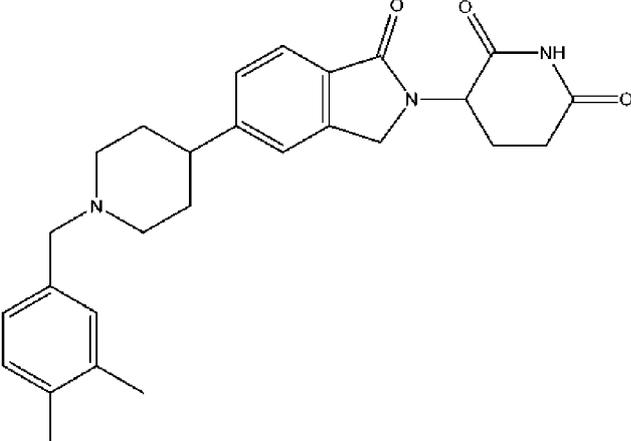
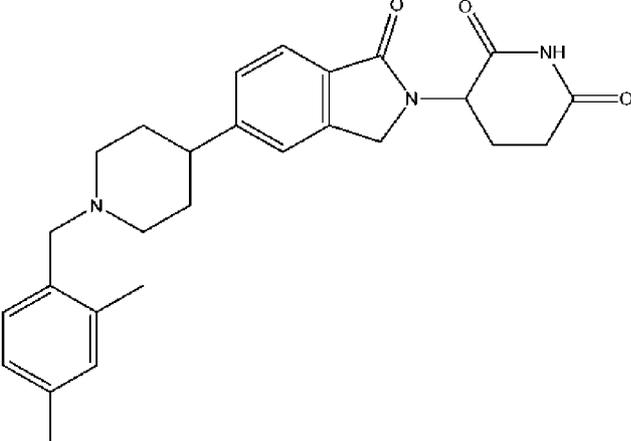
Соединение №	Структура	Название соединения
I-23		3-(5-(1-(3-морфолинопропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-24		3-(5-(1-(2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-25		3-(5-(1-(2,6-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-26		3-(5-(1-(3,5-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

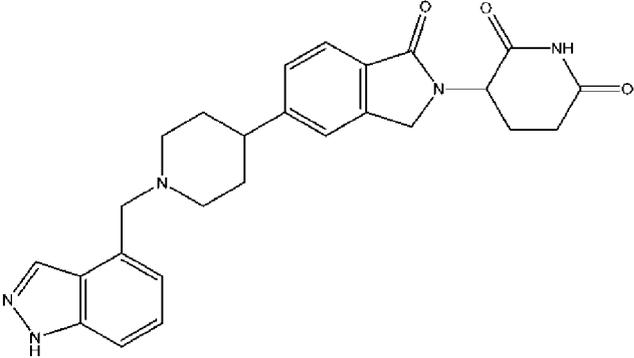
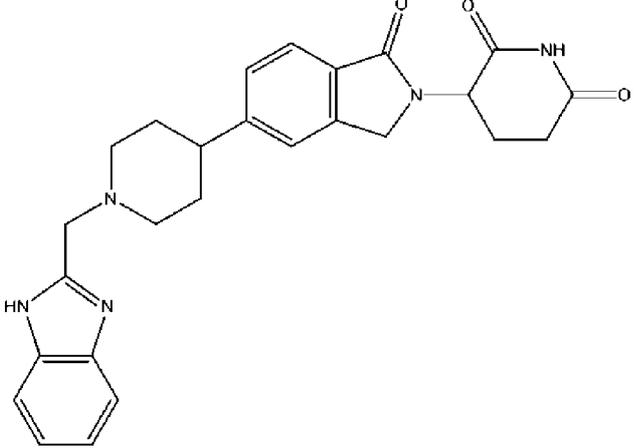
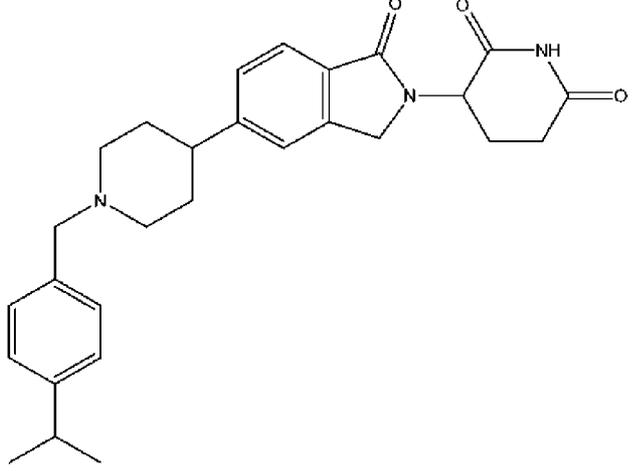
Соединение №	Структура	Название соединения
I-27		3-(5-(1-(3,5-дибромбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-28		3-(5-(1-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-29		3-(5-(1-(2,5-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-30		3-(5-(1-(2,5-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-31		<p>4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрил (или 3-(5-(1-(4-нитрилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион)</p>
I-32		<p>3-(5-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
I-33		<p>3-(5-(1-(3,4-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

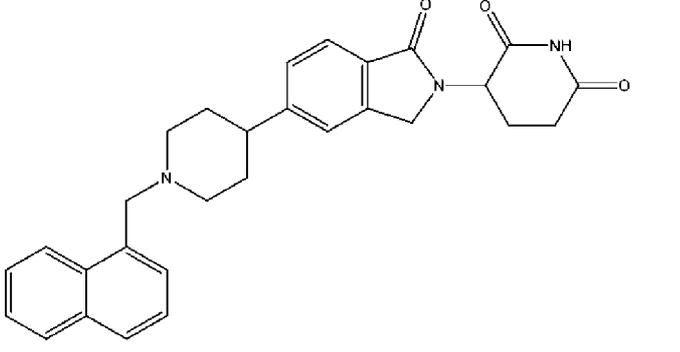
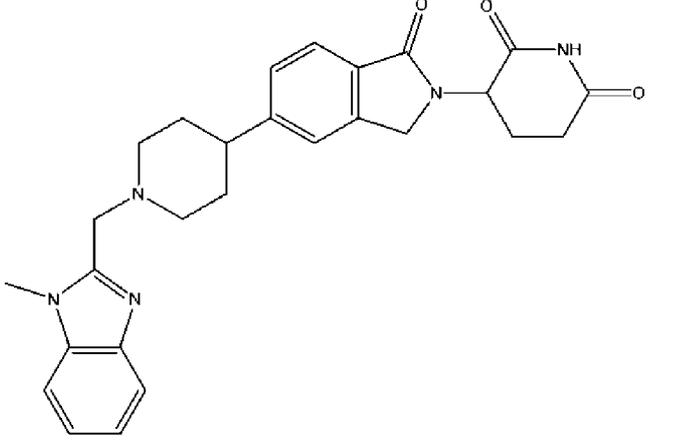
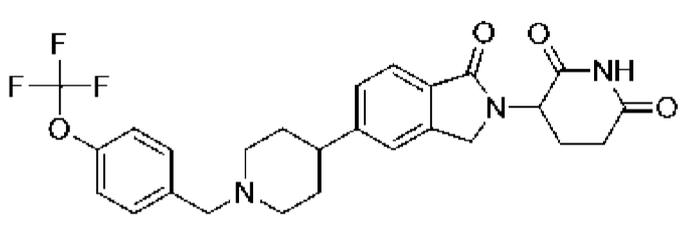
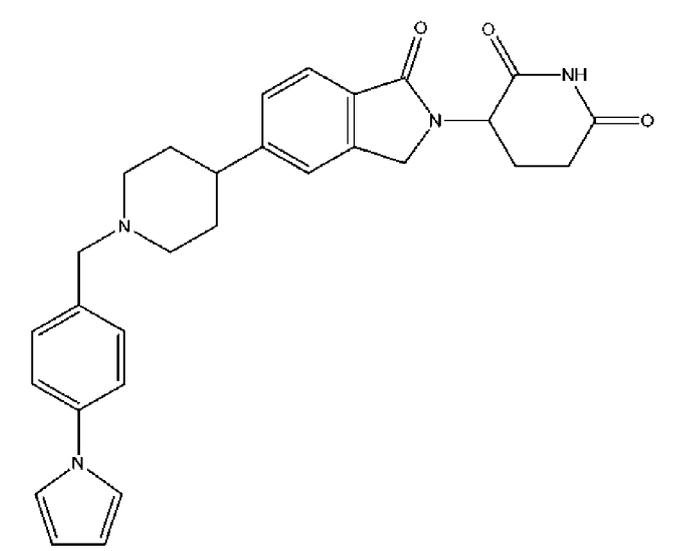
Соединение №	Структура	Название соединения
I-34		3-(5-(1-(4-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-35		3-(5-(1-(2-хлор-4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-36		3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрил

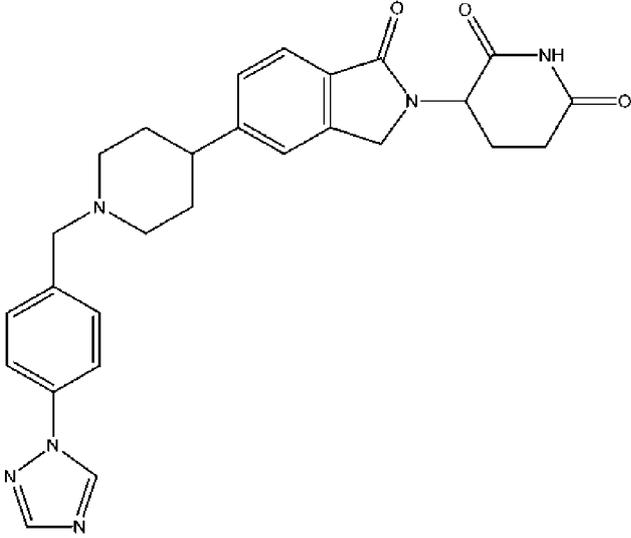
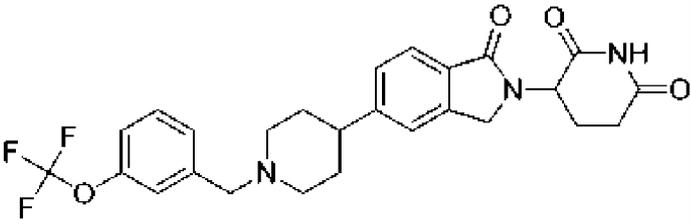
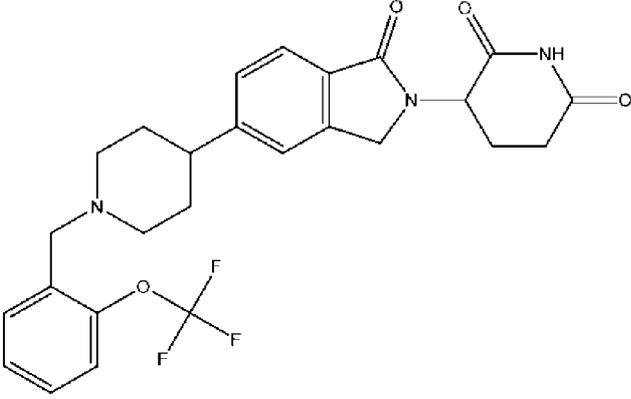
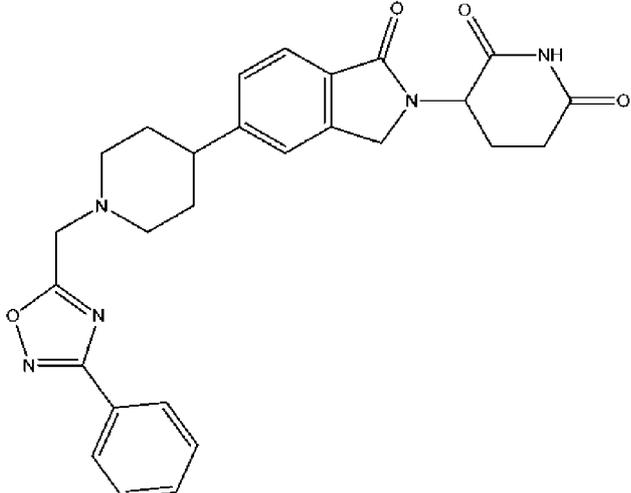
Соединение №	Структура	Название соединения
I-37		3-(5-(1-(2,3-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-38		2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрил
I-39		3-(5-(1-(4-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

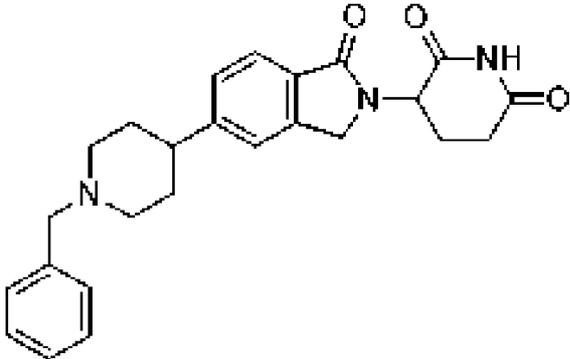
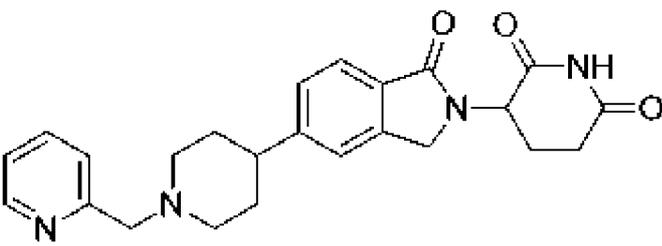
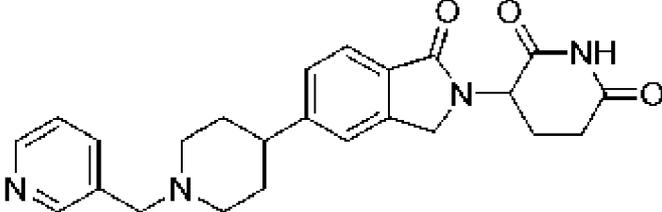
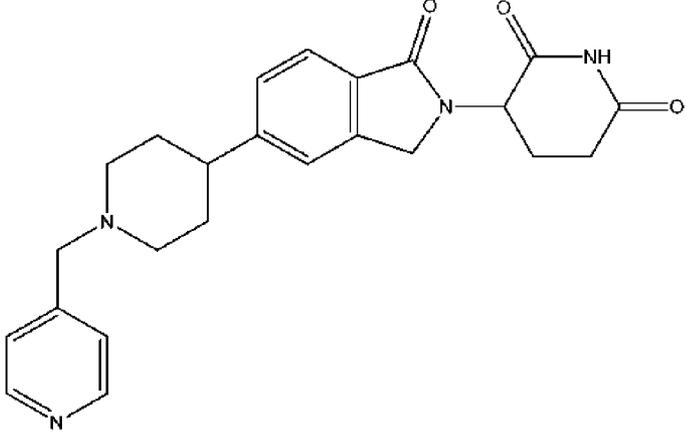
Соединение №	Структура	Название соединения
I-40		3-(5-(1-(2,5- диметилбензил)пиперидин- 4-ил)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион
I-41		3-(5-(1-(3,4- диметилбензил)пиперидин- 4-ил)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион
I-42		3-(5-(1-(2,4- диметилбензил)пиперидин- 4-ил)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион

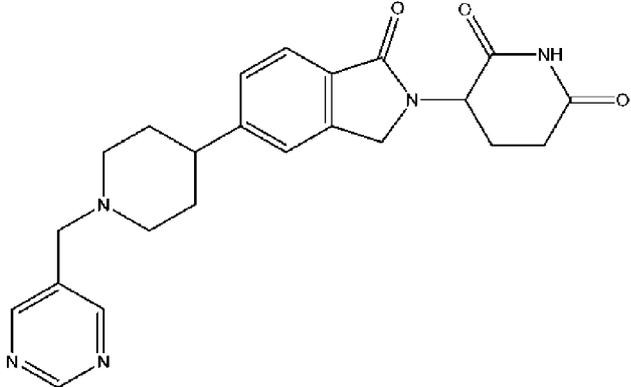
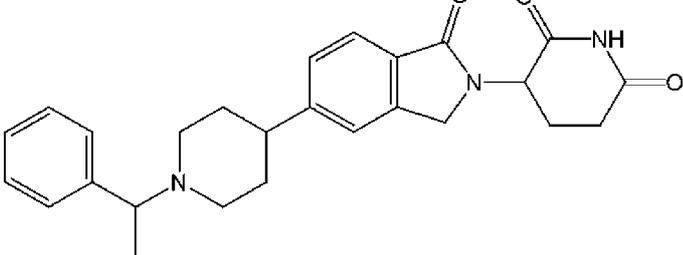
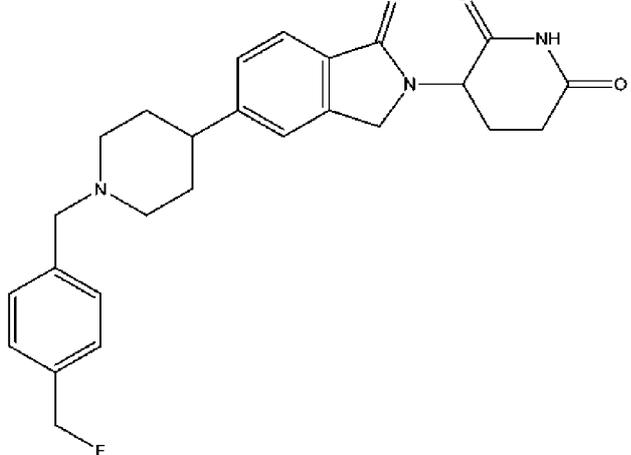
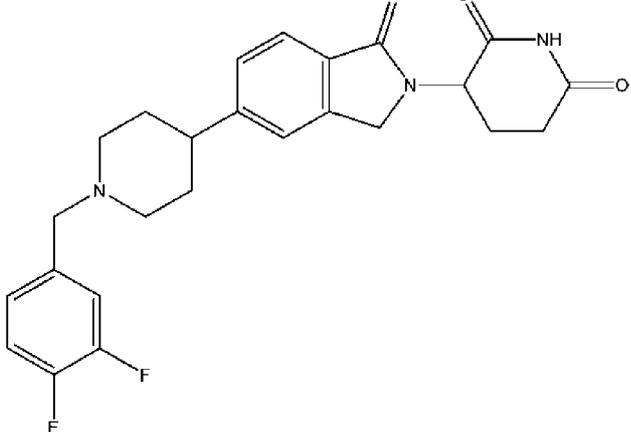
Соединение №	Структура	Название соединения
I-43		3-(5-(1-((1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-44		3-(5-(1-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-45		3-(5-(1-(4-изопропилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

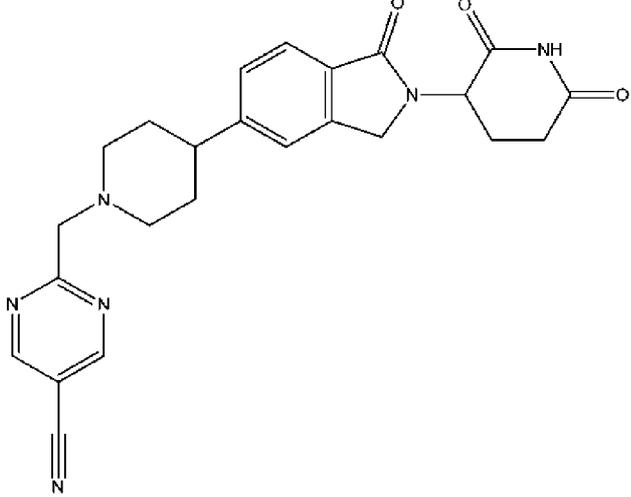
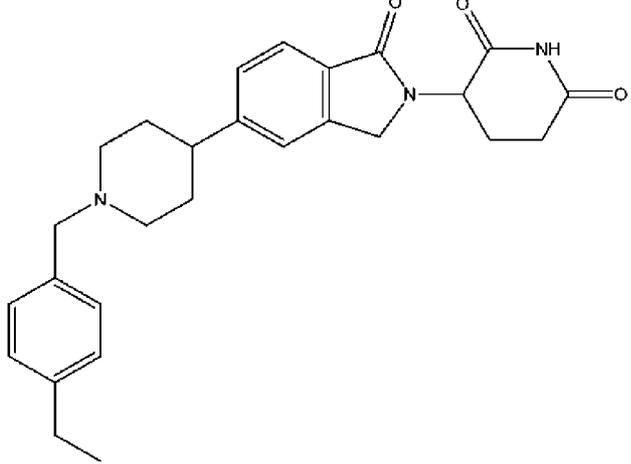
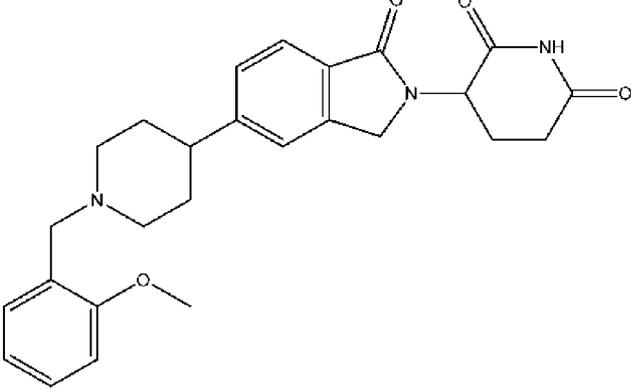
Соединение №	Структура	Название соединения
I-46		метил-5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилат
I-47		3-(5-(1-(нафталин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-48		3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

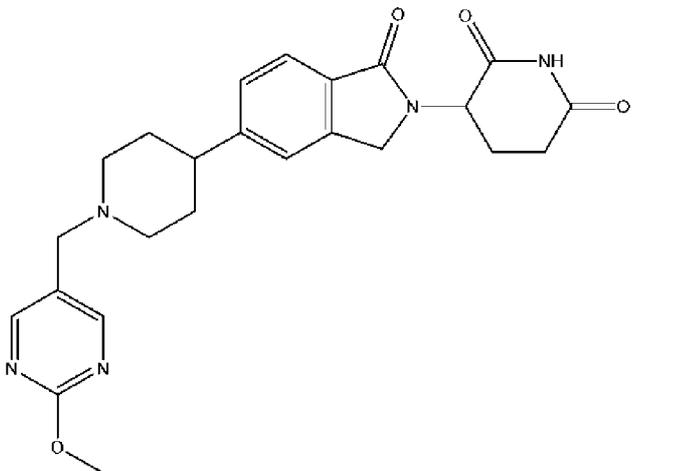
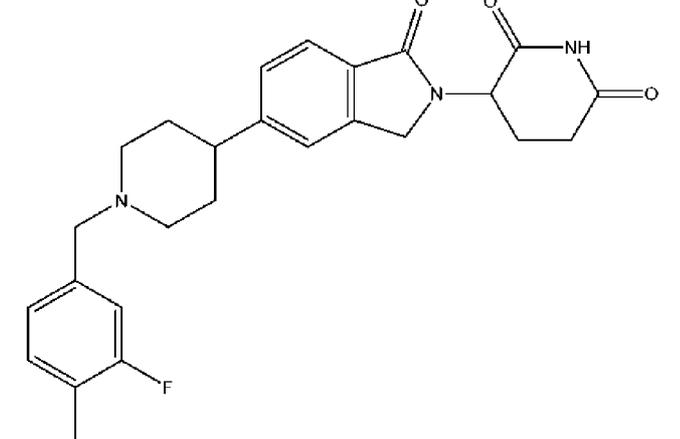
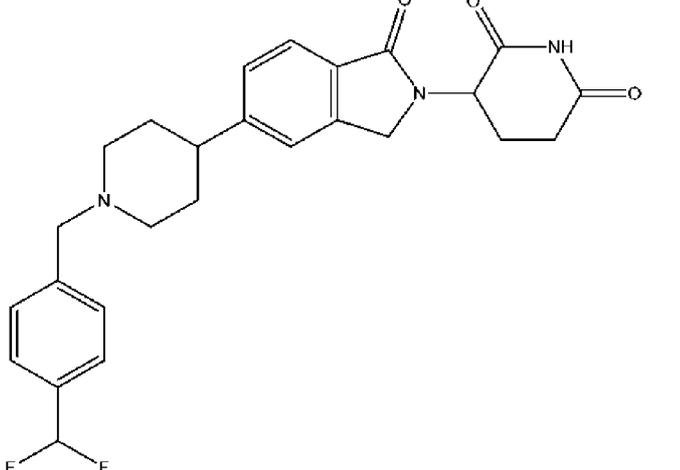
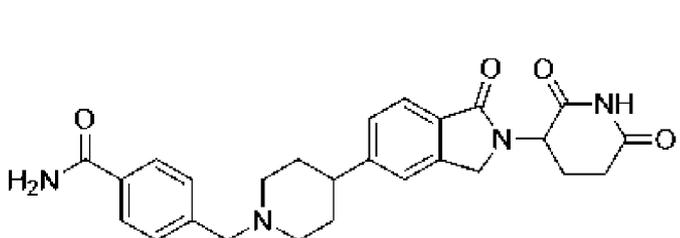
Соединение №	Структура	Название соединения
I-49		3-(5-(1-(нафталин-1-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-50		3-(5-(1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-51		3-(1-оксо-5-(1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-52		3-(5-(1-(4-(1H-пиррол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

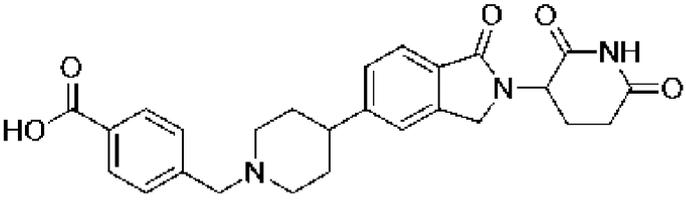
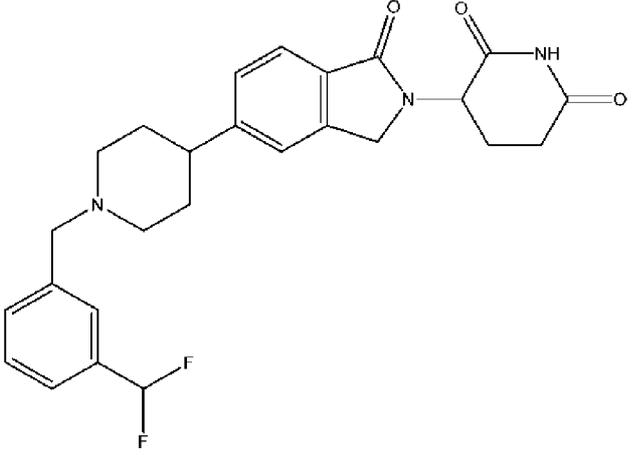
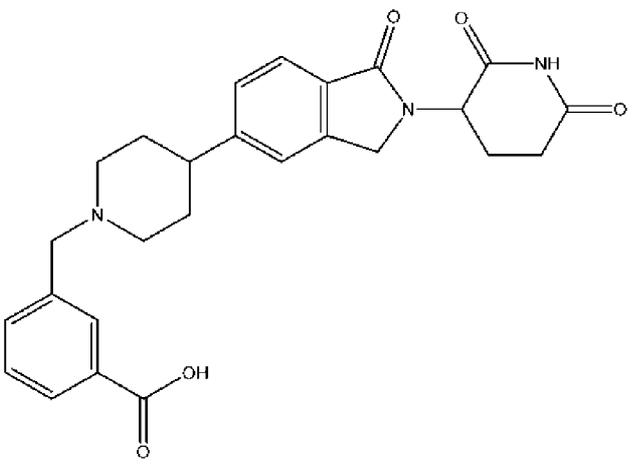
Соединение №	Структура	Название соединения
I-53		3-(5-(1-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-54		3-(1-оксо-5-(1-(3-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-55		3-(1-оксо-5-(1-(2-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-56		3-(1-оксо-5-(1-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

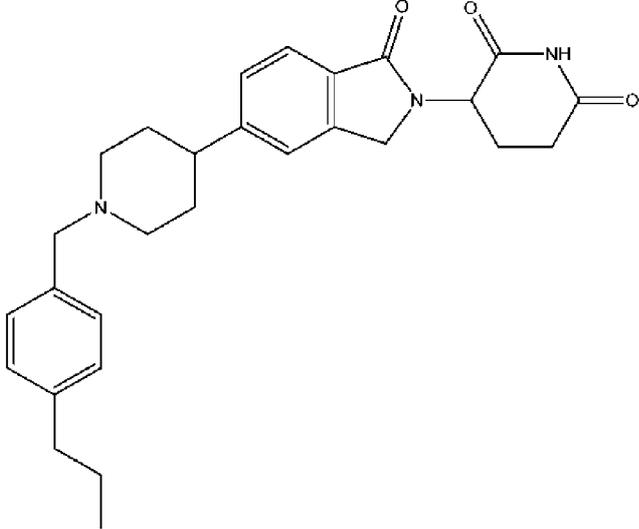
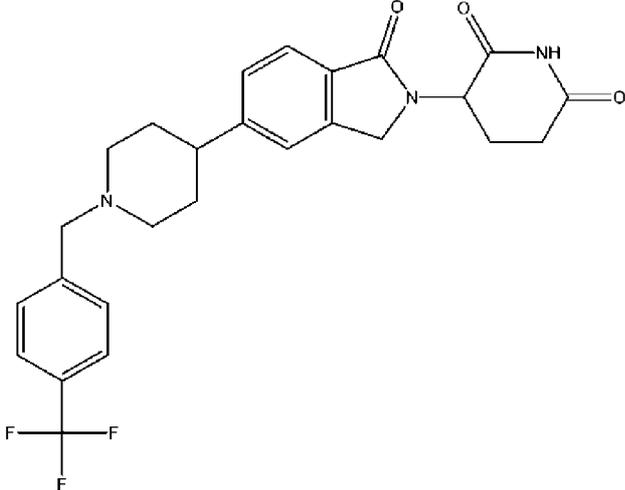
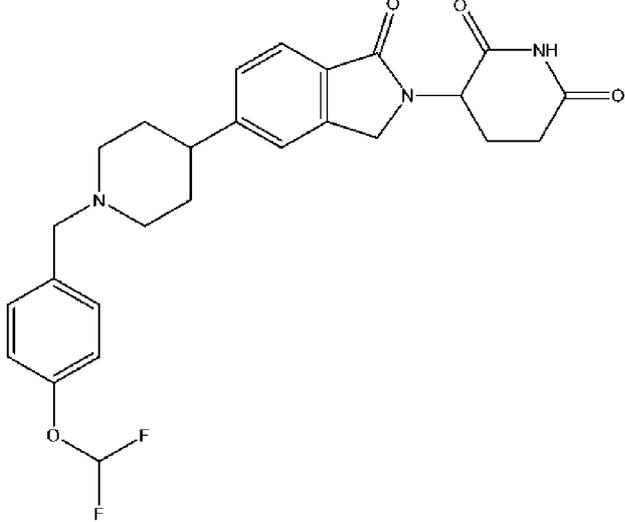
Соединение №	Структура	Название соединения
I-57		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-58		3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-59		3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-60		3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

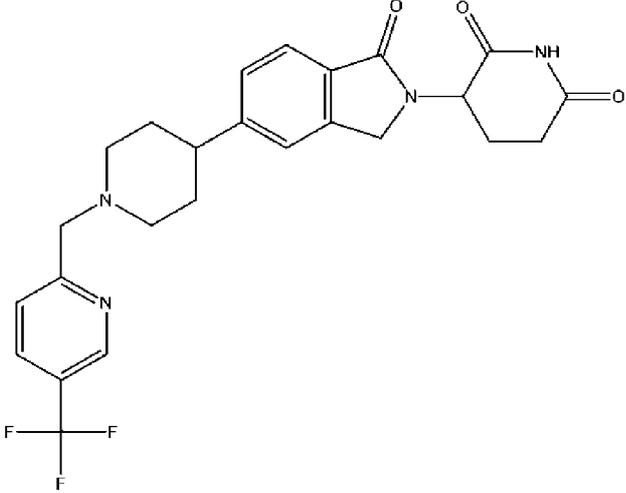
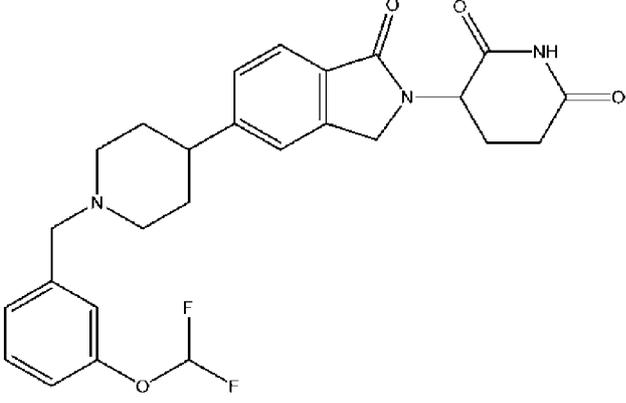
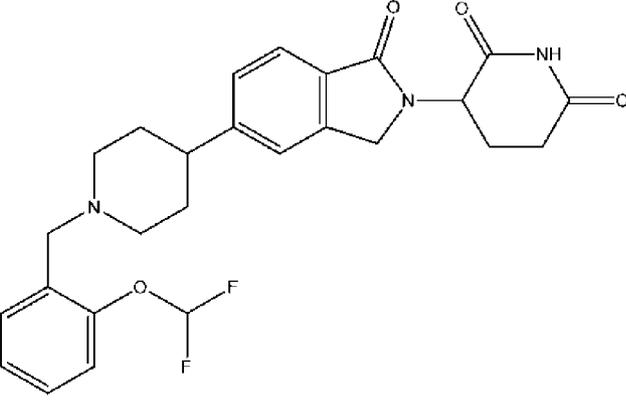
Соединение №	Структура	Название соединения
I-61		3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-5-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-62		3-(1-оксо-5-(1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-63		3-(5-(1-(4-(фторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-64		3-(5-(1-(3,4-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-65		2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиримидин-5-карбонитрил
I-66		3-(5-(1-(4-этилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-67		3-(5-(1-(2-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

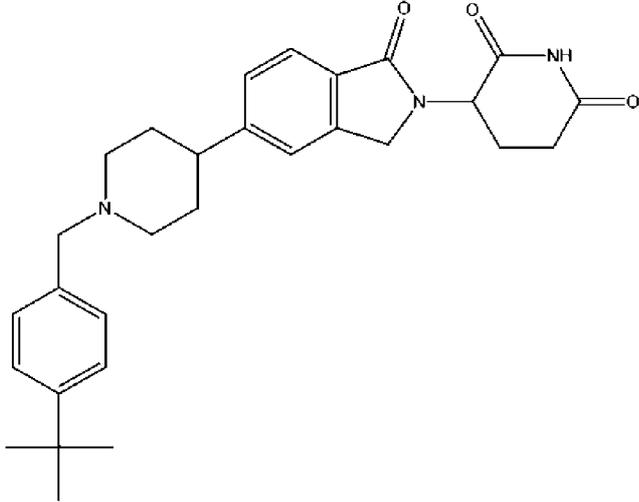
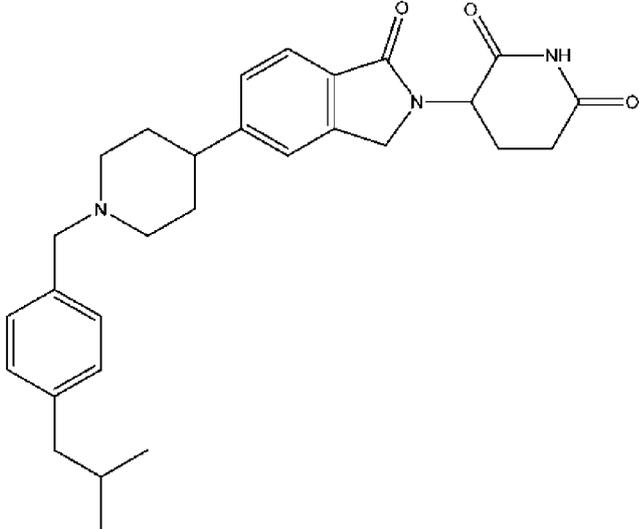
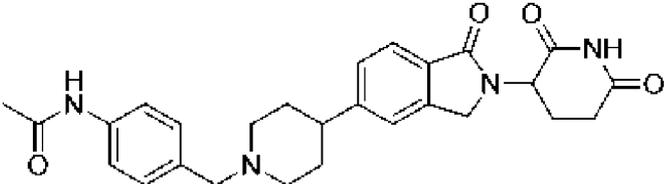
Соединение №	Структура	Название соединения
I-68		3-(5-(1-((2-метоксипиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-69		3-(5-(1-(3-фтор-4-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-70		3-(5-(1-(4-(дифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-71		4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)бензамид

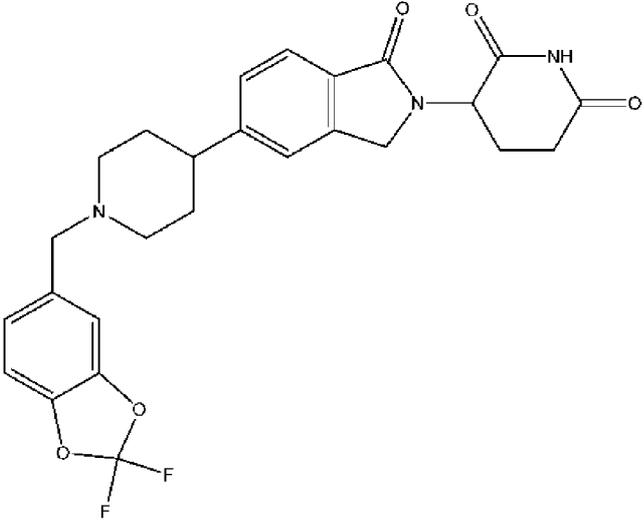
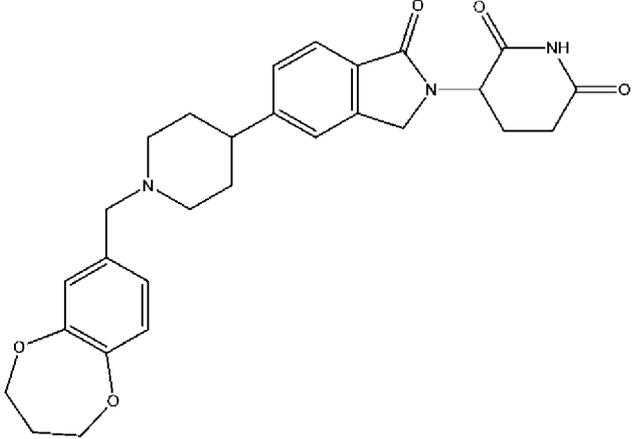
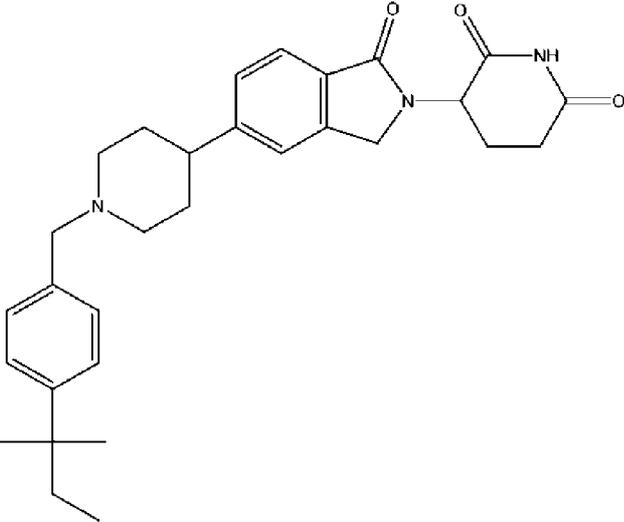
Соединение №	Структура	Название соединения
I-72		4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензойная кислота
I-73		3-(5-(1-(3-(дифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-74		3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензойная кислота

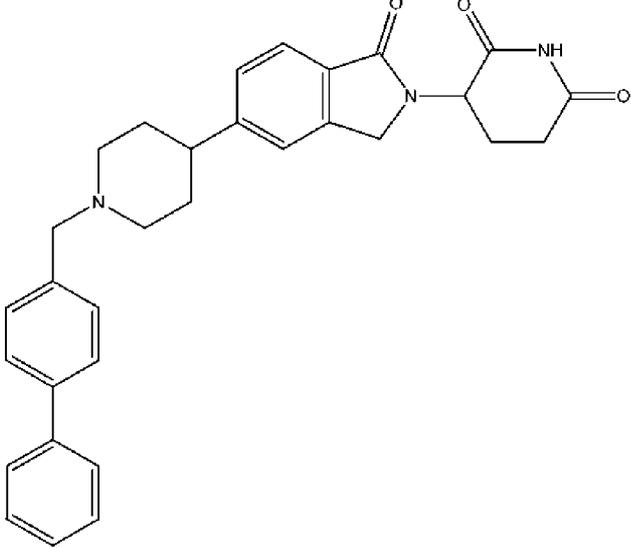
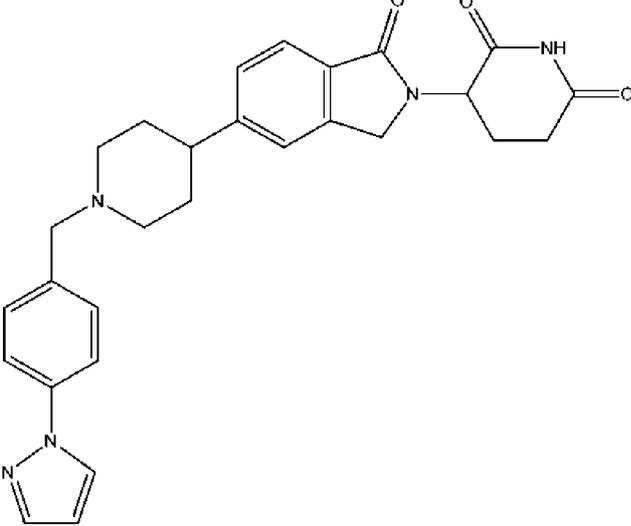
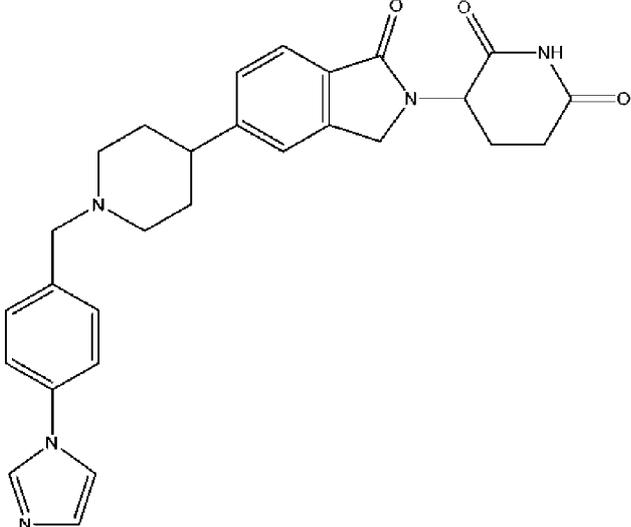
Соединение №	Структура	Название соединения
I-75		3-(1-оксо-5-(1-(4-пропилбензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-76		3-(1-оксо-5-(1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-77		3-(5-(1-(4-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

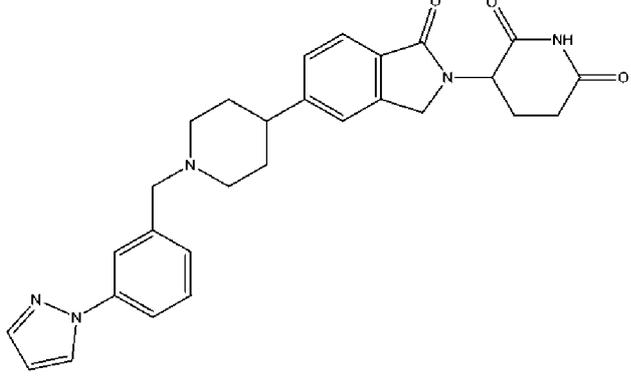
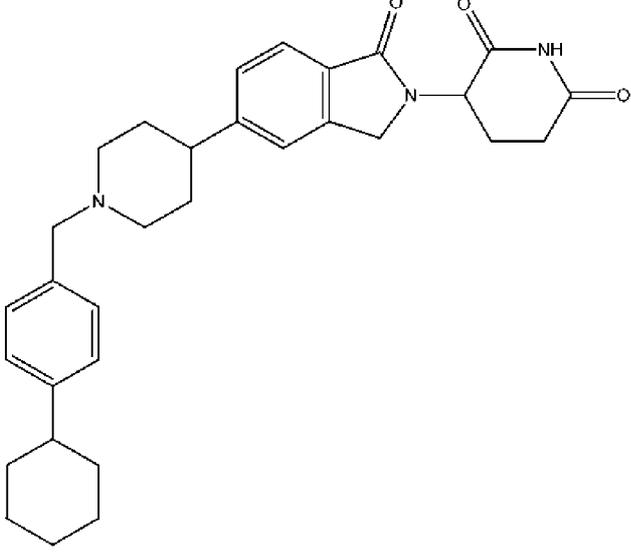
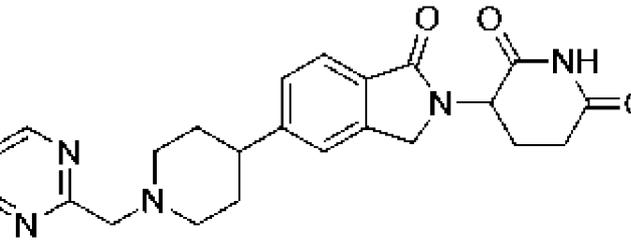
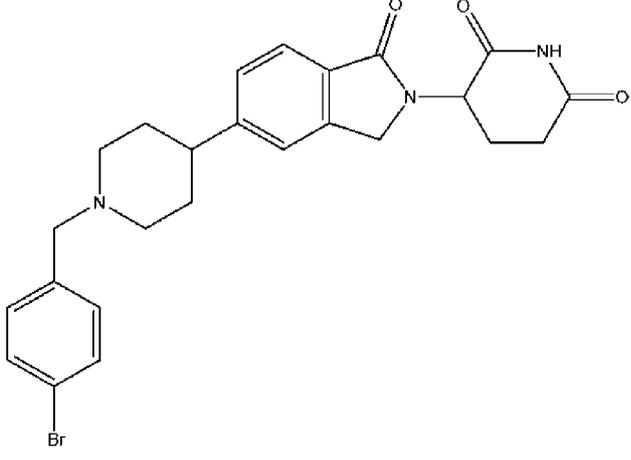
Соединение №	Структура	Название соединения
I-78		3-(1-оксо-5-(1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-79		3-(5-(1-(3-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-80		3-(5-(1-(2-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

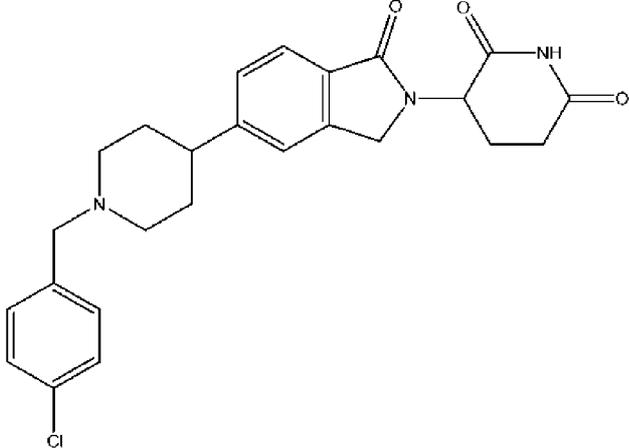
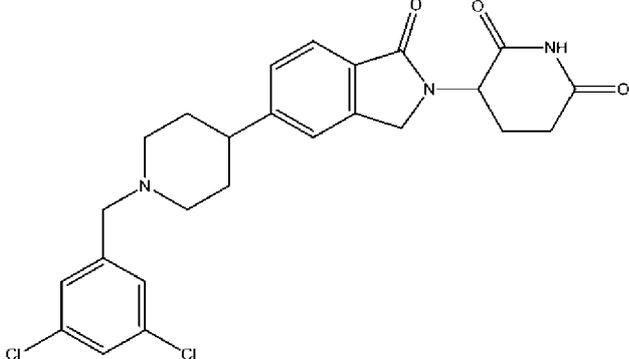
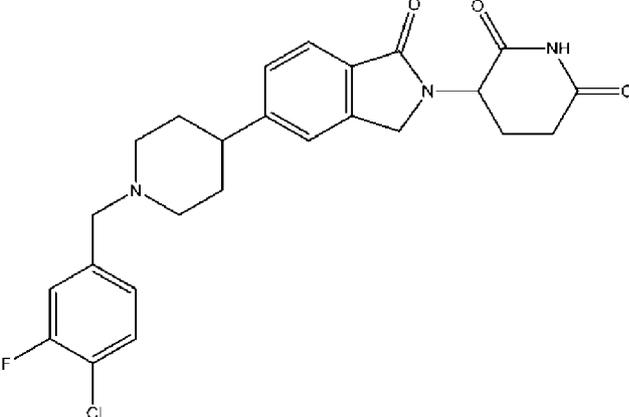
Соединение №	Структура	Название соединения
I-81		3-(5-(1-(4-циклобутилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-82		3-(5-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-83		3-(5-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

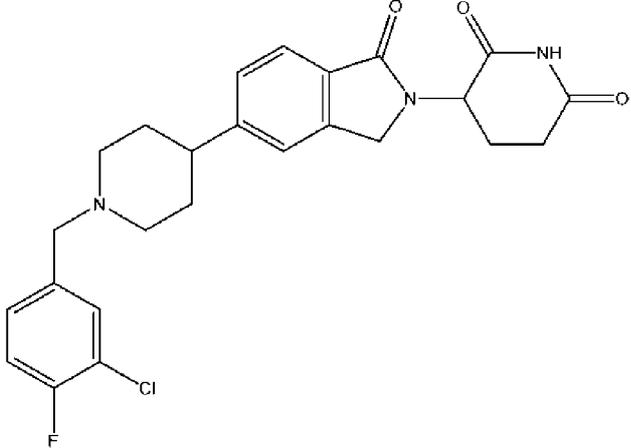
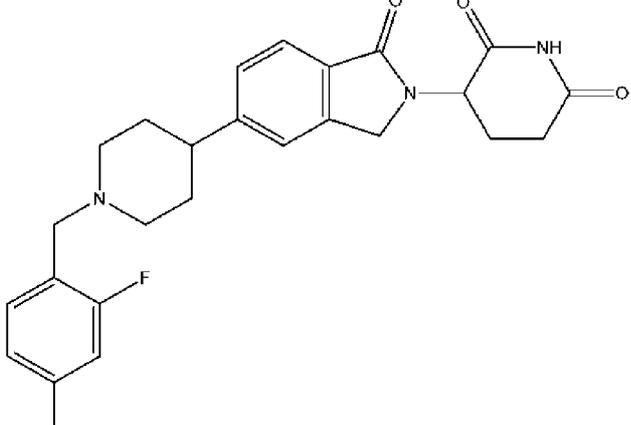
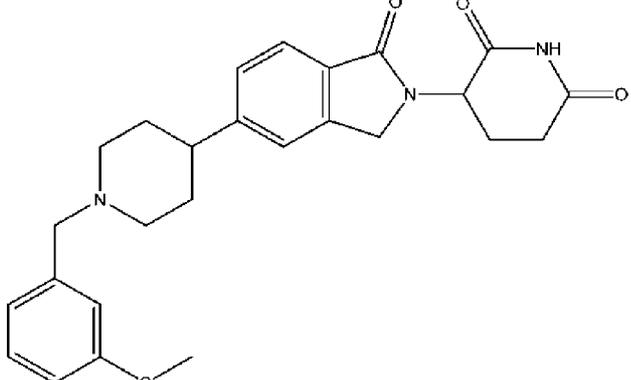
Соединение №	Структура	Название соединения
I-84		3-(5-(1-(4-(<i>tert</i> -бутил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-85		3-(5-(1-(4-изобутилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-86		N-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамид

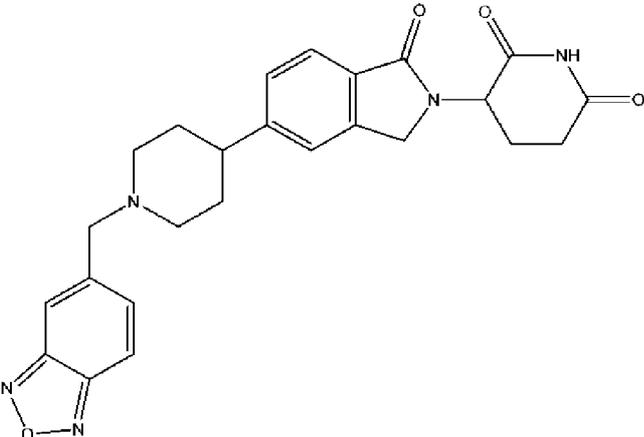
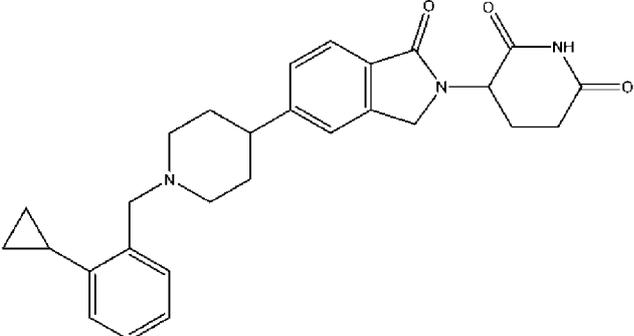
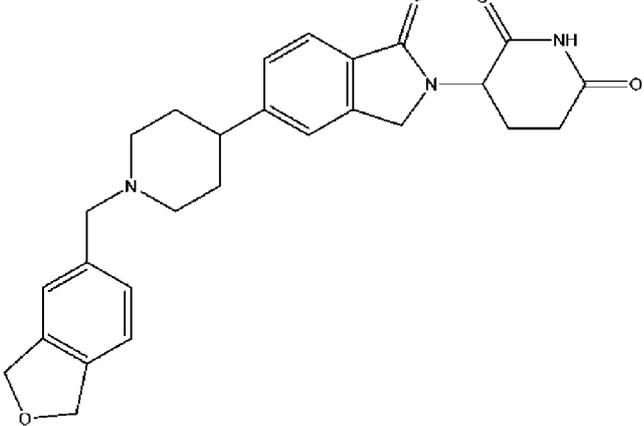
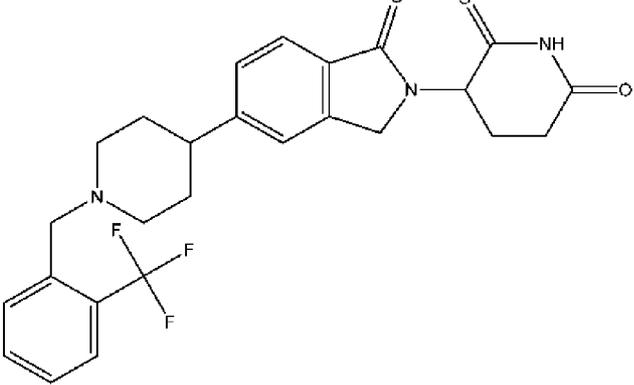
Соединение №	Структура	Название соединения
I-87		3-(5-(1-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-88		3-(5-(1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-89		3-(1-оксо-5-(1-(4-(<i>tert</i> -пентил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

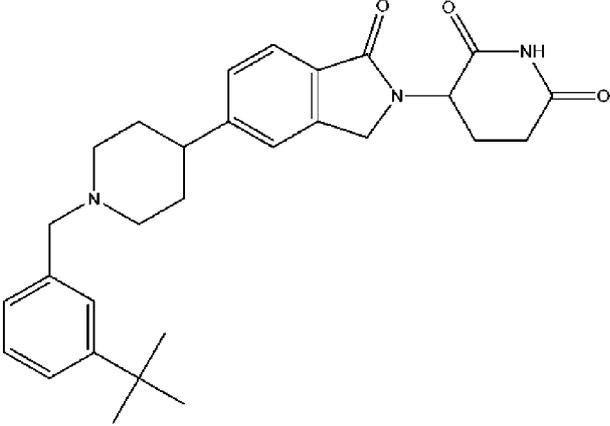
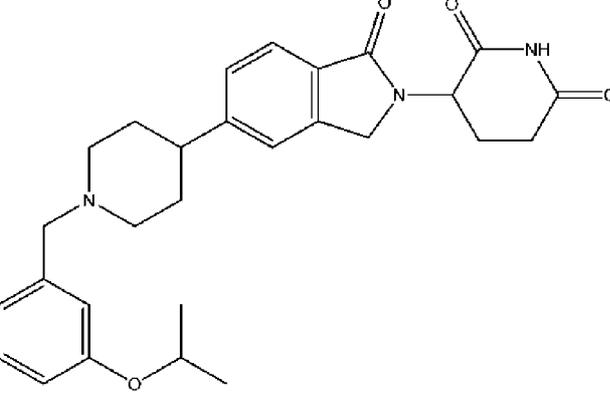
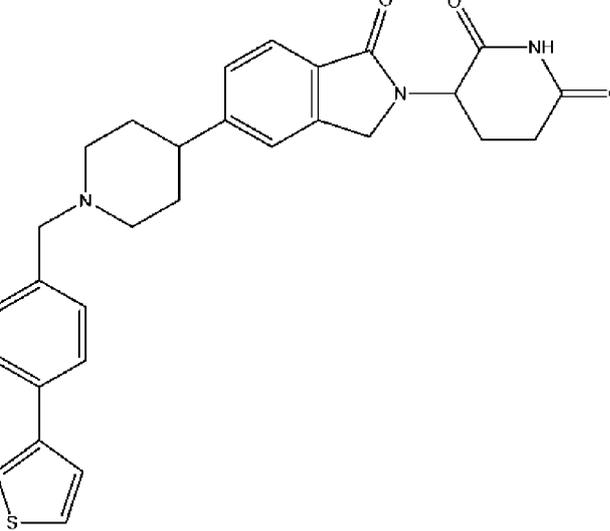
Соединение №	Структура	Название соединения
I-90		3-(5-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-91		3-(5-(1-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-92		3-(5-(1-(4-(1H-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

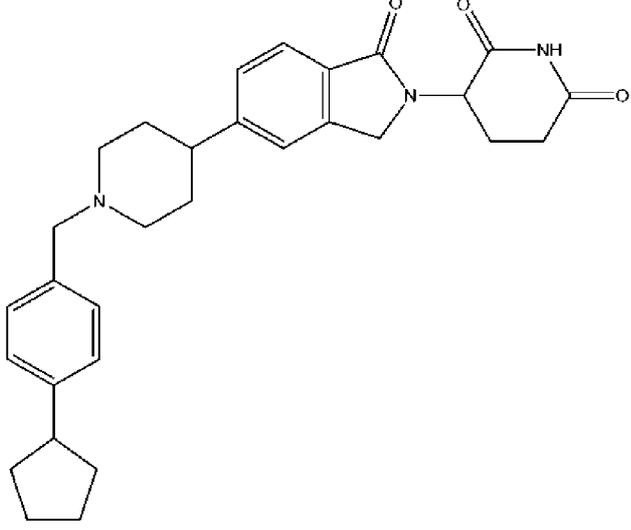
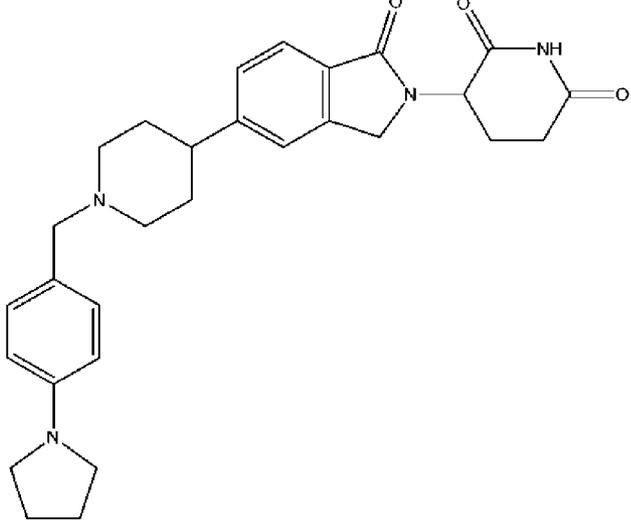
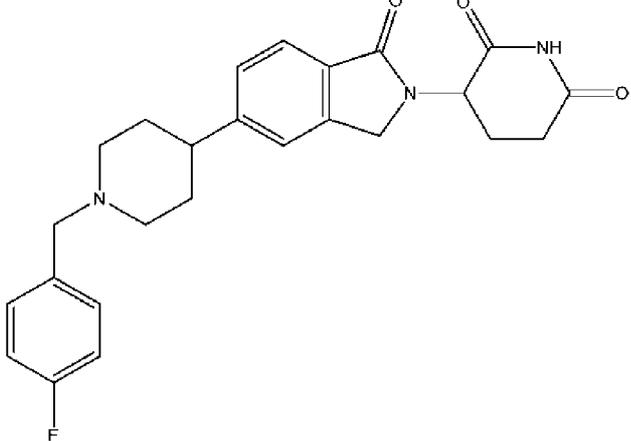
Соединение №	Структура	Название соединения
I-93		<p>3-(5-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
I-94		<p>3-(5-(1-(4-циклогексилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
I-95		<p>3-(1-оксо-5-(1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
I-96		<p>3-(5-(1-(4-бромбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

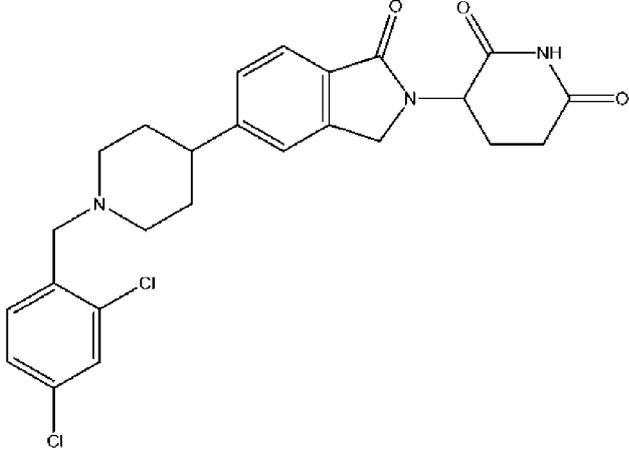
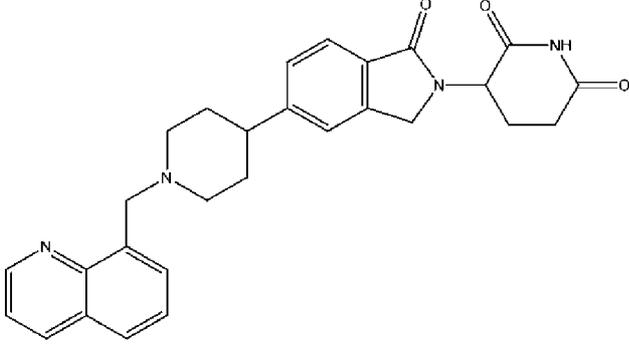
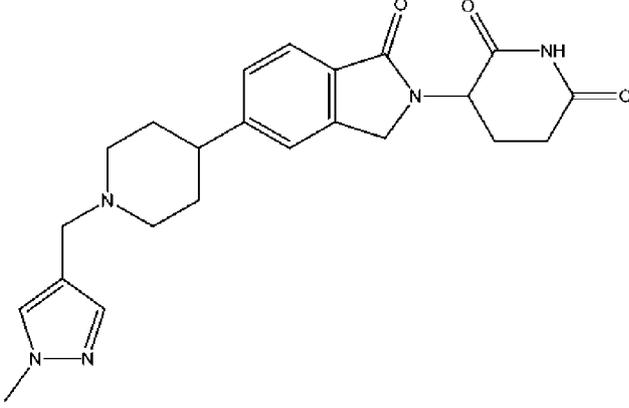
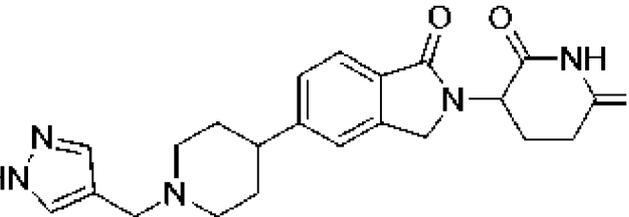
Соединение №	Структура	Название соединения
I-97		3-(5-(1-(4-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-98		3-(5-(1-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-99		3-(5-(1-(4-хлор-3-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

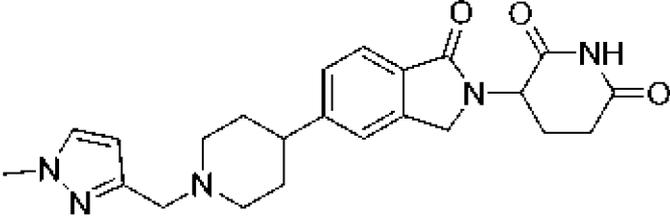
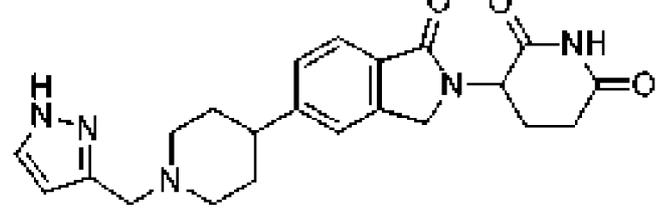
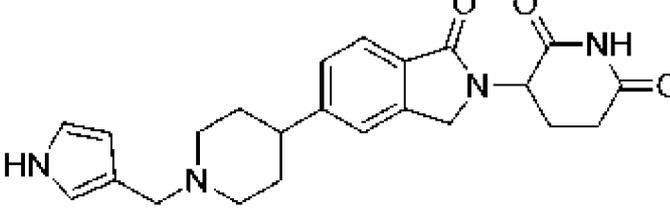
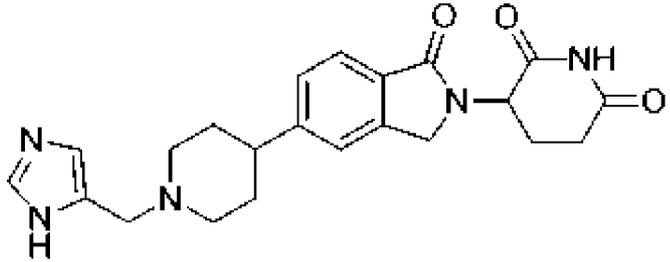
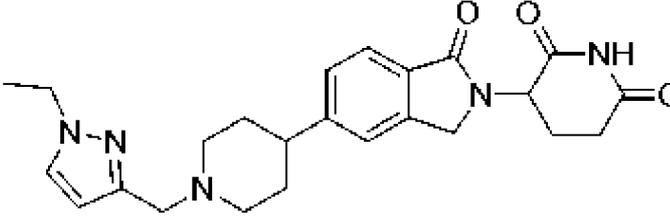
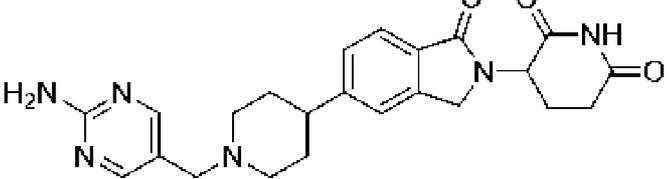
Соединение №	Структура	Название соединения
I-100		3-(5-(1-(3-хлор-4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-101		3-(5-(1-(2,4-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-102		3-(5-(1-(3-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

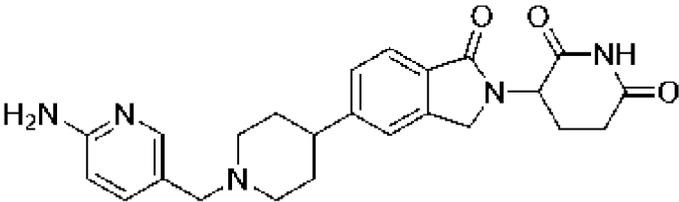
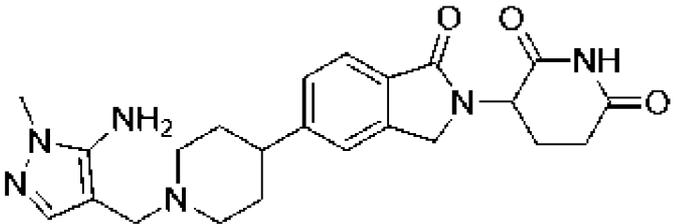
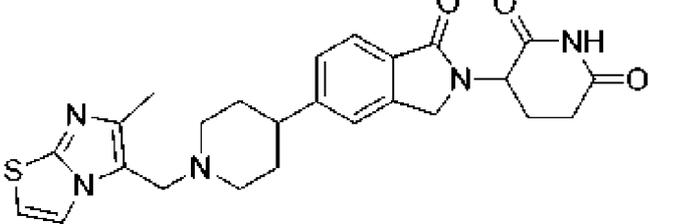
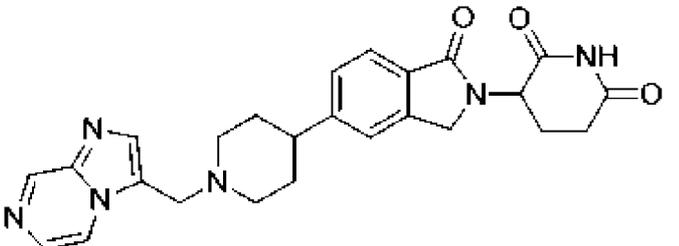
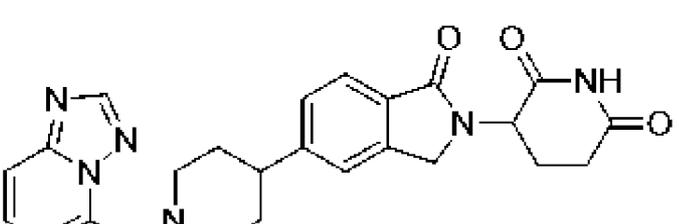
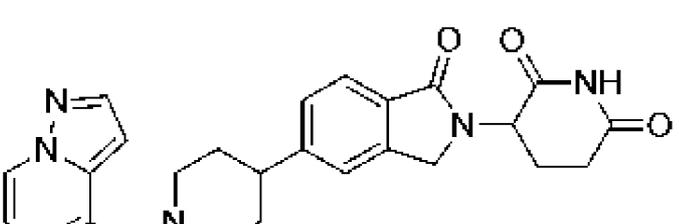
Соединение №	Структура	Название соединения
I-103		3-(5-(1-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-104		3-(5-(1-(2-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-105		3-(5-(1-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-106		3-(1-оксо-5-(1-(2-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

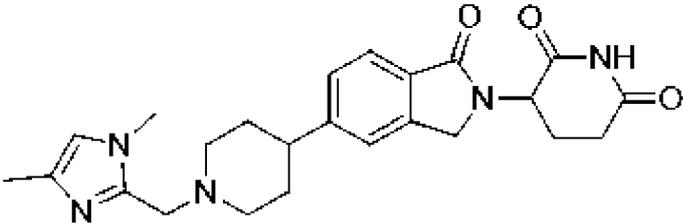
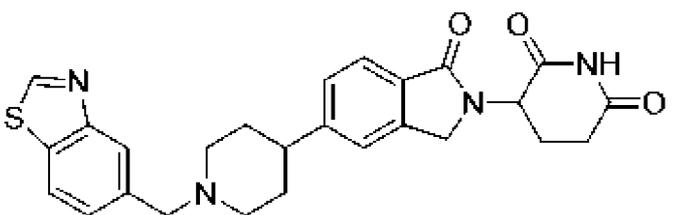
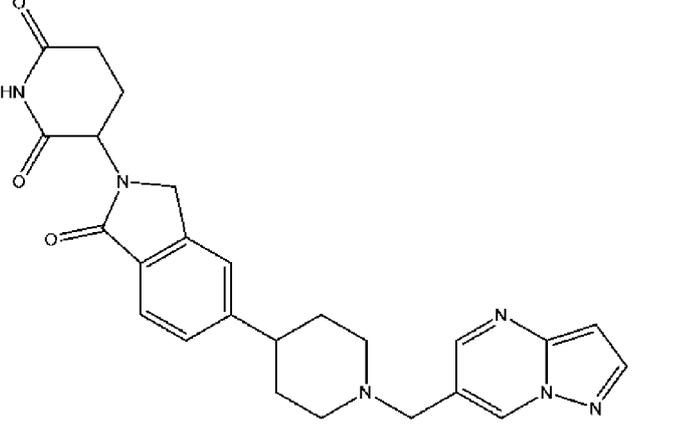
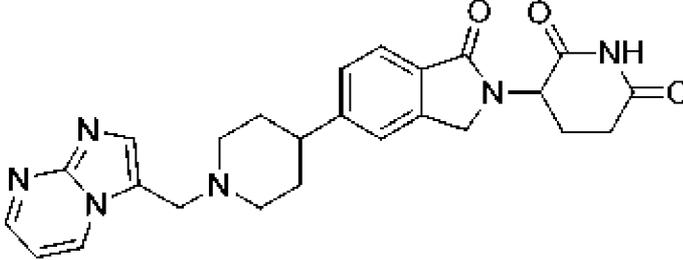
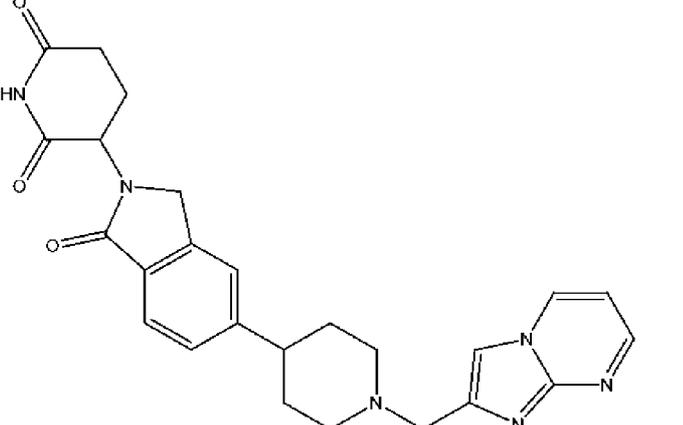
Соединение №	Структура	Название соединения
I-107		3-(5-(1-(3-(<i>tert</i> -бутил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-108		3-(5-(1-(3-изопропоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-109		3-(1-оксо-5-(1-(4-(тиофен-3-ил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

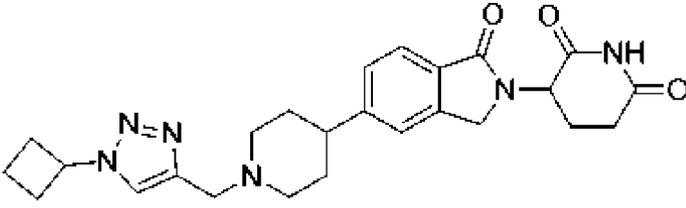
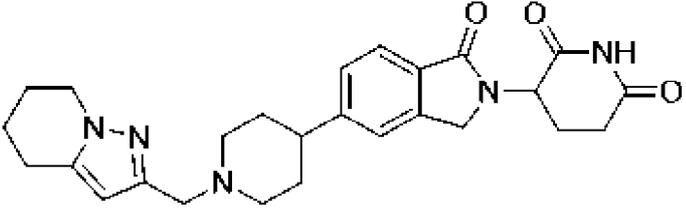
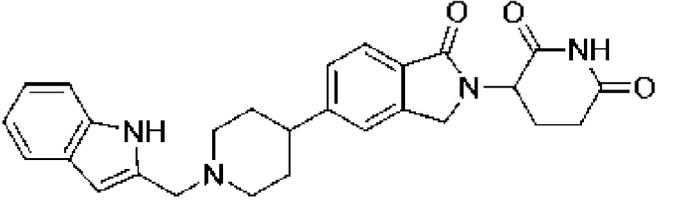
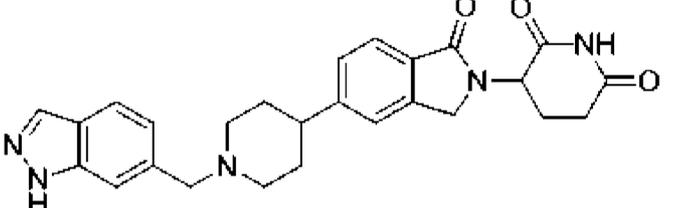
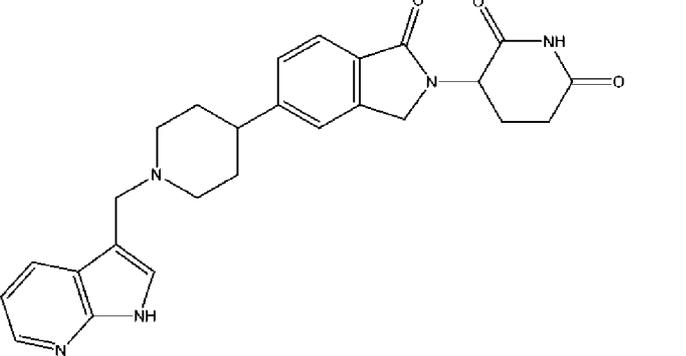
Соединение №	Структура	Название соединения
I-110		3-(5-(1-(4-циклопентилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-111		3-(1-оксо-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-112		3-(5-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

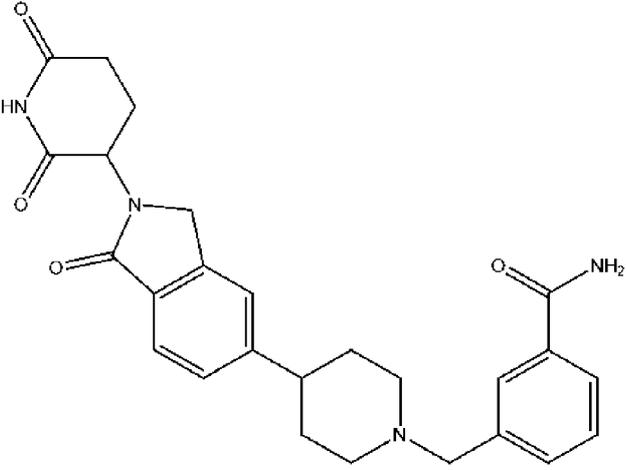
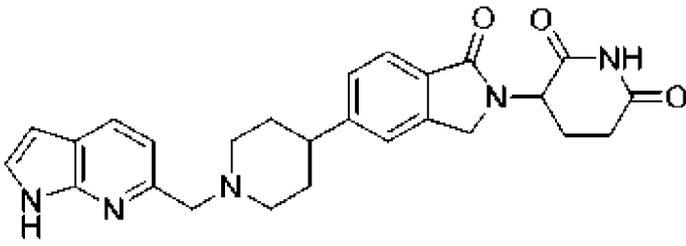
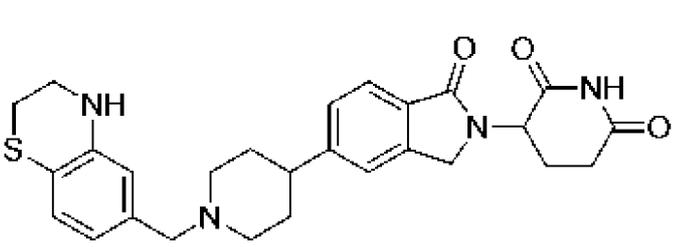
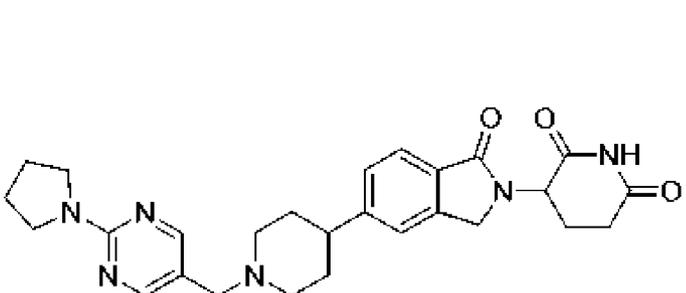
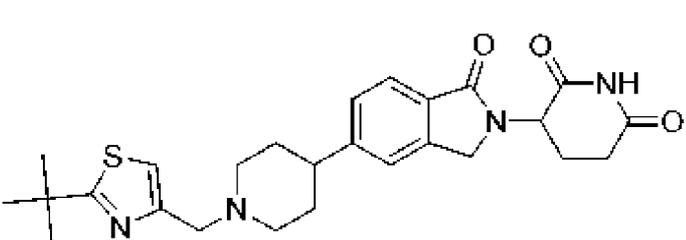
Соединение №	Структура	Название соединения
I-113		3-(5-(1-(2,4-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-114		3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-8-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-115		3-(5-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-116		3-(5-(1-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

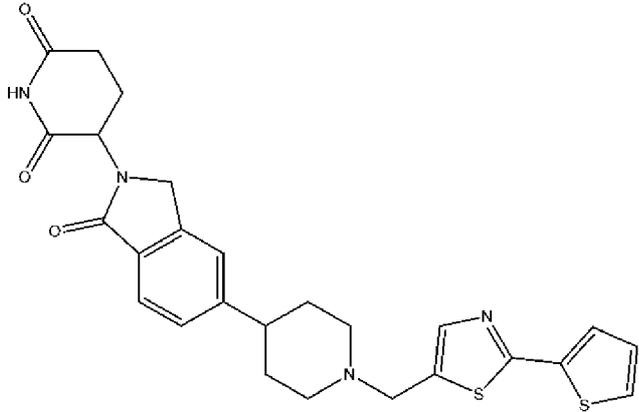
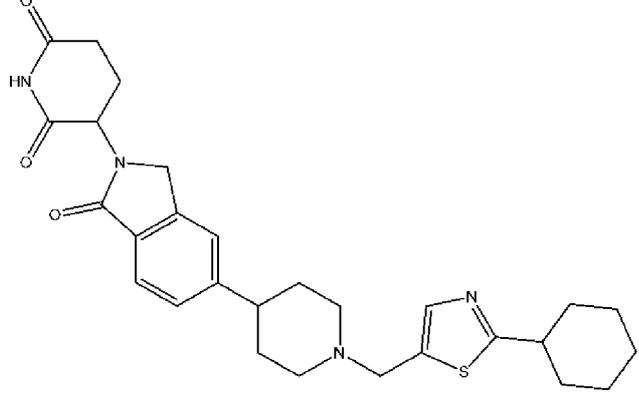
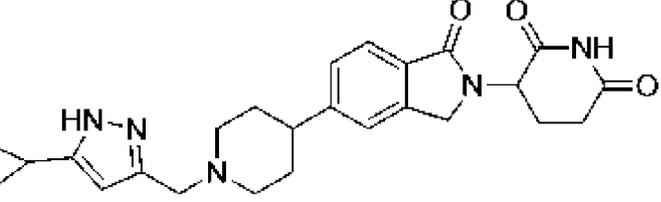
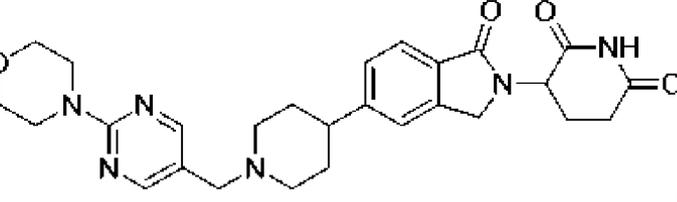
Соединение №	Структура	Название соединения
I-117		3-(5-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-118		3-(5-(1-((1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-119		3-(5-(1-((1H-пиррол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-120		3-(5-(1-((1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-121		3-(5-(1-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-122		3-(5-(1-((2-аминопиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

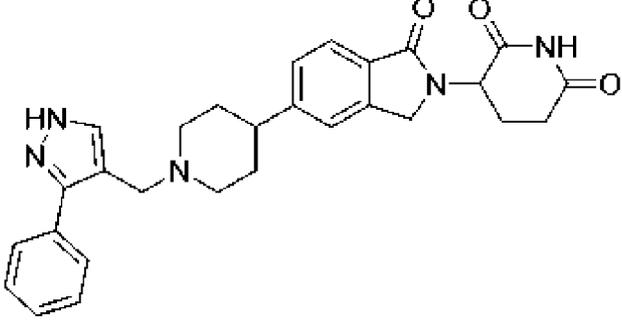
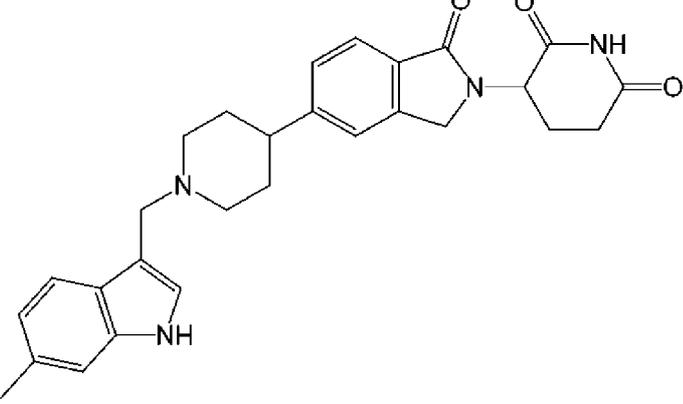
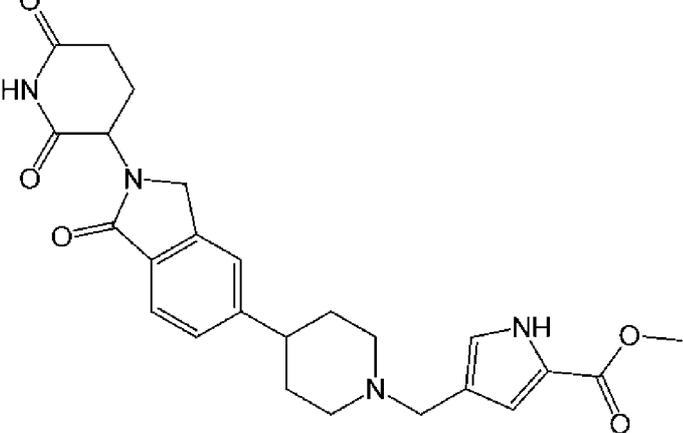
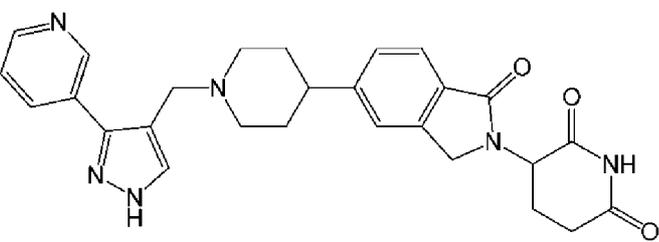
Соединение №	Структура	Название соединения
I-123		3-(5-(1-((6-аминопиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-124		3-(5-(1-((5-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-125		3-(5-(1-((6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-126		3-(5-(1-(имидазо[1,2-a]пиазин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-127		3-(5-(1-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-128		3-(1-оксо-5-(1-(пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

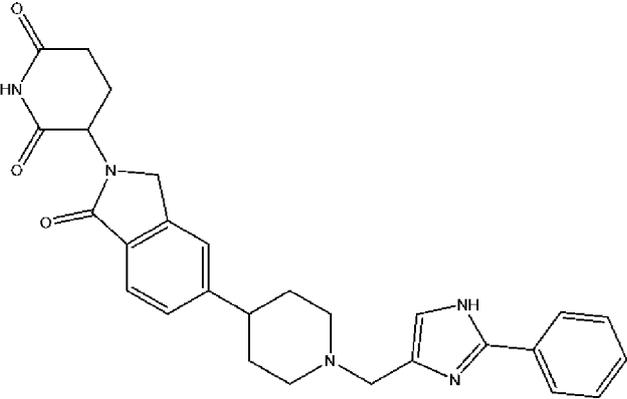
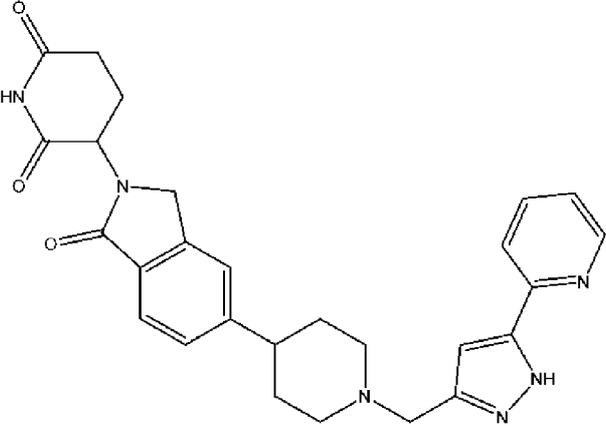
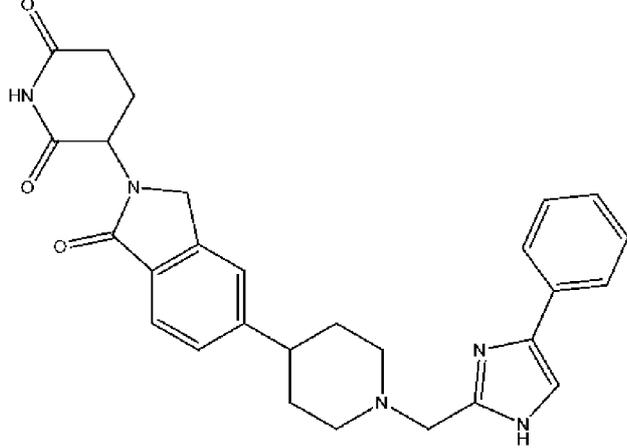
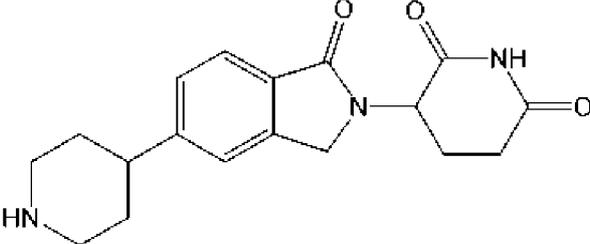
Соединение №	Структура	Название соединения
I-129		3-(5-(1-((1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-130		3-(5-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-131		3-(1-оксо-5-(1-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-132		3-(5-(1-(имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-133		3-(5-(1-(имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

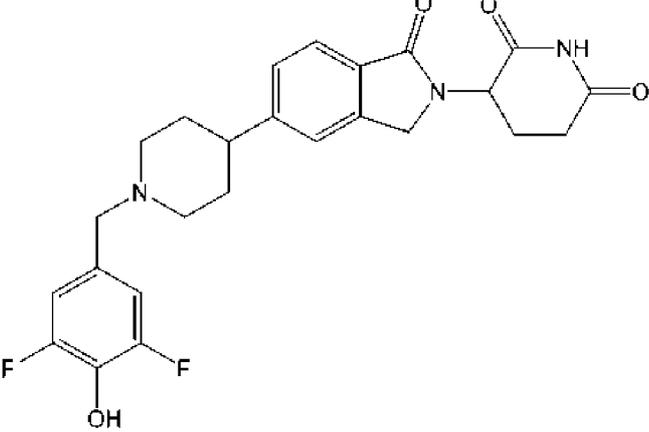
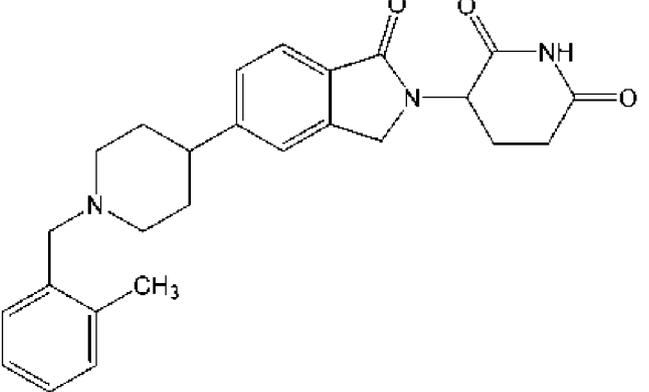
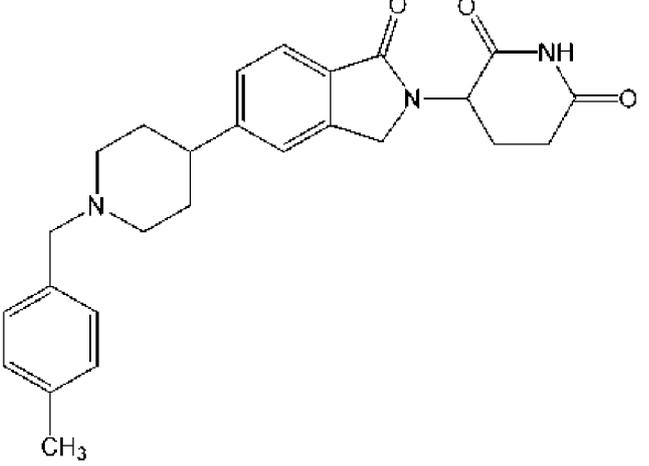
Соединение №	Структура	Название соединения
I-134		3-(5-(1-(1-((1-циклобутил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-135		3-(1-оксо-5-(1-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-136		3-(5-(1-((1H-индол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-137		3-(5-(1-((1H-индазол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-138		3-(5-(1-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

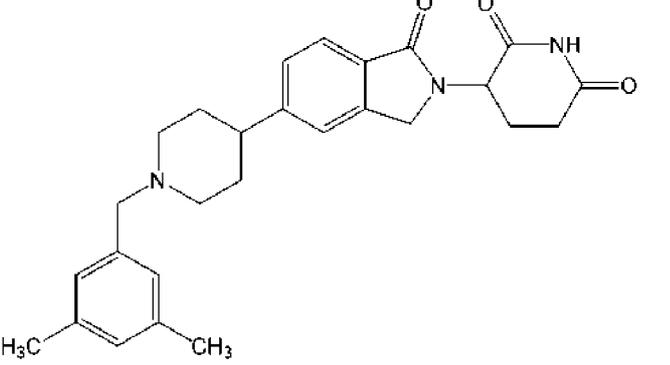
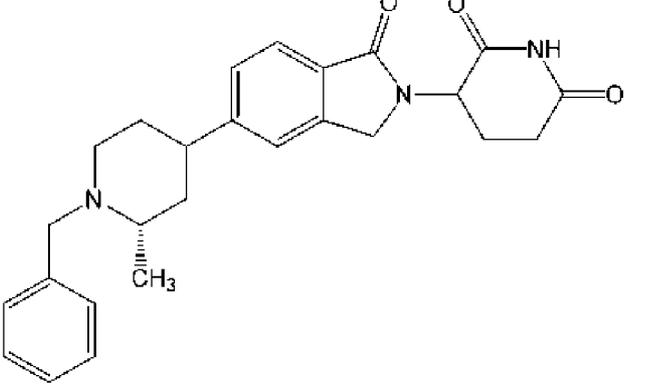
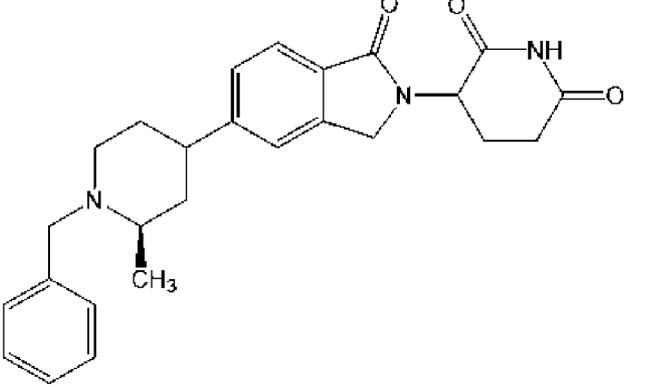
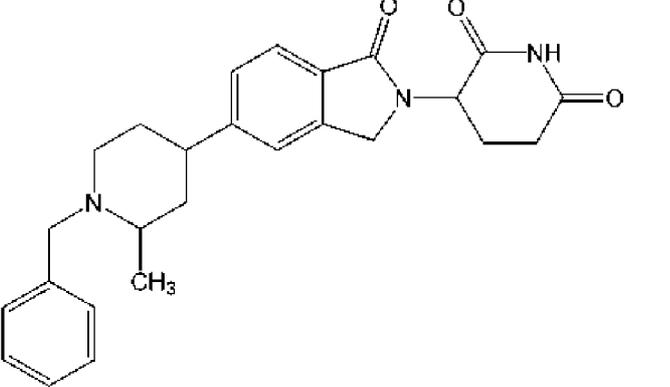
Соединение №	Структура	Название соединения
I-139		3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензамид
I-140		3-(5-(1-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-141		3-(5-(1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-142		3-(1-оксо-5-(1-((2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-143		3-(5-(1-((2-(трет-бутил)тиазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

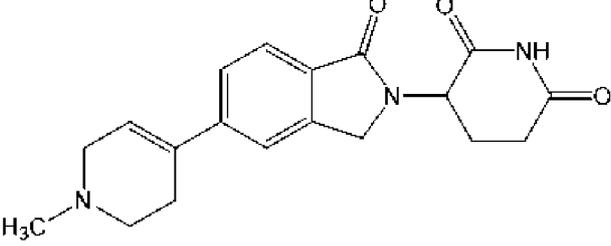
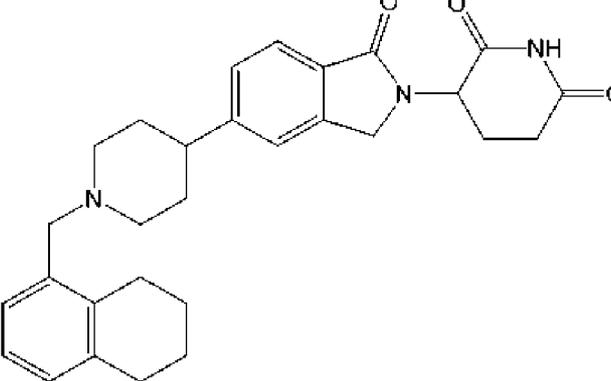
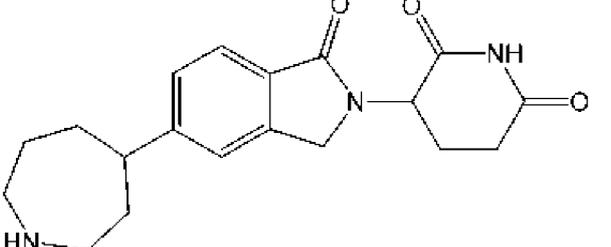
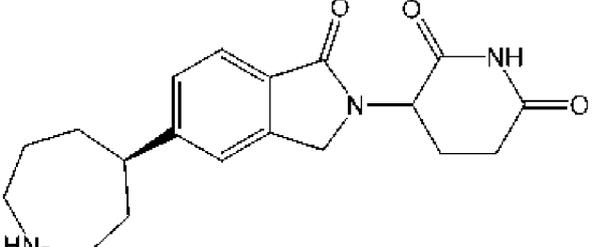
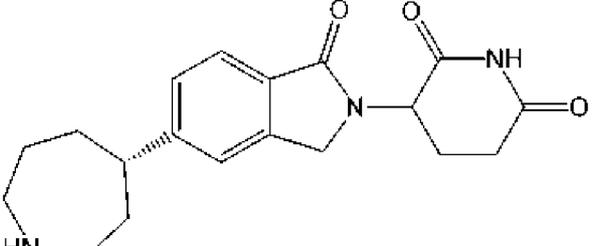
Соединение №	Структура	Название соединения
I-144		3-(1-оксо-5-(1-((2-(тиофен-2-ил)тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-145		3-(5-(1-((2-циклогексилтиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-146		3-(5-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-147		3-(5-(1-((2-морфолинопириимидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

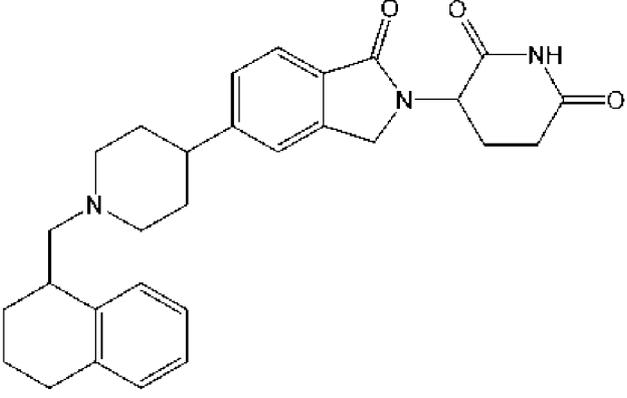
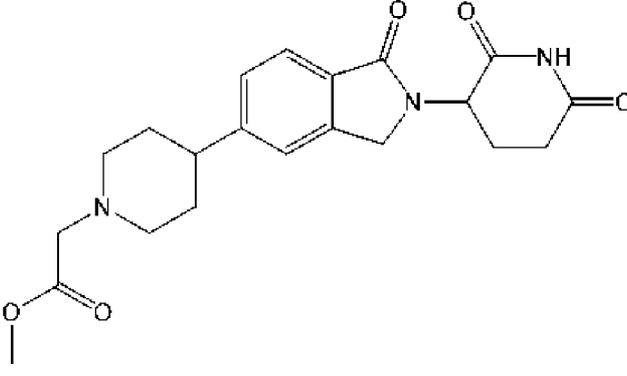
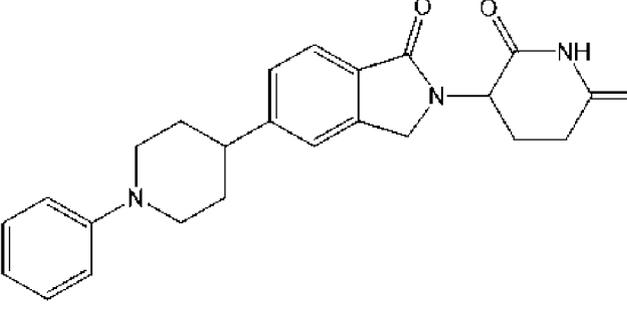
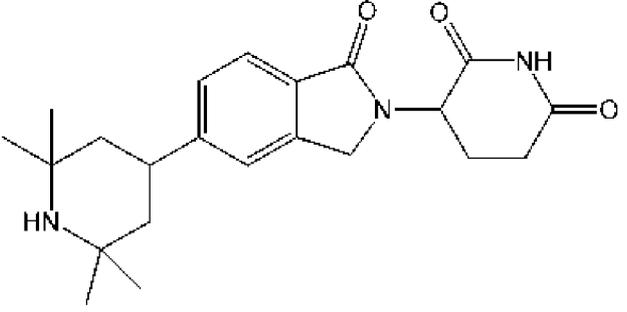
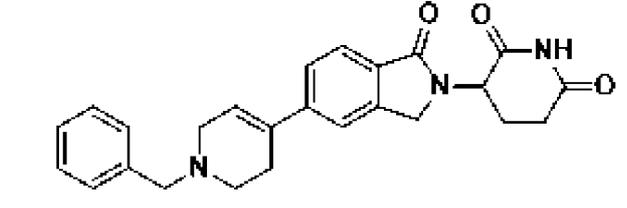
Соединение №	Структура	Название соединения
I-148		3-(1-оксо-5-(1-((3-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-149		3-(5-(1-((6-метил-1H-индол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-150		метил-5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксилат
I-151		3-(1-оксо-5-(1-((3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

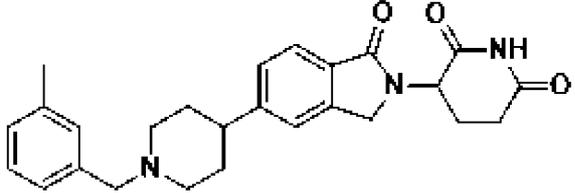
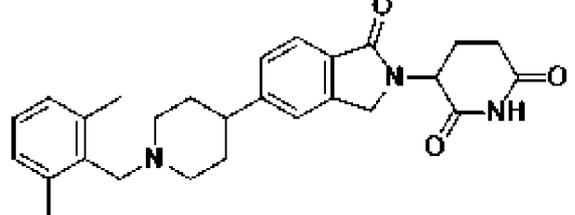
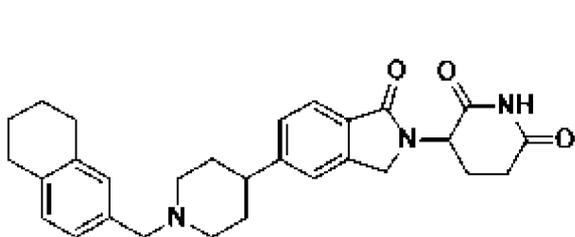
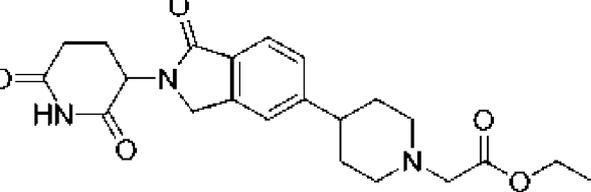
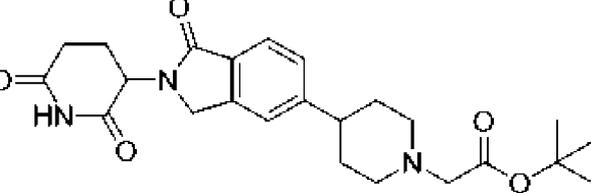
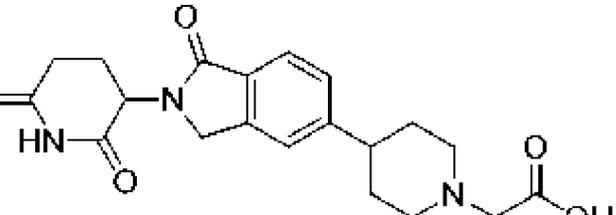
Соединение №	Структура	Название соединения
I-152		3-(1-оксо-5-(1-((2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-153		3-(1-оксо-5-(1-((5-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-154		3-(1-оксо-5-(1-((4-фенил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-155		3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

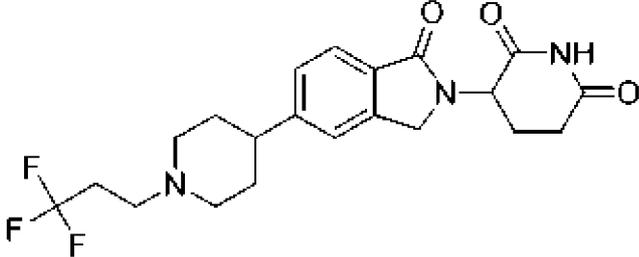
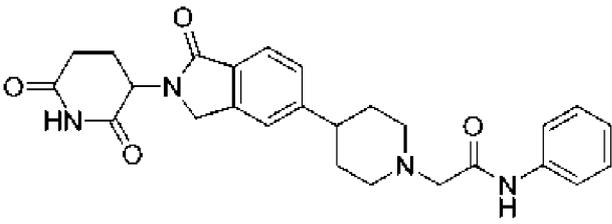
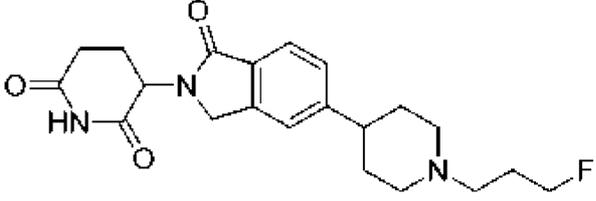
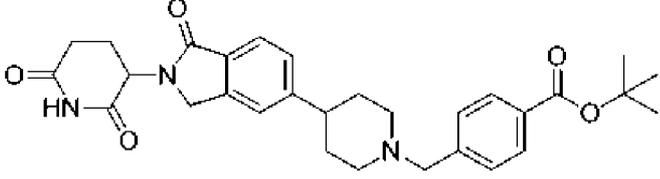
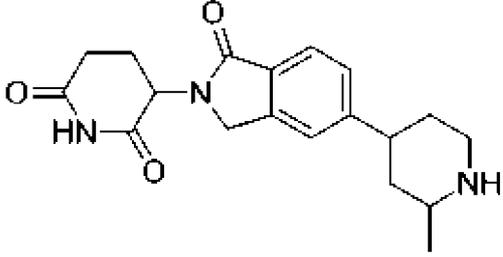
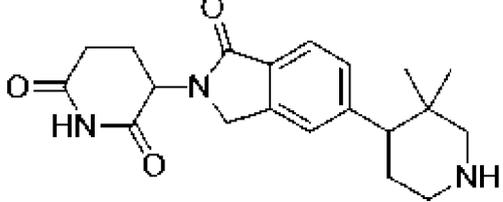
Соединение №	Структура	Название соединения
I-156		3-(5-(1-(3,5-дифтор-4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-157		3-(5-(1-(2-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-158		3-(5-(1-(4-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

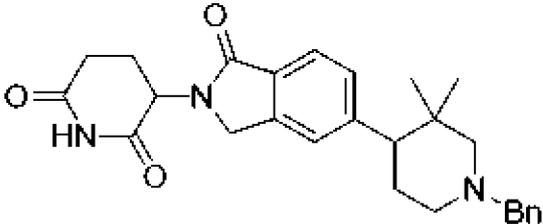
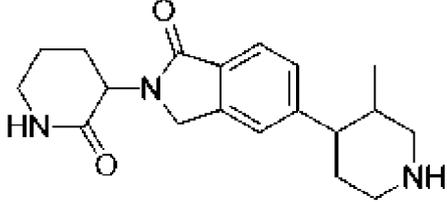
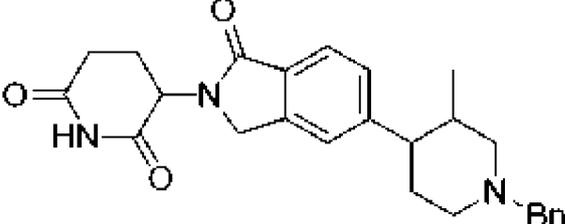
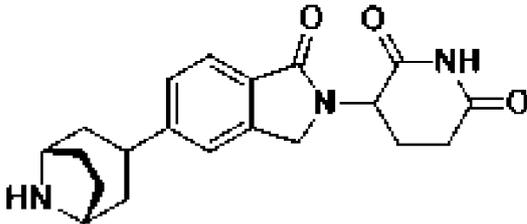
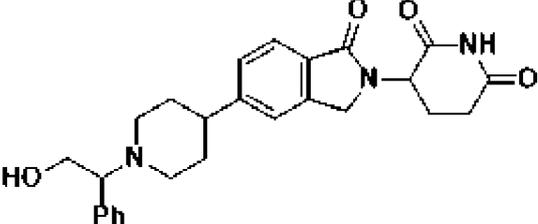
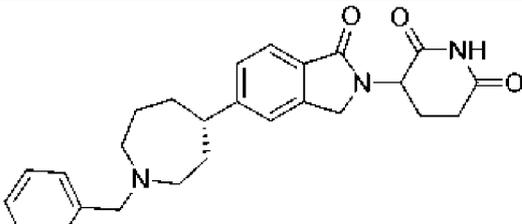
Соединение №	Структура	Название соединения
I-159		3-(5-(1-(3,5- диметилбензил)пиперидин- 4-ил)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион
I-160		3-(5-((2S)-1-бензил-2- метилпиперидин-4-ил)-1- оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион
I-161		3-(5-((2R)-1-бензил-2- метилпиперидин-4-ил)-1- оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион
I-162		3-(5-(1-бензил-2- метилпиперидин-4-ил)-1- оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион

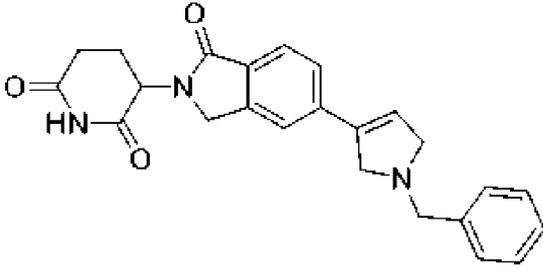
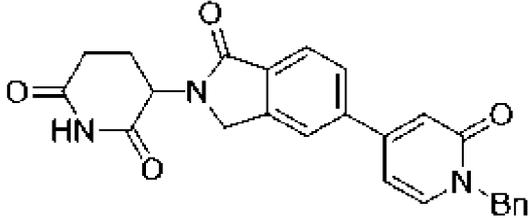
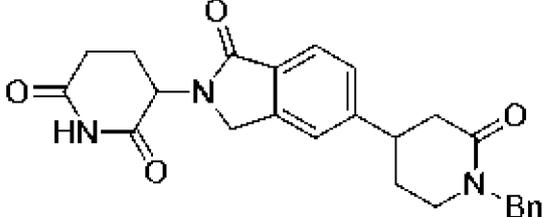
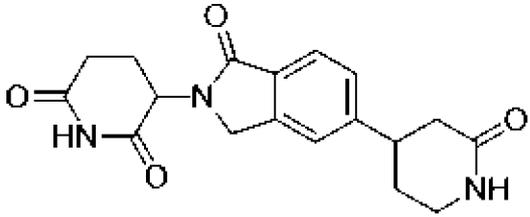
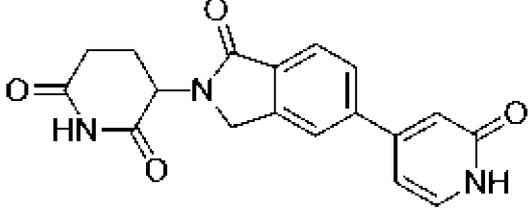
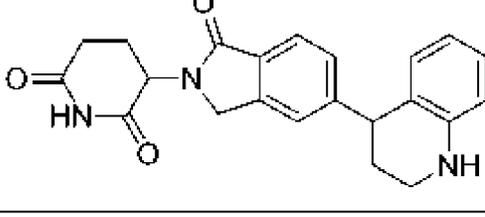
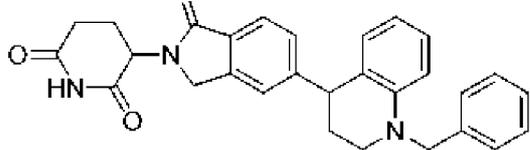
Соединение №	Структура	Название соединения
I-163		3-(5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-164		3-(1-оксо-5-(1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-165		3-(5-(азепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-166		3-(5-((R)-азепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-167		3-(5-((S)-азепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

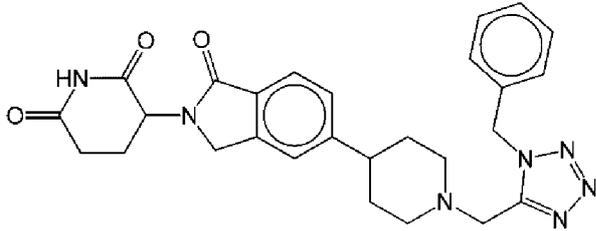
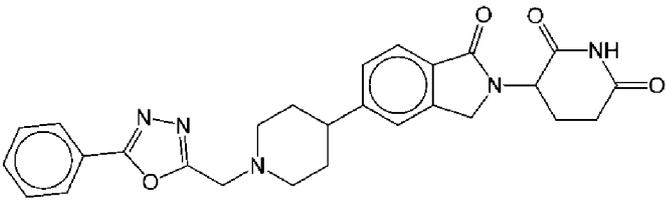
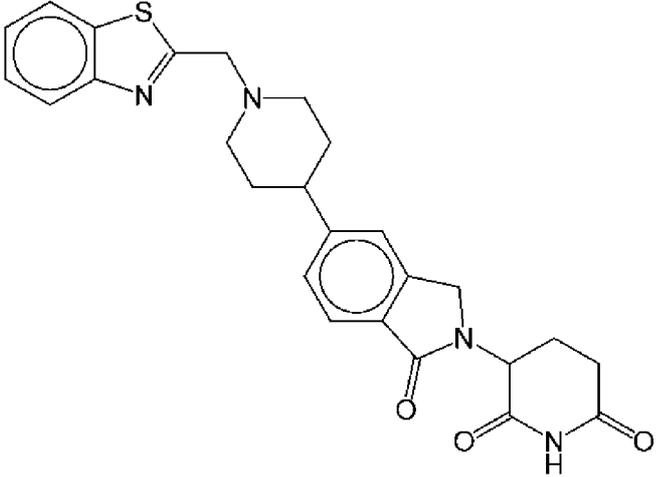
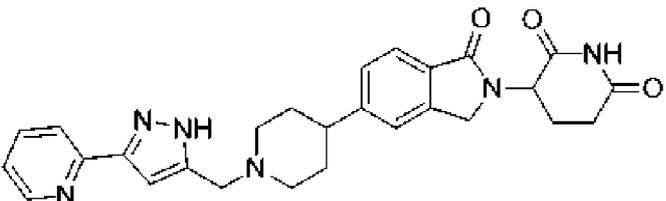
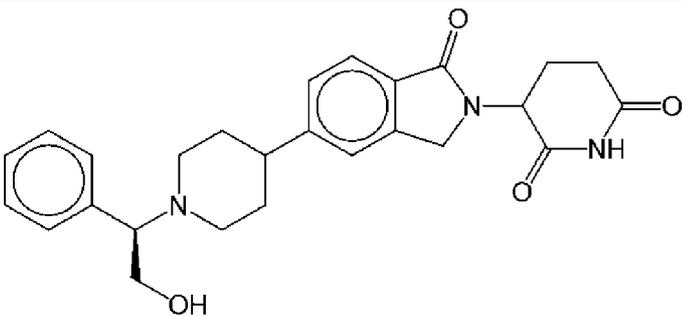
Соединение №	Структура	Название соединения
I-168		3-(1-оксо-5-(1-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-169		метил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат
I-170		3-(1-оксо-5-(1-фенилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-171		3-(1-оксо-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-172		3-(5-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

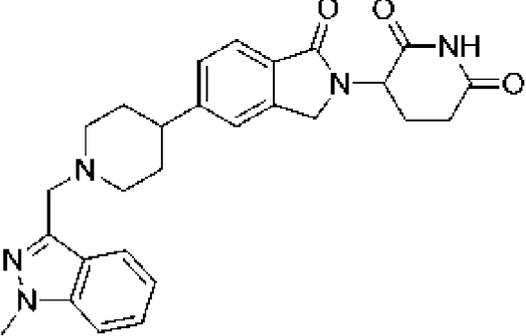
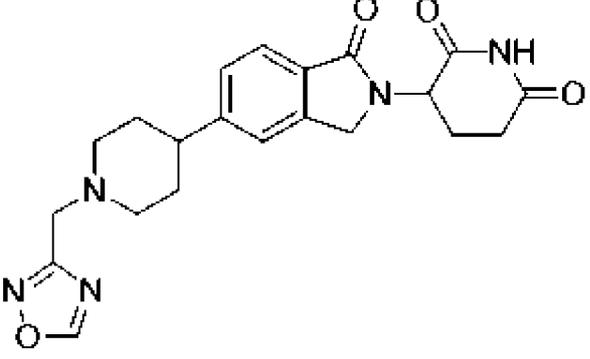
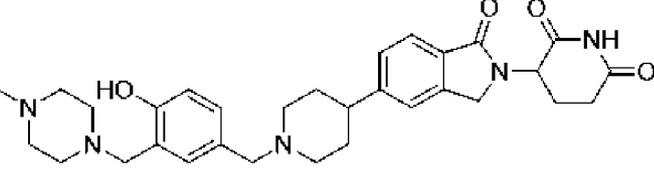
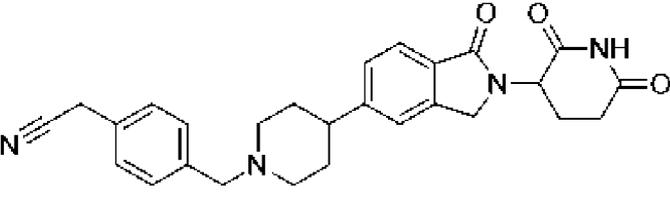
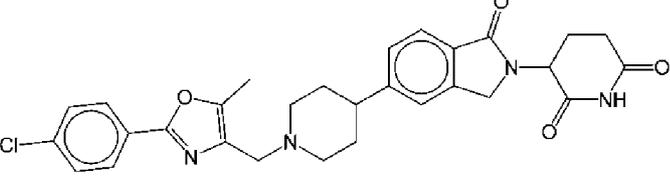
Соединение №	Структура	Название соединения
I-173		3-(5-(1-(3-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-174		3-(5-(1-(2,6-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-175		3-(1-оксо-5-(1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-176		этил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат
I-177		<i>трет</i> -бутил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат
I-178		2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота

Соединение №	Структура	Название соединения
I-179		3-(1-оксо-5-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-180		2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-фенилацетамид
I-181		3-(5-(1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-182		<i>трет</i> -бутил-4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)бензоат
I-183		3-(5-(2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-184		3-(5-(3,3-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

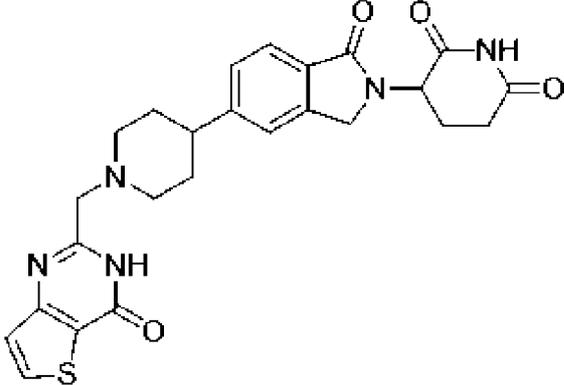
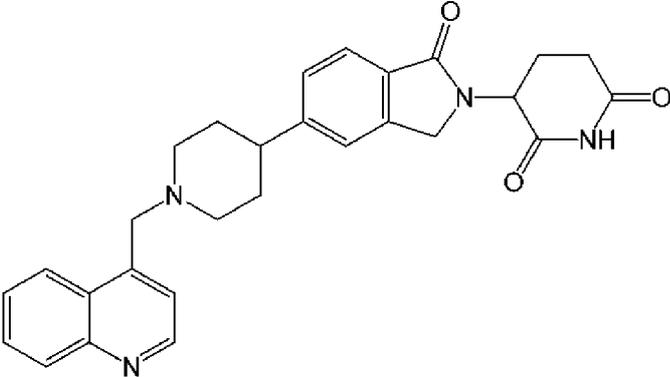
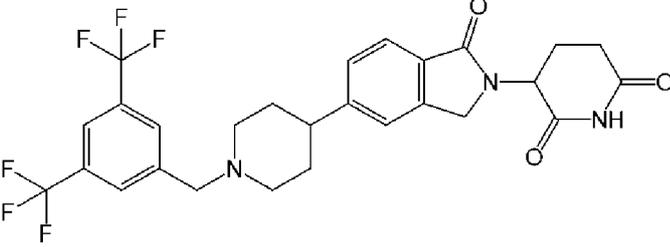
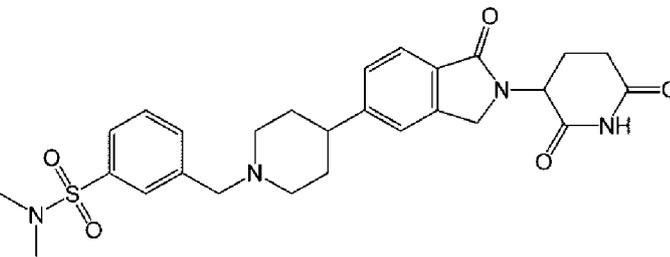
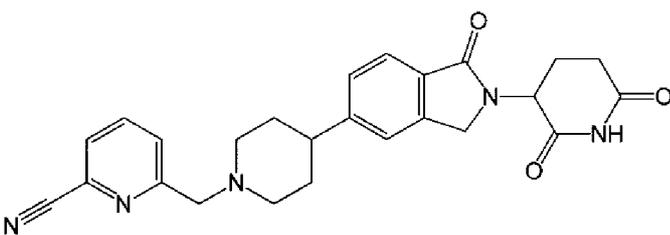
Соединение №	Структура	Название соединения
I-185		3-(5-(1-бензил-3,3-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-186		5-(3-метилпиперидин-4-ил)-2-(2-оксопиперидин-3-ил)-1-ол
I-187		3-(5-(1-бензил-3-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-188		3-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-189		3-(5-(1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-190		3-(5-((S)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

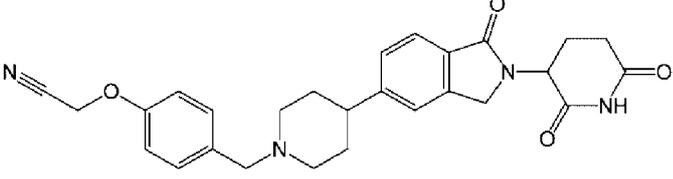
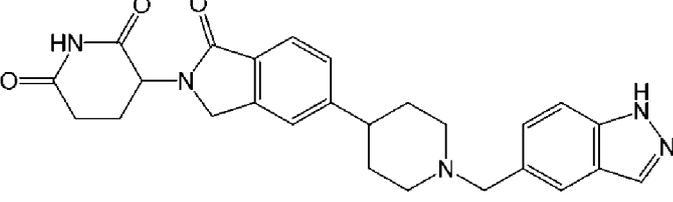
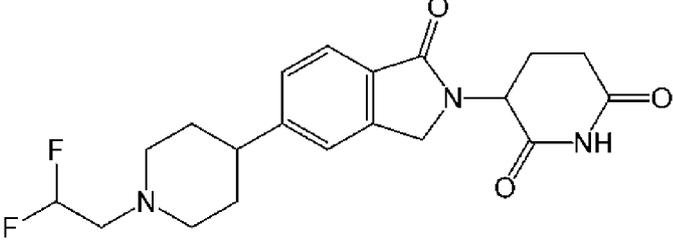
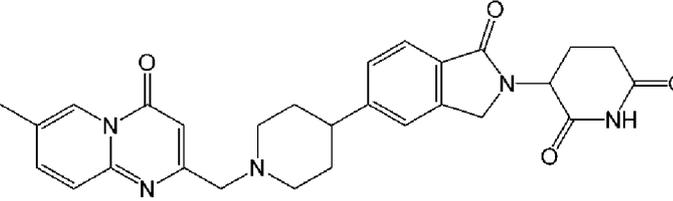
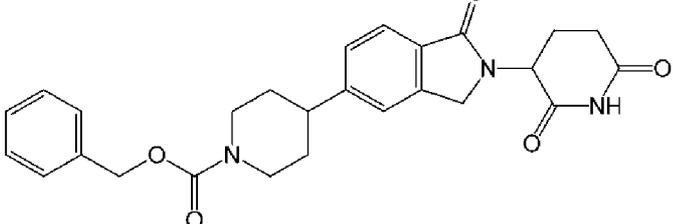
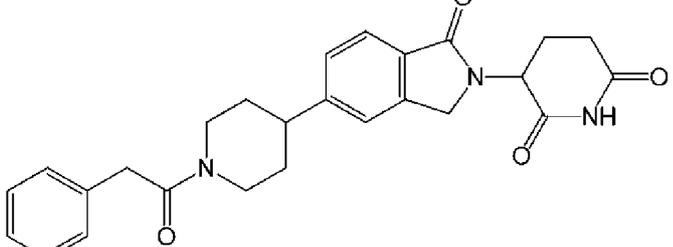
Соединение №	Структура	Название соединения
I-191		3-(5-(1-бензил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-192		3-(5-(1-бензил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-193		3-(5-(1-бензил-2-оксопиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-194		3-(1-оксо-5-(2-оксопиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-195		3-(1-оксо-5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-196		3-(1-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-197		3-(5-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

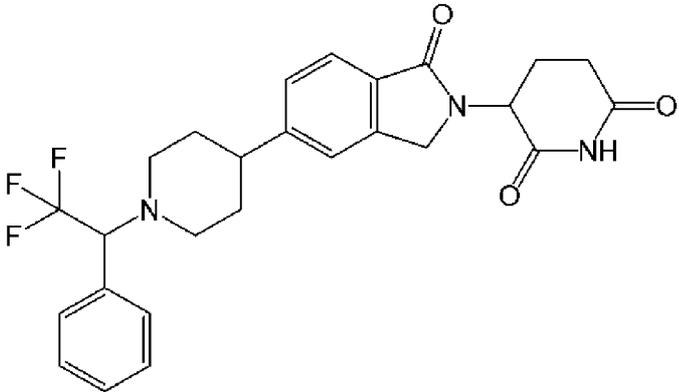
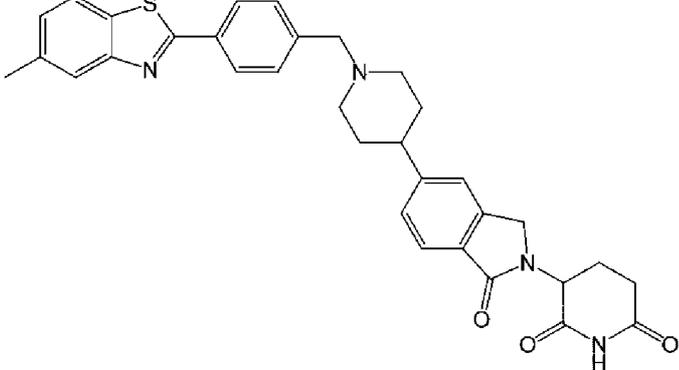
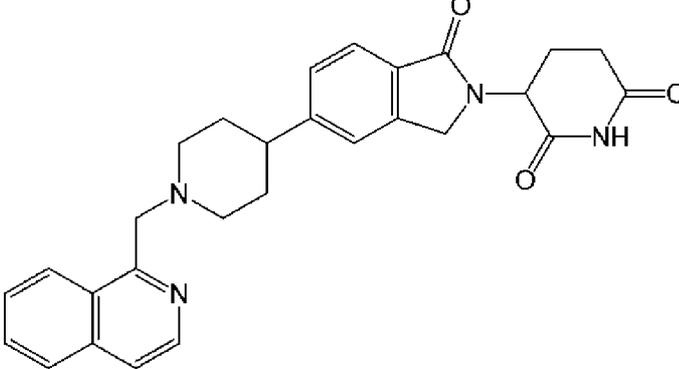
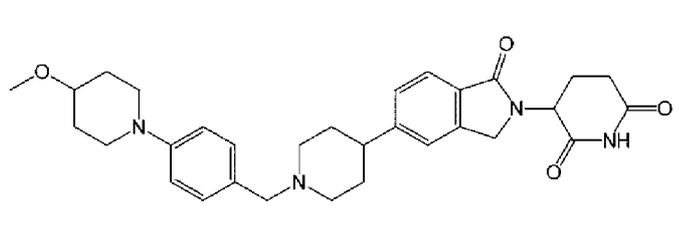
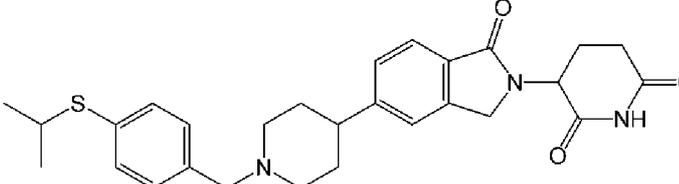
Соединение №	Структура	Название соединения
I-198		3-(5-(1-((1-бензил-1H-табразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-199		3-(1-оксо-5-(1-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-200		3-(5-(1-(бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-201		3-(1-оксо-5-(1-((3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-202		3-(5-(1-((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

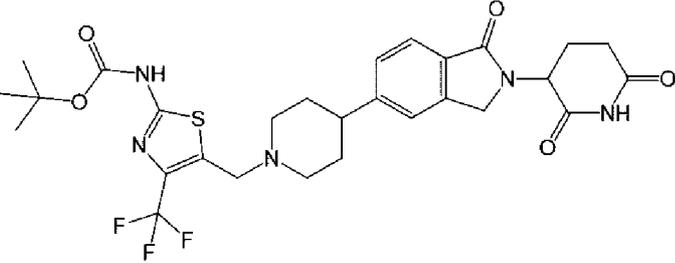
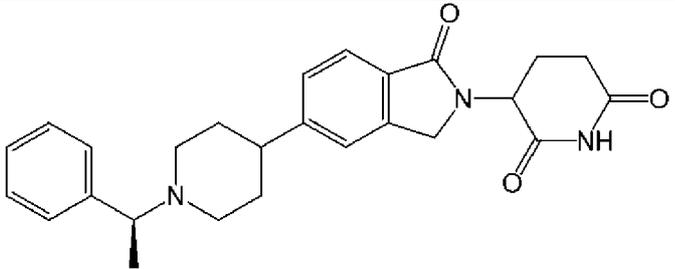
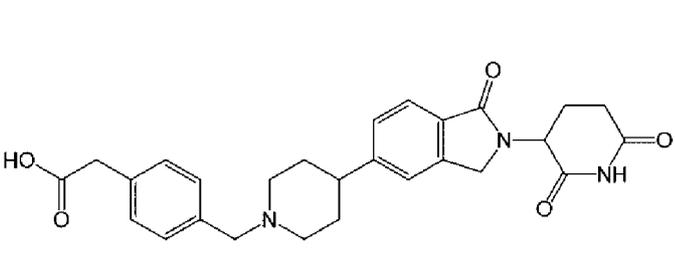
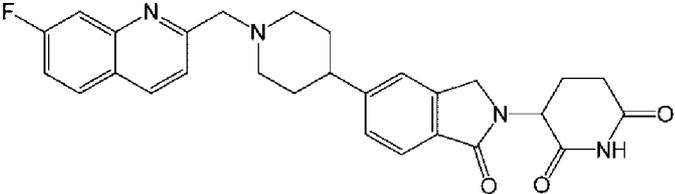
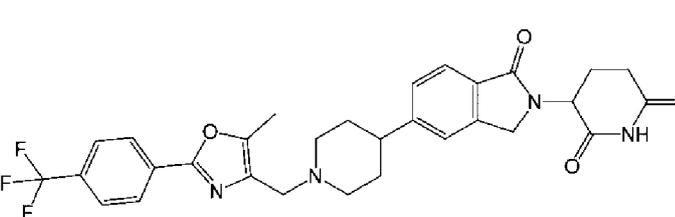
Соединение №	Структура	Название соединения
I-203		3-(5-(1-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-204		3-(5-(1-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-205		3-(5-(1-(4-гидрокси-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-206		2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетонитрил
I-207		3-(5-(1-((2-(4-хлорфенил)-5метилоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

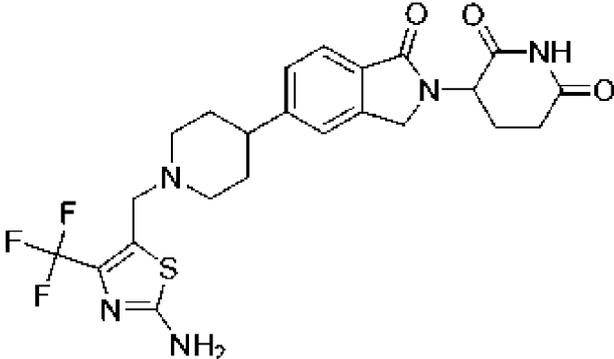
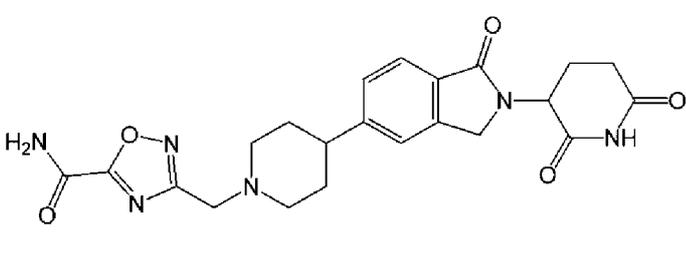
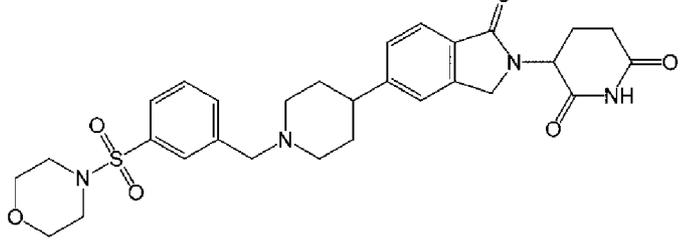
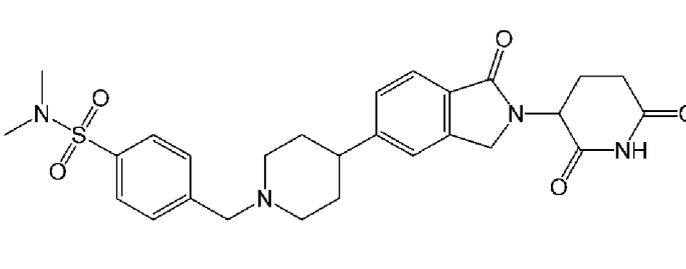
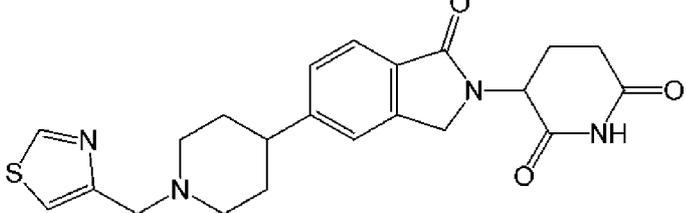
Соединение №	Структура	Название соединения
I-208		3-(5-(1-((7-гидрокси-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-209		3-(5-(1-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-210		3-(5-(1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-211		3-(1-оксо-5-(1-((2-фенилтиазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-212		3-(5-(1-(2-фтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

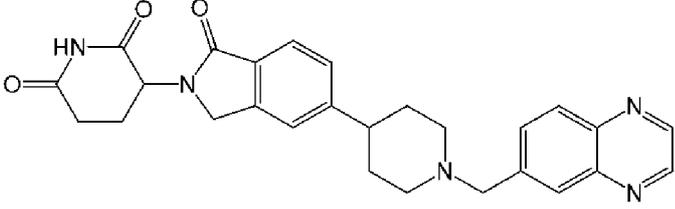
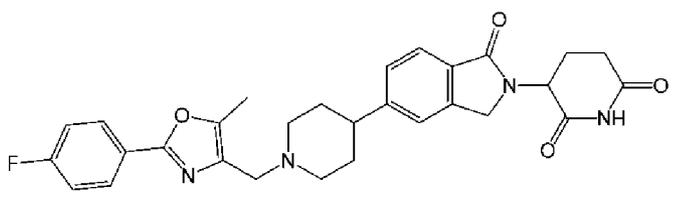
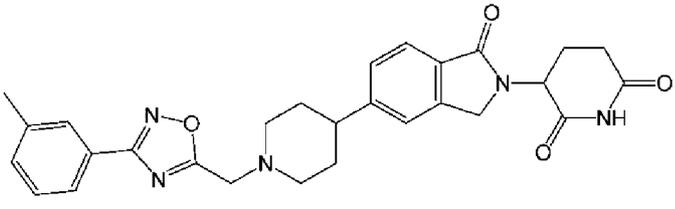
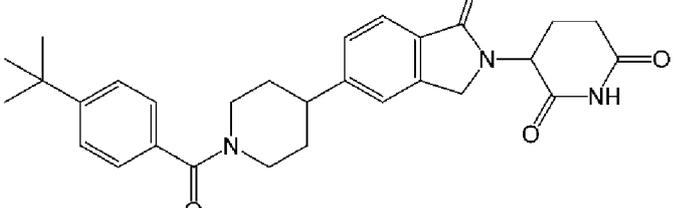
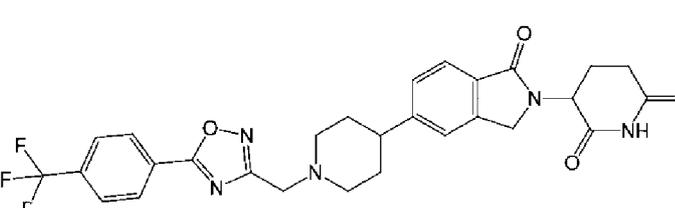
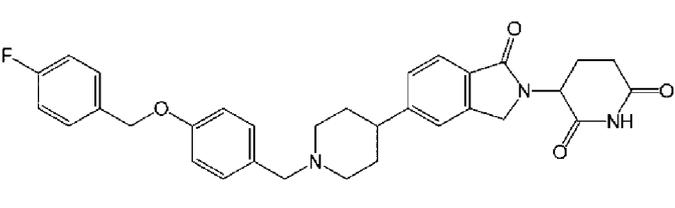
Соединение №	Структура	Название соединения
I-213		3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3,4-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-214		3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-215		3-(5-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-216		3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N, N-диметилбензолсульфонамид
I-217		6-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиколинонитрил

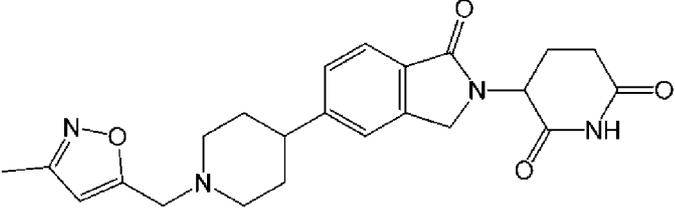
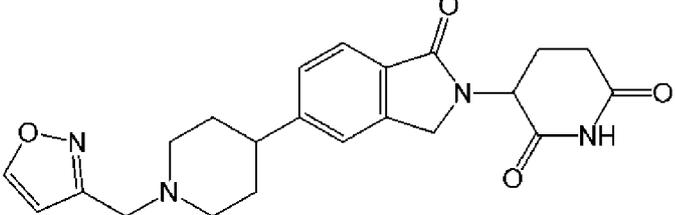
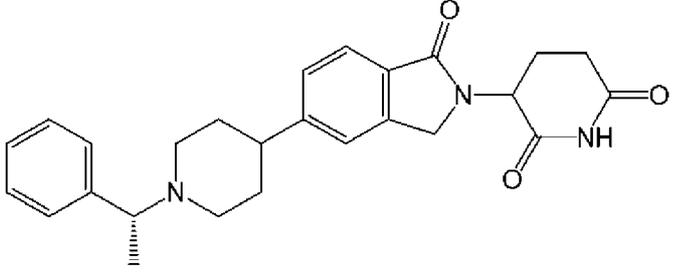
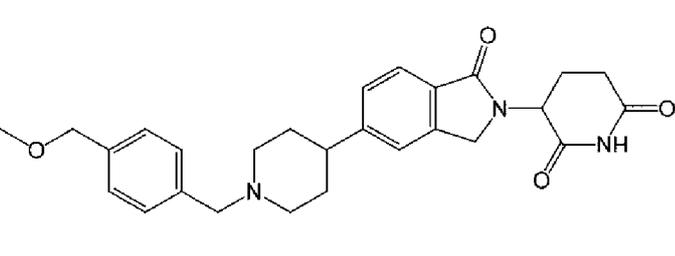
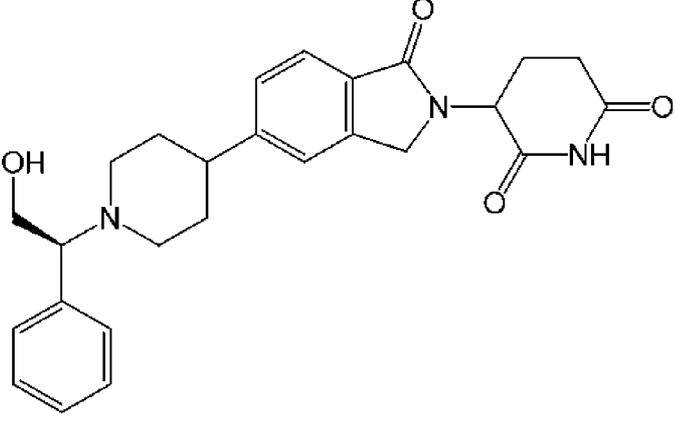
Соединение №	Структура	Название соединения
I-218		2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-1-ил) метил) фенокси) ацетонитрил
I-219		3-(5-(1-((1H-индазол-5-ил) метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион
I-220		3-(5-(1-(2,2-дифторэтил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион
I-221		3-(5-(1-((7-метил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил) метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион
I-222		бензил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-1-карбоксилат
I-223		3-(1-оксо-5-(1-(2-фенилацетил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион

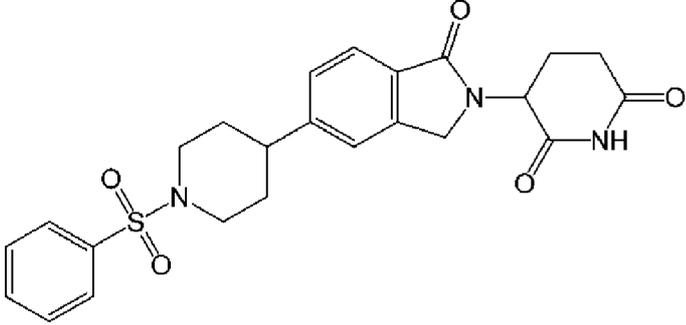
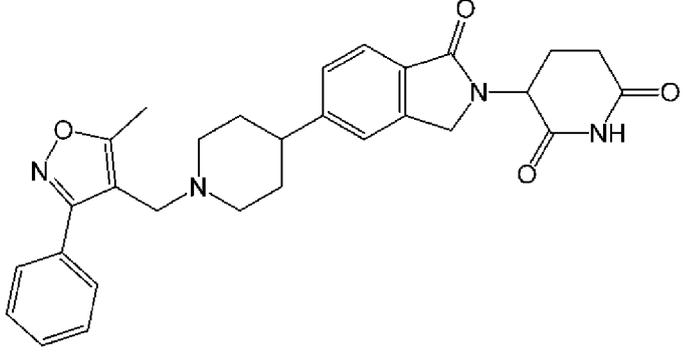
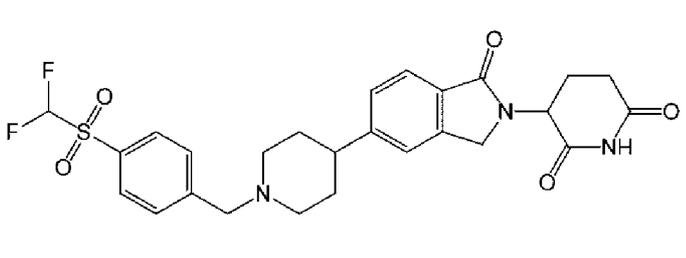
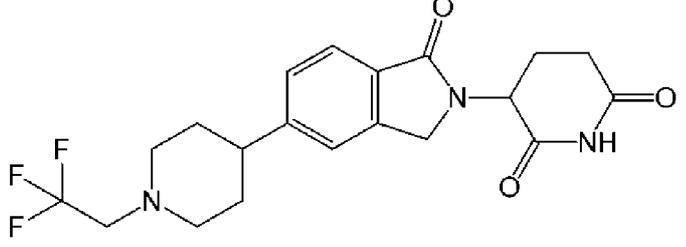
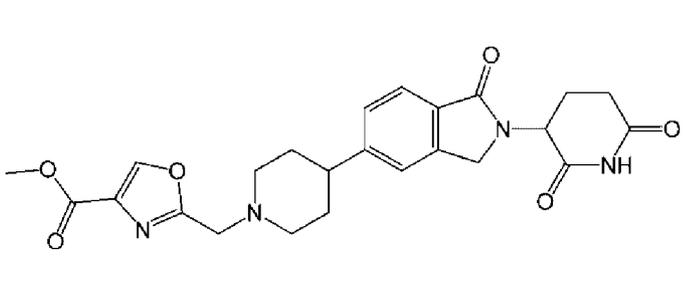
Соединение №	Структура	Название соединения
I-224		3-(1-оксо-5-(1-((2,2,2-терифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-225		3-(5-(1-(4-(5-метилбензо[d]тиазол-2-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-226		3-(5-(1-(изохинолин-1-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-227		3-(5-(1-(4-(4-метокси)пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-228		3-(5-(1-(4-(пропилтио)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

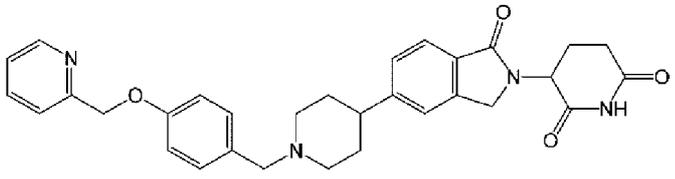
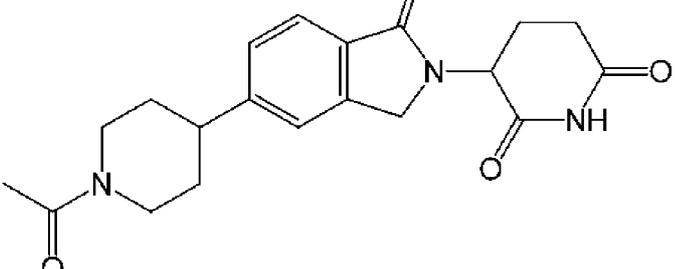
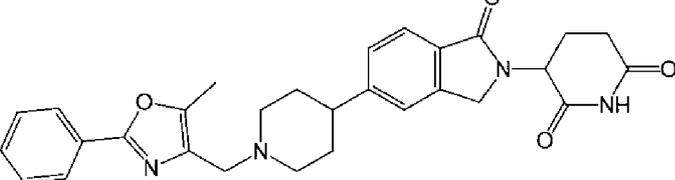
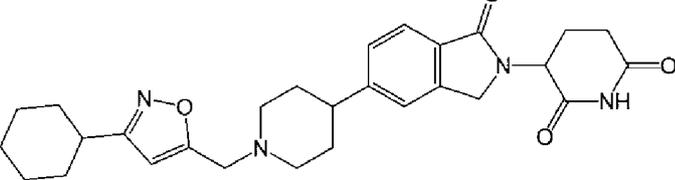
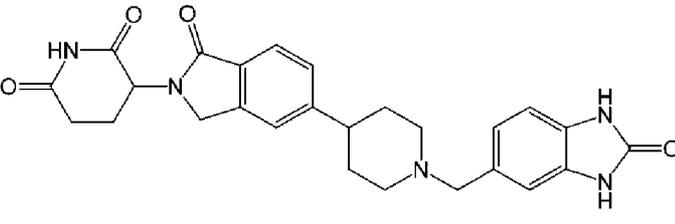
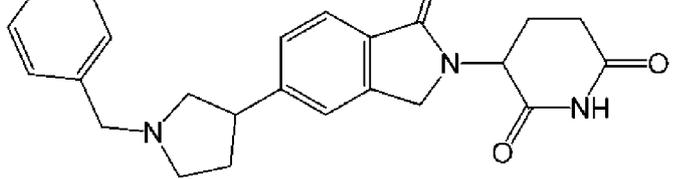
Соединение №	Структура	Название соединения
		ил)пиперидин-2,6-дион
I-229		<i>tert</i> -бутил-(5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-(трифторметил)тиазол-2-ил)карбамат
I-230		3-(1-оксо-5-(1-((S)-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-231		2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)уксусная кислота
I-232		3-(5-(1-((7-фторхинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-233		3-(5-(1-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

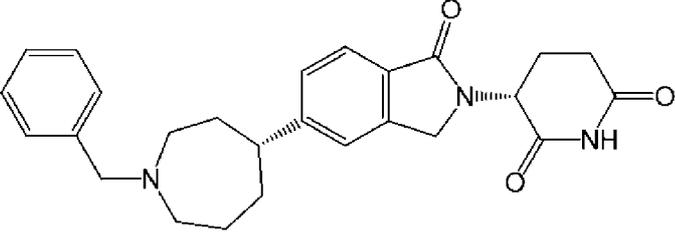
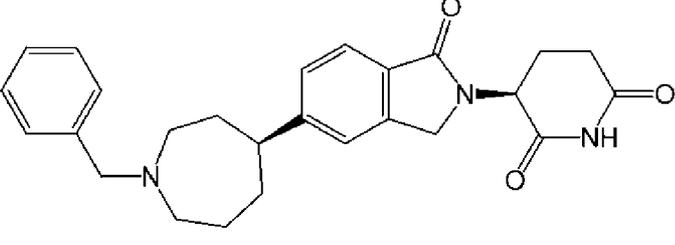
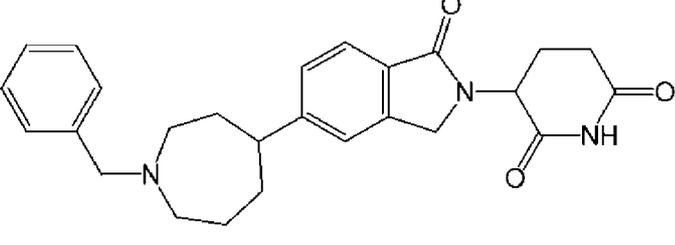
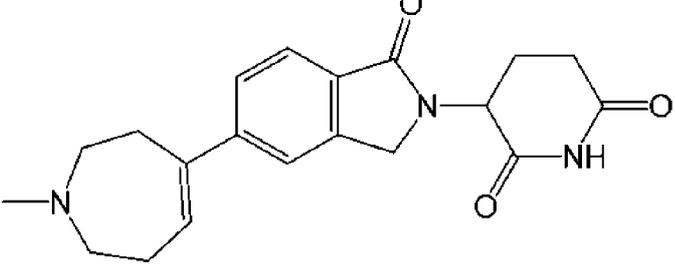
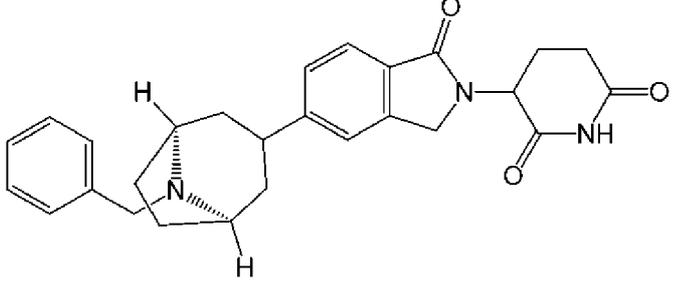
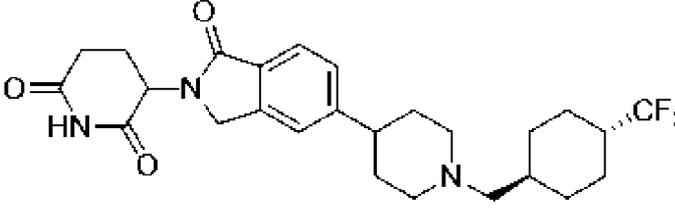
Соединение №	Структура	Название соединения
I-234		3-(5-(1-((2-амино-4-(трифторметил)тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-235		3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид
I-236		3-(5-(1-(3-(морфолиносulфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-237		4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N,N-диметилбензолсульфонамид
I-238		3-(1-оксо-5-(1-(тиазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

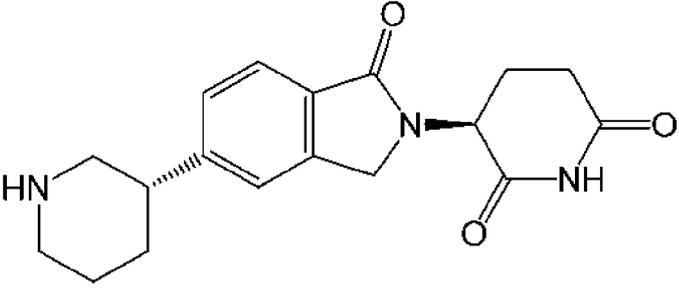
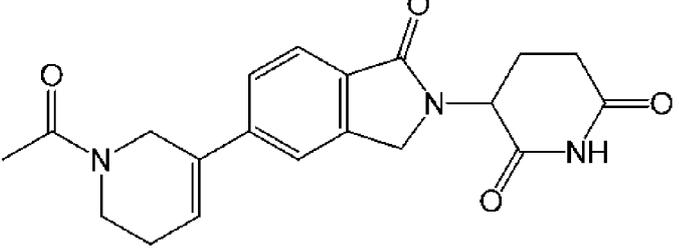
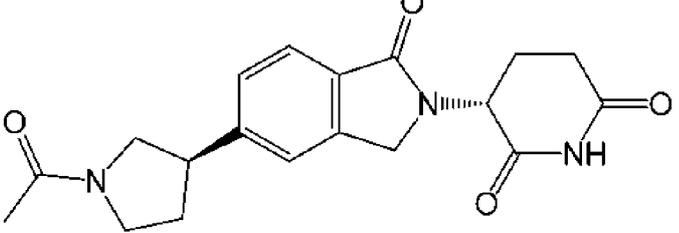
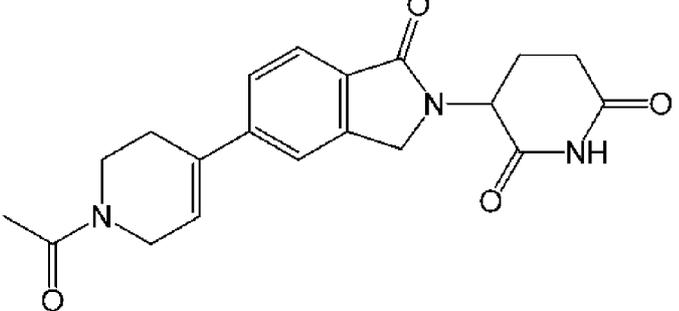
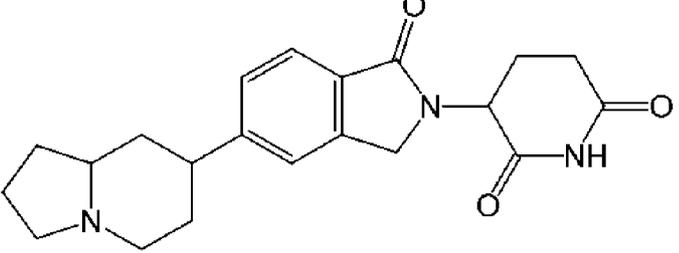
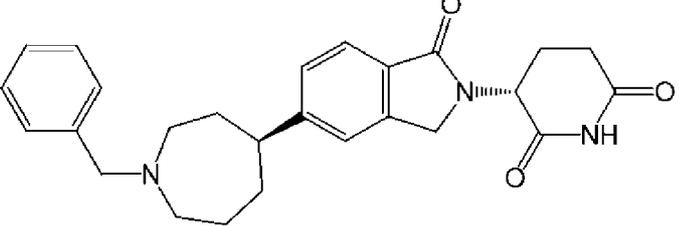
Соединение №	Структура	Название соединения
I-239		3-(1-оксо-5-(1-(хиноксалин-6-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-240		3-(5-(1-((2-(4-фторфенил)-5метилоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-241		3-(1-оксо-5-(1-((3-(м-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-242		3-(5-(1-(4-(трет-бутил)бензоил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-243		3-(1-оксо-5-(1-((5-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-244		3-(5-(1-(4-((4-фторбензил)окси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

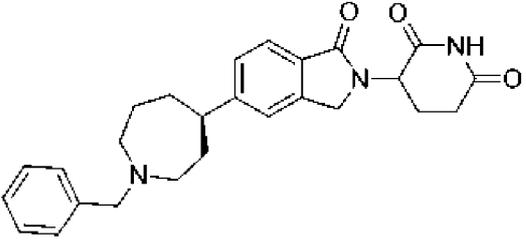
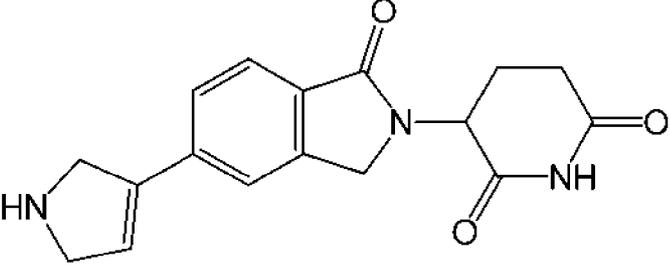
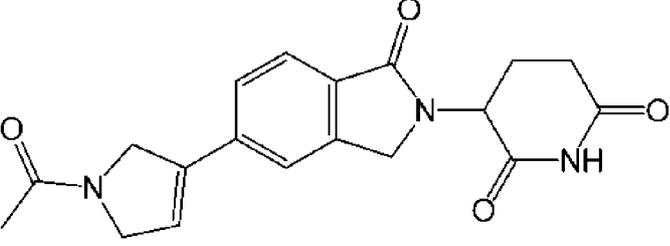
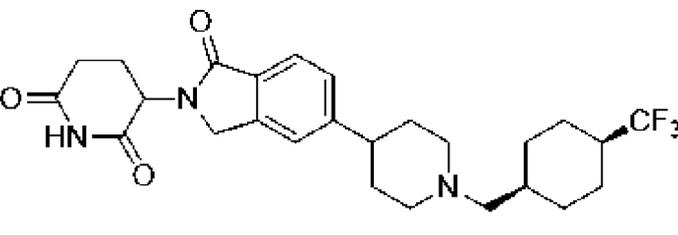
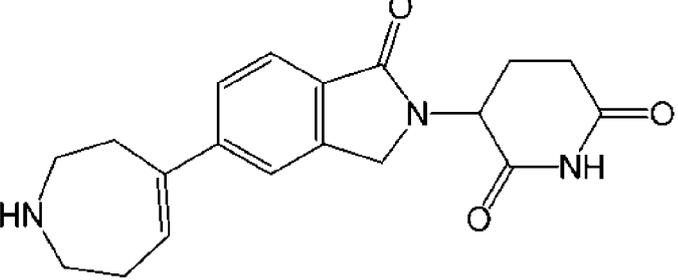
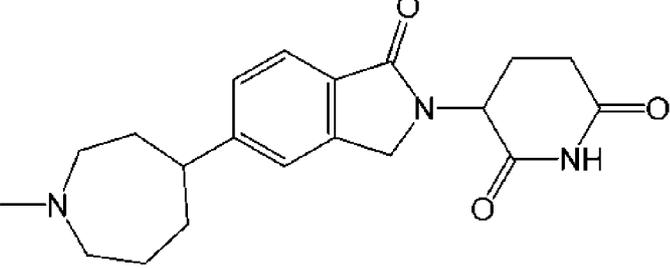
Соединение №	Структура	Название соединения
I-245		3-(5-(1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-246		3-(5-(1-(изоксазол-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-247		3-(1-оксо-5-(1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-248		3-(5-(1-(4-(метоксиметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-249		3-(5-(1-((S)-2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

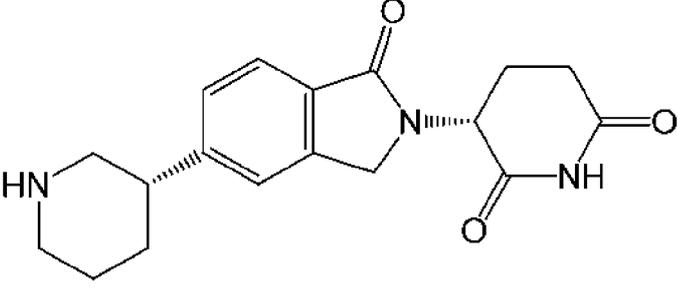
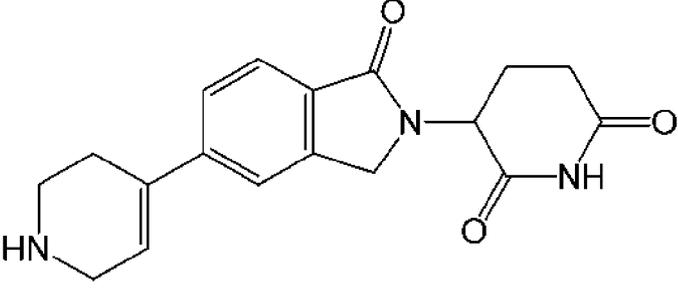
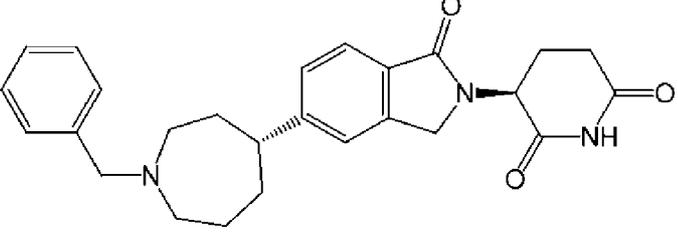
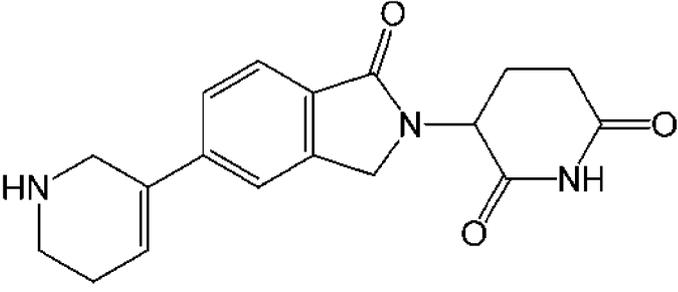
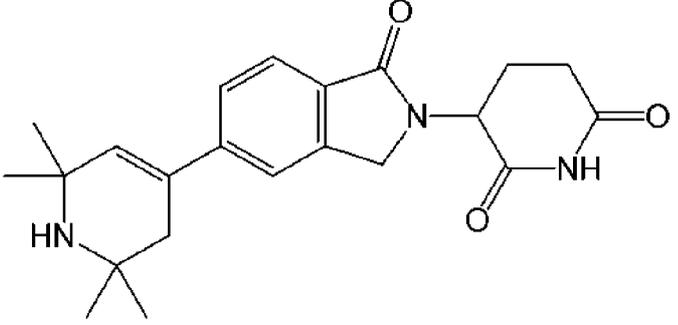
Соединение №	Структура	Название соединения
I-250		3-(1-оксо-5-(1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-251		3-(5-(1-((5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-252		3-(5-(1-(4-((дифторметил)сульфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-253		3-(1-оксо-5-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-254		метил-2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол-4-карбоксилат

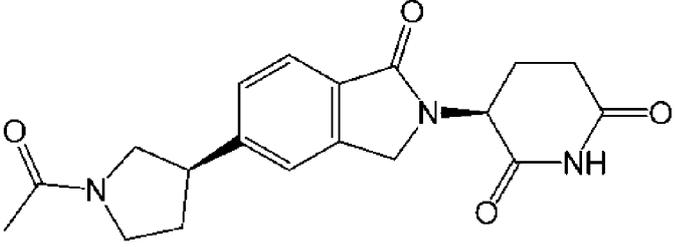
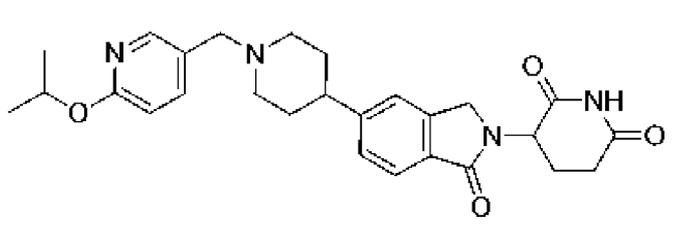
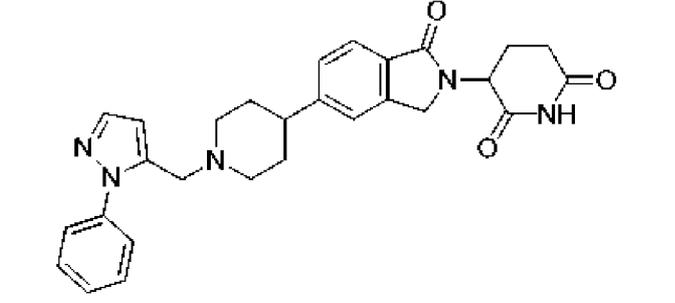
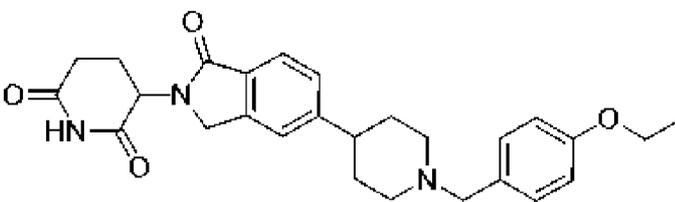
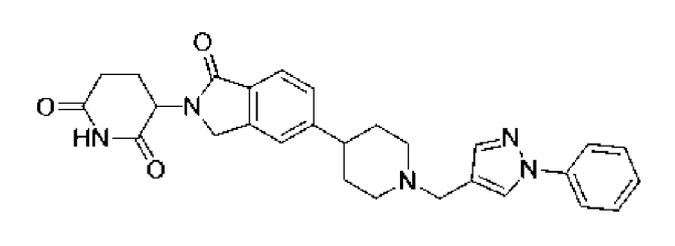
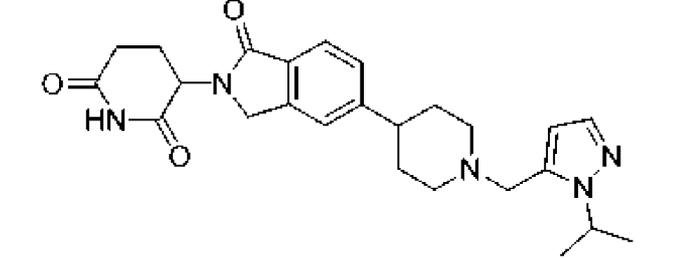
Соединение №	Структура	Название соединения
I-255		3-(1-оксо-5-(1-(4-(пиридин-2-илметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-256		3-(5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-257		3-(5-(1-((5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-258		3-(5-(1-((3-циклогексилотсазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-259		3-(1-оксо-5-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-260		3-(5-(1-бензилпирролидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

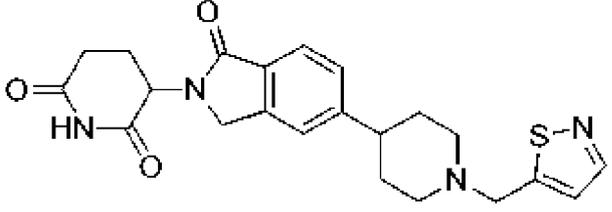
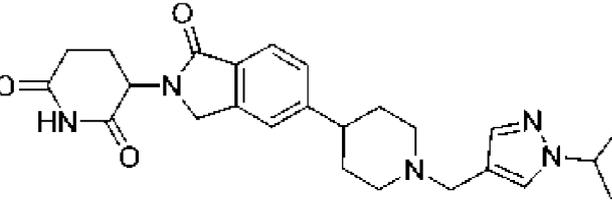
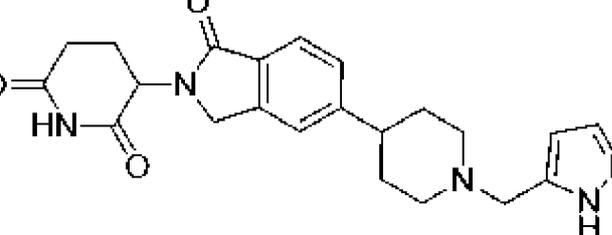
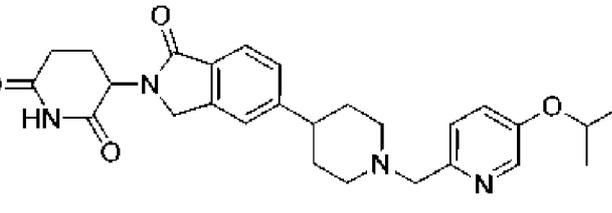
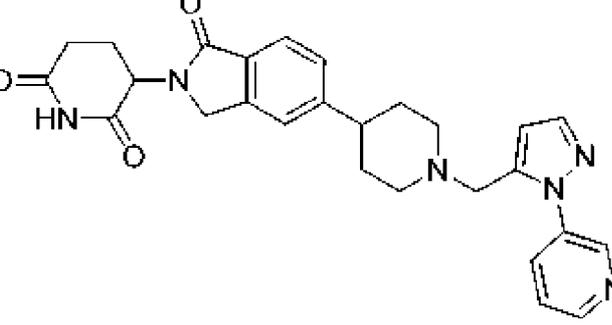
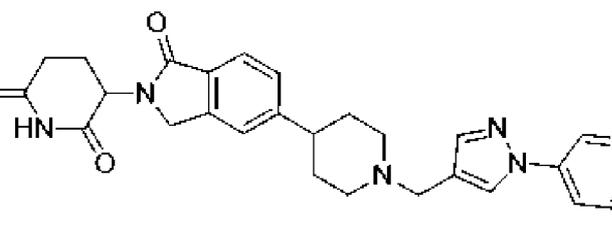
Соединение №	Структура	Название соединения
I-261		(R)-3-(5-((R)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-262		(S)-3-(5-((S)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-263		3-(5-(1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-264		3-(5-(1-метил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-265		3-(5-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-266		<i>транс</i> -3-(1-оксо-5-(1-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

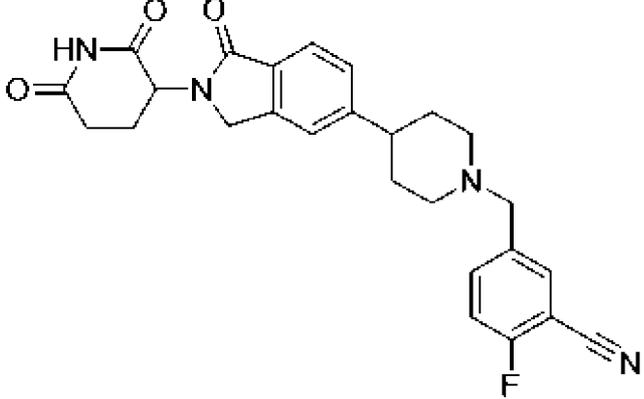
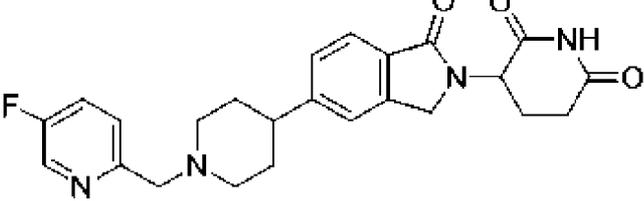
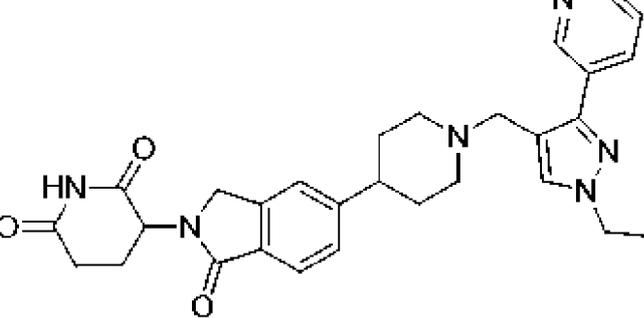
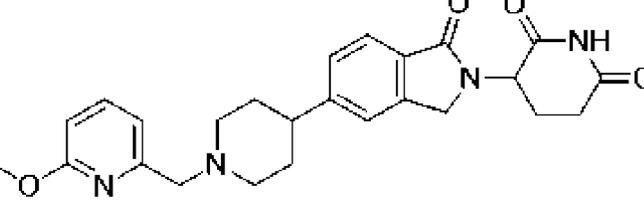
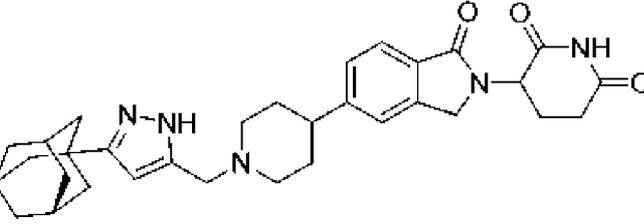
Соединение №	Структура	Название соединения
I-267		(S)-3-(1-оксо-5-((S)-пиперидин-3-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-268		3-(5-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-269		(R)-3-(5-((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-270		3-(5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-271		3-(5-(октагидроиндолизин-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-272		(R)-3-(5-((S)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

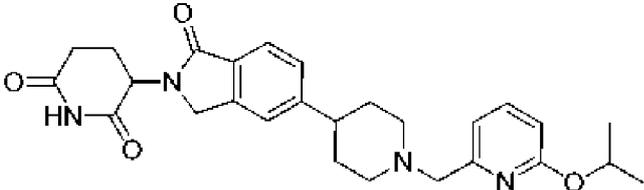
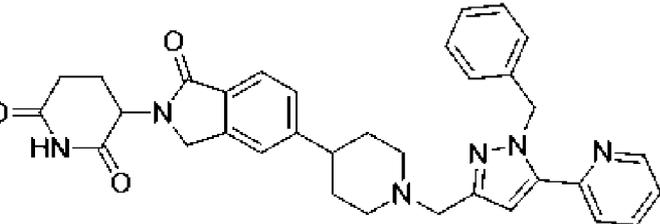
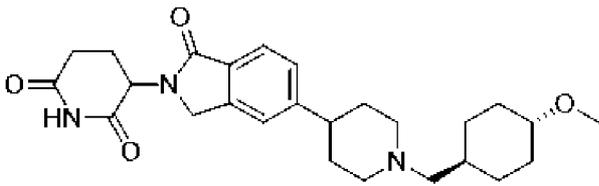
Соединение №	Структура	Название соединения
I-273		3-(5-((R)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-274		3-(5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-275		3-(5-(1-ацетил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-276		<i>цис</i> -3-(1-оксо-5-(1-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-277		3-(1-оксо-5-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-278		3-(5-(1-метилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-279		(R)-3-(1-оксо-5-((S)-пиперидин-3-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-280		3-(1-оксо-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-281		(S)-3-(5-((R)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-282		3-(1-оксо-5-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-283		3-(1-оксо-5-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-284		(S)-3-(5-((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-285		3-(5-(1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-286		3-(1-оксо-5-(1-((1-фенил-1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-287		3-(5-(1-(4-этоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-288		3-(1-оксо-5-(1-((1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-289		3-(5-(1-((1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-290		3-(5-(1-(изотиазол-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-291		3-(5-(1-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-292		3-(5-(1-((1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-293		3-(5-(1-((5-изопропокси-2-пиридин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-294		3-(1-оксо-5-(1-((1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-295		3-(1-оксо-5-(1-((1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-296		5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиколинонитрил
I-297		3-(5-(1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-298		3-(5-(1-((1-этил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-299		3-(5-(1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-300		3-(5-(1-((3-((3S,5S)-адамантан-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Соединение №	Структура	Название соединения
I-301		3-(5-(1-((6-изопропоксипиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-302		3-(5-(1-((1-бензил-5-(пиперидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
I-303		<i>транс</i> -3-(5-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

В другом варианте осуществления изобретения соединения данного изобретения являются энантиомерами. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения настоящего изобретения могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

Следует понимать, что в настоящее изобретение включены все изомерные формы, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается, что охвачены все таутомерные формы.

Соединения данного изобретения и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

Соединения данного изобретения могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений данного изобретения, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме

того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по изобретению включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Каждое раскрытое здесь соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. С точки зрения стереохимии соединения могут быть в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме. Результаты анализа могут отражать данные, полученные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

Диастереомерные смеси можно разделять на их отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий с помощью таких способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, как например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры можно разделять посредством превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с подходящим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереоизомеров и превращения (например, посредством гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений настоящего изобретения могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть этого раскрытия. Энантиомеры можно также разделять посредством применения колонки для хиральной ВЭЖХ.

Также возможно, что соединения данного изобретения могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения, а также химическими структурами и названиями. Также, например, все кетонольные и имин-енаминовые формы соединений включены в данное изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) настоящих соединений (включая таковые для солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений, а также солей, сольватов и сложных эфиров пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, также рассматриваются в объеме данного раскрытия, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение формулы (I') или формулы (I) содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Также, например, все кетонольные и имин-енаминовые формы соединений включены в данное изобретение. Отдельные стереоизомеры соединений настоящего изобретения могут, например, практически не содержать других изомеров или находиться в смеси, например, в виде рацематов или быть в смеси со всеми другими стереоизомерами или другими выборочными стереоизомерами.

Хиральные центры соединений данного изобретения могут иметь конфигурацию S

или R, как определено Рекомендациями IUPAC 1974. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис- (Z)- или транс- (E)-форме.

Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и т.п. в равной мере относятся к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений изобретения.

Соединения данного изобретения могут образовывать соли, которые также входят в объем этого раскрытия. Ссылка на соединение формулы в данном описании обычно следует рассматривать как ссылку на его соли, если не указано иное.

Соединения и промежуточные соединения можно выделять и применять в виде соединения как такового. Любая формула, приведенная в данном документе, предназначена для представления немеченых форм, а также изотопно-меченых форм соединений. Меченные изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены на атом, характеризующийся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения данного изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и такие, как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , соответственно. Данное изобретение включает различные изотопно-меченые соединения, как определено в данном документе, например те, в которых присутствуют такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно-меченые соединения применимы в исследованиях относительно метаболизма (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F , ^{11}C , или меченое соединение может быть особенно востребованными для исследований с помощью PET или SPECT.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т.е. ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой устойчивостью к инактивации при метаболизме, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижением требуемой дозы, уменьшением ингибирования CYP450 (конкурентного или зависящего от времени) или улучшением терапевтического индекса. Например, замена дейтерием может модулировать нежелательные побочные эффекты

недейтерированного соединения, такие как конкурентное ингибирование СУР450, зависящая от времени инактивация СУР450 и т.д. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединениях согласно настоящему изобретению. Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между распространенностью изотопа и распространенностью в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении данного раскрытия представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Изотопно-меченые соединения настоящего изобретения, как правило, можно получать обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или путем проведения приемов, описанных в схемах, или в примерах и процедурах, описанных ниже, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого изотопами реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают таковые, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения снижают уровни содержания белка IKZF2. В еще одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения уменьшают содержание белка IKZF2. В другом варианте осуществления соединения настоящего изобретения являются дегрейдерами IKZF2.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения снижают уровни содержания белков IKZF2 и IKZF4. В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения уменьшают содержание белков IKZF2 и IKZF4. В другом варианте осуществления соединения настоящего изобретения являются дегрейдерами IKZF2.

В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения являются селективными по сравнению с другими белками. Используемый здесь термин «селективный модулятор», «селективный дегрейдер» или «селективное соединение» означает, например, соединение данного изобретения, которое эффективно изменяет,

уменьшает или снижает уровни содержания конкретного белка или разлагает конкретный белок в большей степени, чем любой другой белок. «Селективный модулятор», «селективный дегрейдер» или «селективное соединение» можно идентифицировать, например, путем сравнения способности соединения изменять, уменьшать или снижать уровни содержания конкретного белка или разлагать конкретный белок с его способностью изменять, уменьшать или снижать уровни содержания других белков или разлагать другие белки. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить путем измерения EC_{50} или IC_{50} соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения являются селективными модуляторами IKZF2. Используемый здесь термин «селективный модулятор IKZF2», «селективный дегрейдер IKZF2» или «соединение, селективное по IKZF2» относится к соединению, указанному в заявке, например, которое эффективно изменяет, уменьшает или снижает уровни содержания белка IKZF2 или разлагает белок IKZF2 в большей степени, чем любой другой белок, особенно любой белок (фактор транскрипции) из семейства белков Ikaros (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5).

«Селективный модулятор IKZF2», «селективный дегрейдер IKZF2» или «соединение, селективное по IKZF2» можно идентифицировать, например, путем сравнения способности соединения изменять уровни содержания белка IKZF2 с его способностью изменять уровни содержания других членов семейства белков Ikaros или других белков. Например, вещество может быть проанализировано на его способность изменять уровни содержания белка IKZF2, а также IKZF1, IKZF3, IKZF4, IKZF5 и других белков. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить путем измерения EC_{50} соединений. В некоторых вариантах осуществления селективный дегрейдер IKZF2 идентифицируют путем сравнения способности соединения деградировать IKZF2 с его способностью разлагать другие члены семейства белков Ikaros или другие белки.

В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения являются дегрейдерами IKZF2, которые проявляют селективность деградации по отношению к IKZF2, которая по меньшей мере в 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше по сравнению с разложением ими других белков (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5). В различных вариантах осуществления селективность деградации IKZF2 соединениями данного изобретения до 1000 раз выше по сравнению с деградацией ими других белков.

В некоторых вариантах осуществления селективность деградации IKZF2 соединениями данного изобретения по меньшей мере в 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше по сравнению с разложением ими других белков, принадлежащих семейству Ikaros (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5). В различных вариантах осуществления селективность деградации IKZF2 соединениями данного изобретения вплоть до 1000 раз выше по сравнению с разложением ими других белков, принадлежащих семейству Ikaros (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5).

осуществления селективность деградации IKZF2 и IKZF4 соединениями данного изобретения до 1000 раз выше по сравнению с деградацией ими IKZF5.

В различных вариантах осуществления деградацию IKZF2 измеряют по EC₅₀.

Действенность можно определять по значению EC₅₀. Соединение с более низким значением EC₅₀, определенным в по сути аналогичных условиях, является более сильным дегрейдером по сравнению с соединением с более высоким значением EC₅₀. В некоторых вариантах осуществления по сути аналогичные условия включают определение деградации уровней белка в клетках, экспрессирующих определенный белок или фрагмент любого из них.

Данное изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, как описано здесь, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры.

Е. Способы синтеза соединений формулы (I)

Соединения настоящего изобретения можно получать различными способами, включая стандартные химические методы. Подходящие пути синтеза указаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения настоящего изобретения можно получать способами, известными в области органического синтеза, как изложено в следующих схемах синтеза. В описанных ниже схемах само собой подразумевается, что при необходимости применяются защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием методики, очевидные для специалистов в данной области. Процессы отбора, а также условия реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

Специалисты в данной области техники смогут определить наличие стереоцентра в соединениях настоящего изобретения. Соответственно, настоящее изобретение включает в себя оба возможных стереоизомера (если это не указано в синтезе), а также включает не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереоизомеры. Когда соединение требуется в виде отдельного энантиомера или диастереоизомера, его можно получать стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять любым подходящим способом, известным в области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные здесь соединения можно получать из поступающих в продажу исходных материалов или синтезировать, используя известные органические, неорганические и/или

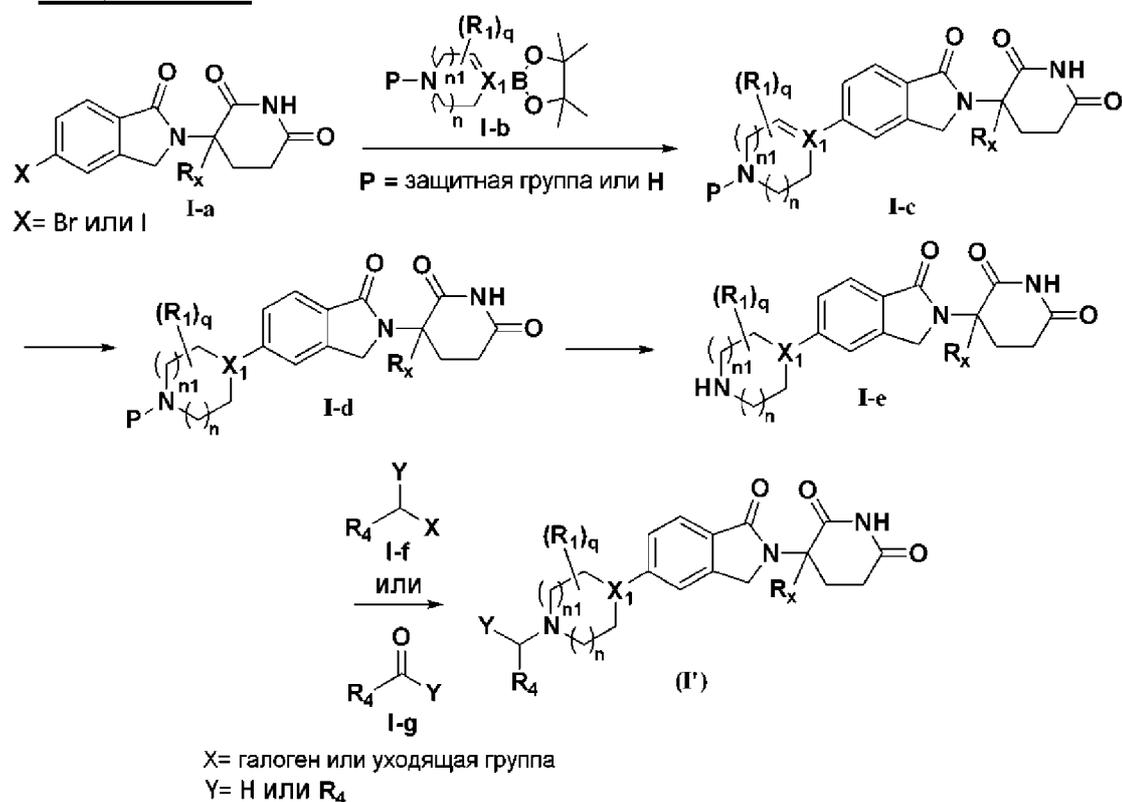
ферментативные процессы.

Получение соединений

Соединения настоящего изобретения можно получать несколькими путями, известными специалисту в области органического синтеза. В качестве примера соединения настоящего раскрытия можно синтезировать, используя способы, описанные ниже, вместе с синтетическими методами, известными в области синтетической органической химии, или их вариантов, как это понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, те методы, описанные ниже.

Соединения настоящего изобретения можно синтезировать, следуя стадиями, изложенным в Общих схемах I, II, III, IV и V, которые содержат разные последовательности синтеза промежуточных соединений I-a-I-p. Исходные материалы либо поступают в продажу, либо изготовлены по известным методикам из приведенных литературных источников, или как показано здесь.

Общая схема I

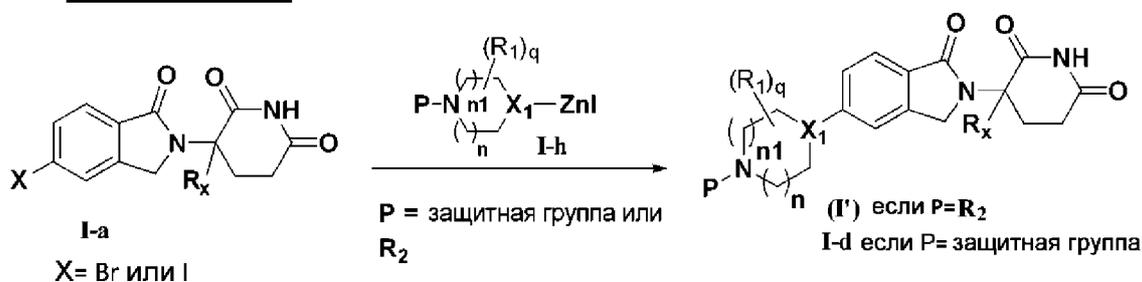


где X_1 представляет собой CR_3 , и $R_1, R_2, R_3, R_x, n, n_1$ и q такие, как определено для формулы (I').

Общий способ получения соединений формулы (I'), где X_1 представляет собой CH , и R_2 представляет собой замещенный алкил (необязательно замещенный одним или несколькими R_4), с использованием промежуточных соединений I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f и I-g приведен в Общей схеме I. Реакция сочетания I-a с эфиром бороновой кислоты I-b с использованием катализатора (например, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$), и основания (например, карбоната цезия (Cs_2CO_3)) в растворителе (например, *N, N*-диметилформамиде (DMF)) при

повышенной температуре дает **I-c**. Гидрирование **I-d** в присутствии подходящего катализатора (например, Pd/C или PtO₂) в растворителе (например, DMF) и в атмосфере газообразного водорода дает **I-d**. Когда P представляет собой защитную группу амина (например, *трет*-бутилоксикарбонил (Boc)), с промежуточного соединения **I-d** снимают защиту, используя сильную кислоту, такую как трифторуксусная кислота (TFA) или хлористоводородная кислота (HCl), в растворителе (например, тетрагидрофуране (THF), 1,2,-дихлорэтано, диоксане или дихлорметане (DCM)) необязательно при повышенной температуре, получая **I-e**. Восстановительное аминирование **I-e** альдегидом или кетоном **I-g** дает соединение формулы (I'), где X₁ представляет собой CH, и R₂ представляет собой замещенный алкил. Альтернативно, соединения формулы (I'), где X₁ представляет собой CH, и R₂ представляет собой замещенный алкил, можно получать алкилированием **I-e** алкилгалогенидом (**I-f**) в присутствии основания (например, NEt₃, Cs₂CO₃ и т.п.), в растворителе (например, DCM, DMF и т.п.), и необязательно при повышенной температуре.

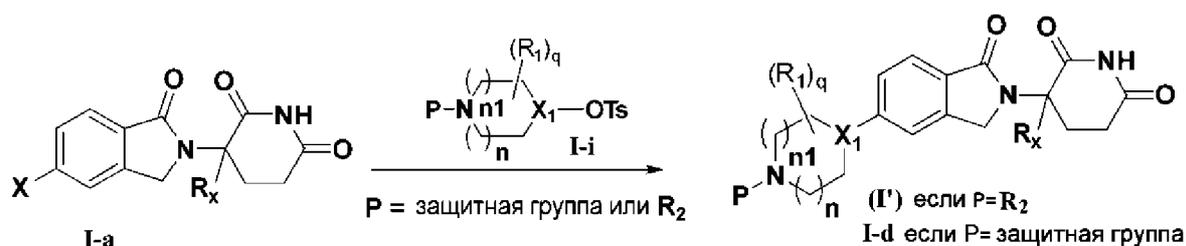
Общая схема II



где X₁ представляет собой CR₃, и R₁, R₂, R₃, R_x, n, n1 и q такие, как определено для формулы (I').

Общий способ получения соединений формулы (I') (где X₁ представляет собой CH, и P представляет собой R₂) и промежуточного соединения **I-d** (где X₁ представляет собой CH, и P представляет собой защитную группу) с использованием промежуточного соединения **I-h**, представлен на Общей схеме II. Реакцией сочетания **I-a** с цинком **I-h** с использованием катализатора (например, XphosPd G2) в растворителе (например, THF) при повышенной температуре получают соединения формулы (I') или промежуточные соединения **I-d**. Когда P представляет собой защитную группу амина (например, *трет*-бутилоксикарбонил (Boc)), с промежуточного соединения **I-d** снимают защиту, используя сильную кислоту, такую как трифторуксусная кислота (TFA) или хлористоводородная кислота (HCl), в растворителе (например, тетрагидрофуране (THF), 1,2,-дихлорэтано, диоксане или дихлорметане (DCM)) необязательно при повышенной температуре, получая **I-e**, к которому можно затем придавать дополнительные функциональности, следуя Общей схеме I. Если P является требуемым заместителем, то продукт приравнивается к соединению формулы (I').

Общая схема III



где X₁ представляет собой CR₃, и R₁, R₂, R₃, R_x, n, n1 и q такие, как определено для формулы (I').

Общий способ получения соединений формулы (I') (где X₁ представляет собой СН, и P представляет собой R₂) и промежуточного соединения **I-d** (где X₁ представляет собой СН, и P представляет собой защитную группу) с использованием промежуточного соединения **I-i**, представлен на Общей схеме III. Реакцией сочетания **I-a** с тозилатом **I-i** с применением катализатора (например, NiBr₂•DME с 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридиллом (di-*t*-Bu-bipy) и порошкообразным марганцем (Mn)) с йодидом калия (KI) и основанием (например, 4-этил-пиридином) в растворителе (например, *N, N*-диметилацетамиде (DMA)) при повышенной температуре получают соединения формулы (I') или промежуточное соединение **I-d**.

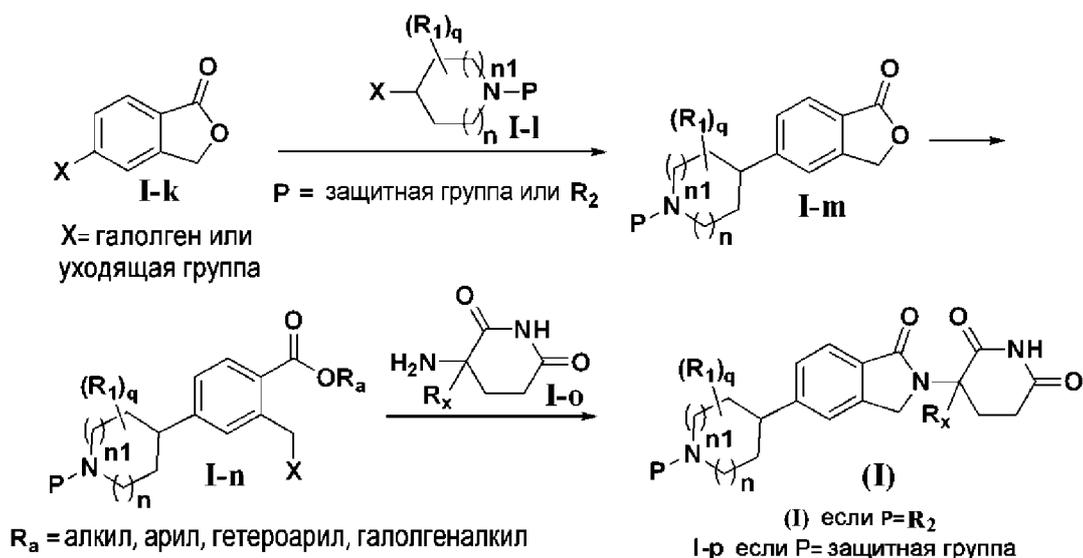
Общая схема IV



где X₁ представляет собой CR₃, и R₁, R₂, R₃, R_x, n, n1 и q такие, как определено для формулы (I').

Общий способ получения соединений формулы (I') (где X₁ представляет собой СН, и P представляет собой R₂) и промежуточного соединения **I-d** (где X₁ представляет собой СН, и P представляет собой защитную группу) с использованием промежуточных соединений **I-j**, представлен на Общей схеме IV. Реакцией сочетания **I-a** с бромидом **I-j** с применением катализатора (например, NiI₂•DME с 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридиллом (di-*t*-Bu-bipy), хлоридом магния и порошкообразным марганцем (Mn)) с основанием (например, 4-этил-пиридином) в растворителе (например, *N, N*-диметилацетамиде (DMA)) при повышенной температуре получают соединения формулы (I') или промежуточное соединение **I-d**.

Общая схема V:



где R_1 , R_2 , R_x , q , n и $n1$ такие, как определено для формулы (I).

Общий способ получения соединений формулы (I), где X_1 представляет собой CH и $-----$ является одинарной связью и промежуточным соединением **I-p**, с использованием промежуточных соединений **I-k**, **I-l**, **I-m**, **I-n** и **I-o** приведен в Общей схеме V. Реакцией сочетания **I-k** с **I-l** с использованием катализатора (например, $NiBr_2 \cdot DME$ с 4,4-ди-*трет*-дипиридиллом (*di-t-Bu-bipy*) или 2-амидинопиридином), порошкообразного марганца (Mn), и йодида калия (KI) в растворителе (например, *N,N*-диметилацетамиде (DMA)) необязательно при повышенной температуре получают соединения формулы **I-m**. Промежуточное соединение **I-m** затем можно преобразовывать в сложный галогенэфир **I-n**, используя тионилхлорид ($SOCl_2$), в растворителе (например, $EtOH$) и необязательно при повышенной температуре. Циклизацией 3-аминопиперидин-2,6-дионом с **I-o** или его HCl или CF_3CO_2H солью с использованием основания (например, *i-Pr* $_2NEt$) в растворителе (например, DMF) и необязательно при повышенной температуре получают соединение формулы (I) или промежуточное соединение **I-p**.

Смесь энантиомеров, диастереоизомеров и цис/транс-изомеров, полученных в результате описанного выше процесса, может быть разделена на отдельные компоненты методом хиральной соли, хроматографией с использованием нормальной фазы, обращенной фазы или хиральной колонки, в зависимости от характера разделения.

Любые полученные в результате рацематы соединений настоящего изобретения или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереоизомерных солей, полученных на основе оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединений. В частности, так можно использовать основной фрагмент для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты,

диацетилвинной кислоты, ди-О, О'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфокислоты. Рацемические соединения настоящего изобретения или рацемические промежуточные соединения также можно разделять хиральной хроматографией, например жидкостной хроматографией высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Следует понимать, что в приведенном выше описании и формуле различные группы R_1 , R_2 , R_3 , R_x , n , $n1$ и q и другие переменные являются такими, как определено выше, если не указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения, получаемые по общим схемам I, II, III, IV и V, являются всего лишь характерными примерами с выбранными радикалами, чтобы проиллюстрировать общую методологию синтеза соединений формулы (I'), как определено в данном документе.

F. Способы применения соединений формулы (I')

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с модуляцией уровней содержания белка IKZF2 у пациента. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанном с модуляцией уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, на которые влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, на которые влияет уменьшение содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства,

стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другом аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет снижение уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ модуляции уровней содержания белка IKZF2. В способ включено введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления изменение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В других вариантах осуществления изменение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF2 у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Настоящее изобретение также относится к применению дегрейдера IKZF2 для получения лекарственного средства, используемого в лечении, предотвращении, ингибировании или устранении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект изобретения относится к способу производства лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства опосредованного, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с изменением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, связанном с модуляцией уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, связанном с модуляцией уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или

формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, связанном с уменьшением содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, связанном с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного со снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, связанном со снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, связанном со снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах

осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу подавления активности IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для подавления активности IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью подавления активности IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для подавления активности IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу подавления активности IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для подавления активности IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству,

стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью подавления активности IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для подавления активности IKZF2 и IKZF2 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для подавления активности IKZF2 и IKZF2 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с изменением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанном с модуляцией уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В способ включено введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с модуляцией, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанном с модуляцией, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ модуляции, уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF4. В способ включено введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4. В других вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении, предотвращении, ингибировании

или устранении заболевания или расстройства, связанном с модуляцией, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте изобретение направлено на соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 происходит путем деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с уменьшением содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанном с уменьшением содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В способ включено введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанном со снижением

содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на способ снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В способ включено введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с модуляцией уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из рака и метастазирования.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с уменьшением содержания белков IKZF2 и IKZF4 у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из рака и метастазирования.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанному с уменьшением содержания белков IKZF2 и IKZF4 у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из рака и метастазирования.

Настоящее изобретение также относится к применению модулятора уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 для получения лекарственного средства, используемого в лечении, предотвращении, ингибировании или устранении IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. Другой аспект изобретения относится к способу производства лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, связанном с модуляцией уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, связанном с уменьшением содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, связанном со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата,

сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, связанном с модуляцией уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модуляция уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для производства лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 является лечением IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 и

IKZF4 является лечением IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение - это применение соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для лечения IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 и IKZF4 является лечением IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение - это применение соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для производства лекарственного средства для лечения IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 и IKZF4 является лечением IKZF2- и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в лечении онкологического заболевания.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство,

стереоизомер или таутомер, для применения в лечении онкологического заболевания.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого онкологического заболевания. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в лечении IKZF2-зависимого онкологического заболевания.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого онкологического заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF2-зависимого онкологического заболевания.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого онкологического заболевания. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в лечении IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого онкологического заболевания.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I)

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого онкологического заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого онкологического заболевания.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для лечения в терапии онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания

белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для лечения в терапии онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении онкологического заболевания, на которое влияет модуляция, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект изобретения относится к способу деградации IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, с целью деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, с целью модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства с целью модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах

осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу деградации IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера с целью деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство,

стереоизомер или таутомер, для применения с целью деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу уменьшения пролиферации клетки, причем способ включает в себя приведение клетки в контакт с соединением формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером или композицией, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, которые уменьшают уровни содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения пролиферации клетки с помощью уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или

формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белка IKZF2 происходит путем деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, на которые влияет изменение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект изобретения относится к способу деградации IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, с целью деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для

деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, с целью модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF2 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для лечения IKZF2-зависимого и IKZF2-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4

опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF2-зависимого и IKZF2-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого или IKZF4-зависимого заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу деградации IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, с целью деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I)

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу уменьшения пролиферации клетки, причем способ включает в себя приведение клетки в контакт с соединением формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером или композицией, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, и уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство,

стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 происходит путем деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF4-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство,

стереоизомер или таутомер, для применения в лечении IKZF4-зависимого и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства.

Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в производстве лекарственного средства для лечения IKZF2-зависимого и IKZF4-зависимого заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу уменьшения содержания белка IKZF2. Способ включает введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения уровней содержания белка IKZF2 и IKZF4. Способ включает введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата,

сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции для производства лекарственного средства для уменьшения содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для производства лекарственного средства для уменьшения содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства. Способ включает введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 является лечением заболевания или расстройства. Способ включает введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 лечит или облегчает состояние заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции для производства

лекарственного средства для уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в производстве лекарственного средства для уменьшения содержания белка IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение содержания белка IKZF2 и IKZF4 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 лечит или облегчает состояние заболевания или расстройства. Способ включает введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 является лечением заболевания или расстройства. Способ включает введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или расстройства путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 лечит или облегчает состояние заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или расстройства путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение содержания белков IKZF2 и IKZF4 является лечением заболевания или расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения

формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции для производства лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2, причем уменьшение содержания белка IKZF2 является лечением заболевания или расстройства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства путем уменьшения содержания белка IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение содержания белка IKZF2 и IKZF4 является лечением заболевания или расстройства.

Соединения настоящего изобретения можно применять для лечения онкологических заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, липосаркому, нейробластому, глиобластому, рак мочевого пузыря, аденокарциномный рак, множественную миелому, рак ободочной и прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноиды, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), ассоциированные с вирусом папилломы человека рак шейки матки, ротоглоточный рак, рак полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища, или ассоциированный с Эпштейна-Барра вирусом носоглоточную карциному, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, лимфому Ходжкина или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, рак, выбранный из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами и саркомы Юинга.

В некоторых вариантах осуществления описанных выше способов IKZF2-зависимое заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, включающее, но не ограниченное этим, липосаркому, нейробластому, глиобластому, рак мочевого пузыря, аденокарциномный рак, множественную миелому, рак ободочной и прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого, ассоциированные с вирусом папилломы человека рак шейки матки, ротоглоточный рак, рак полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища, или ассоциированный с Эпштейна-Барра вирусом носоглоточную карциному, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы,

лимфому Ходжкина или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, рак, выбранный из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В некоторых вариантах осуществления описанных выше способов заболевание или расстройство, на которое влияет изменение уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 и/или IKZF4, представляет собой заболевание или расстройство, включающее, но не ограниченное этим, липосаркому, нейробластому, глиобластому, рак мочевого пузыря, адренокортикальный рак, множественную миелому, рак ободочной и прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого, ассоциированные с вирусом папилломы человека рак шейки матки, ротоглоточный рак, рак полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища, или ассоциированный с Эпштейна-Барра вирусом носоглоточную карциному, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, лимфому Ходжкина или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, рак, выбранный из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство, на которое влияет изменение уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 и/или IKZF4, выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы,

карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или расстройство, на которое влияет изменение уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 и/или IKZF4, представляет собой заболевание или расстройство, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В некоторых вариантах осуществления описанных выше способов IKZF2-зависимый рак и IKZF2-зависимый и IKZF2-зависимый рак представляют собой рак, выбранный из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, аденокортикального рака, множественной миеломы, рака ободочной и прямой кишки, немелкоклеточного рака легкого, ассоциированных с вирусом папилломы человека рака шейки матки, ротоглоточного рака, рака полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища, или ассоциированного с Эпштейна-Барра вирусом носоглоточной карциномы, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, рака, выбранного из рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (РМС), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления IKZF2-зависимый рак и IKZF2-зависимый и IKZF2-зависимый рак представляют собой рак, выбранный из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления IKZF2-зависимый рак и IKZF2-зависимый и IKZF2-зависимый рак представляют собой рак, выбранный из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше, уровни содержания белка IKZF2 изменяют путем деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше, уровни содержания белка IKZF2 уменьшают путем деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше, уровни белка IKZF2 снижают путем деградации IKZF2.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше, уровни содержания белка IKZF2 и IKZF4 изменяют путем деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше, уровни содержания белка IKZF2 и

IKZF4 уменьшают путем деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше, уровни белка IKZF2 снижают путем деградации IKZF2 и IKZF4.

Одним терапевтическим применением соединений или композиций настоящего изобретения, которые изменяют уровни содержания белка IKZF2 и/или IKZF4 путем деградации IKZF2 и/или IKZF4, является обеспечение лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака и метастазирования.

Раскрываемые в данном изобретении соединения можно вводить в эффективных количествах для лечения или предотвращения расстройства и/или предотвращения его развития у субъектов.

Соединения данной заявки можно вводить в терапевтически эффективных количествах при комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтическими комбинациями) или приемами, например, нелекарственными терапиями. Например, синергетические эффекты могут возникать с другими антипролиферативными, противораковыми, иммуномодулирующими или противовоспалительными веществами. Если соединения данной заявки вводят в сочетании с другими видами терапии, дозировки совместно вводимых соединений, разумеется, будут варьироваться в зависимости от типа применяемого дополнительного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от состояния, подвергаемого лечению, и т.д.

Комбинированная терапия включает введение рассматриваемых соединений в дополнительной комбинации с другими биологически активными веществами (такими как, но не ограничиваясь этим, второе и другое противоопухолевое средство или второе средство, которое нацелено на Helios или другую онкологическую мишень) и немедикаментозными терапиями (такими как, но не ограничиваясь этим, хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Например, соединения данной заявки могут быть использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений данной заявки. Соединения данной заявки можно вводить одновременно (в виде единого препарата или отдельного препарата) или последовательно с другой лекарственной терапией или способом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более препаратов в течение одного цикла или курса лечения.

Г. Введение, фармацевтические композиции и дозировка соединений формулы (I)

Введение раскрываемых соединений можно осуществлять любым способом введения терапевтических средств. Эти способы включают системное или местное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, чрескожное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местное введение.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрываемые композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например,

инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или тому подобное, иногда в стандартных дозах и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить во внутривенной (как болюсной, так и инфузионной), внутривнутрибрюшинной, подкожной или внутримышечной форме и во всех используемых формах, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение данного изобретения и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенную воду, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA, или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее вещество, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; в) связующее вещество, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические смолы, такие как акация, трагакант или натрия альгинат, воски и/или поливинилпирролидон, если желательны; д) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; е) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергирующий агент, такой как Tween 80, Лабрасол, HPMC, DOSS, капроил 909, Лабрафак, Лабрафил, Пецеол, транскутол, Капмул MCM, Капмул PG-12, каптекс 355, Гелюцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или г) агент, который усиливает абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие композиции, особенно композиции для инъекций, можно, например, приготовить растворением, диспергированием и т.п. Например, раскрываемое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и т.п., чтобы тем самым образовать изотонический раствор или суспензию для инъекции. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки, можно использовать для солюбилизации раскрываемых соединений.

Раскрываемые соединения также можно составлять в виде суппозитория, который может быть приготовлен из жирных эмульсий или суспензий; с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Раскрытые соединения также можно вводить в форме систем липосомной доставки, таких как маленькие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы можно формировать из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратируется водным раствором лекарственного средства до образования липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который полностью включен в данный документ ссылкой.

Раскрываемые соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны раскрываемые соединения. Раскрываемые соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве нацеленных лекарственных носителей. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрываемые соединения могут быть соединены с полимерами биоразлагаемого типа, которые используются для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрываемые соединения ковалентно не связаны с полимером, например полимером поликарбоневой кислоты или полиакрилатом.

Инъекционное парентеральное введение обычно используется для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и вливаний. Препараты для инъекций можно готовить в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Другой аспект раскрытия относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать формообразующее, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции можно готовить в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать массовую или объемную долю от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до примерно 20% раскрываемого соединения.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение настоящего изобретения. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного вмещения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги.

Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор согласно настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. Для содействия соблюдению режима приема набор согласно данному изобретению, как правило, содержит инструкцию по применению.

Режим дозирования с использованием раскрываемого соединения выбирается в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечная или печеночная функция пациента; и конкретное используемое раскрываемое соединение. Лечащий врач или ветеринар с обычной квалификацией может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или приостановки прогрессирования состояния.

Эффективные дозированные количества раскрываемых соединений, если они используются с целью получения указанного действия, находятся в пределах от примерно 0,5 мг до примерно 5000 мг раскрываемого соединения по мере необходимости для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрываемого соединения или промежуточное количество между указанными дозами. В одном варианте осуществления композиции имеет форму таблетки, которая может иметь риск.

ПРИМЕРЫ

Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение объема или сущности этого изобретения конкретными процедурами, описанными здесь. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что это не накладывает каких-либо ограничений на объем изобретения. Кроме того понятно, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, о которых смогут предположить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно получать способами, известными в области органического синтеза. Во всех способах подразумевается, что при необходимости можно применять защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием методов, очевидных для специалистов в данной области.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker Avance, либо на спектрометре Varian Oxford 400 MHz, если не указано иное. Спектры даны в м.д. (δ), а константы взаимодействия - J - приведены в герцах. В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан (ТМС). Химические сдвиги приведены в м.д. относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (7,26) или другого растворителя, как указано в данных ЯМР спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические названия были получены с использованием ChemBioDraw Ultra v12 от CambridgeSoft.

Масс-спектры (МС с электрораспылительной ионизацией) снимали, используя Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометр Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы представляют собой отношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если не указано иное. Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов. Анализ проводится на системе СЭЖХ Waters Acquity UPLC (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1×30 мм; расход: 1 мл/мин; 55°C (температура колонки); растворитель А: 0,05% муравьиной кислоты в воде, растворитель В: 0,04% муравьиной кислоты в MeOH; градиент 95% растворителя А от 0 до 0,10 мин; 95% растворителя А до 20% растворителя А от 0,10 до 0,50 мин; 20% растворителя А до 5% растворителя А от 0,50 до 0,60 мин; выдерживание 5% растворителя А от 0,6 мин до 0,8 мин; 5% растворителя А до 95% растворителя А от 0,80 до 0,90 мин; и выдерживание 95% растворителя А от 0,90 до 1,15 мин.

Сокращения, используемые в следующих примерах и других разделах:

AIBN азобисизобутиронитрил

Bn бензил

br широкий

Bu₄NI тетрабутиламмоний йодид

d дублет

dd дублет дублетов

ddd дублет дублет дублетов

ddq дублет дублет квартетов

ddt дублет дублет триплетов

dq дублет квартетов

dt дублет триплетов

dtd дублет триплет дублетов

CCl₄ четыреххлористый углерод

Cs₂CO₃ карбонат цезия

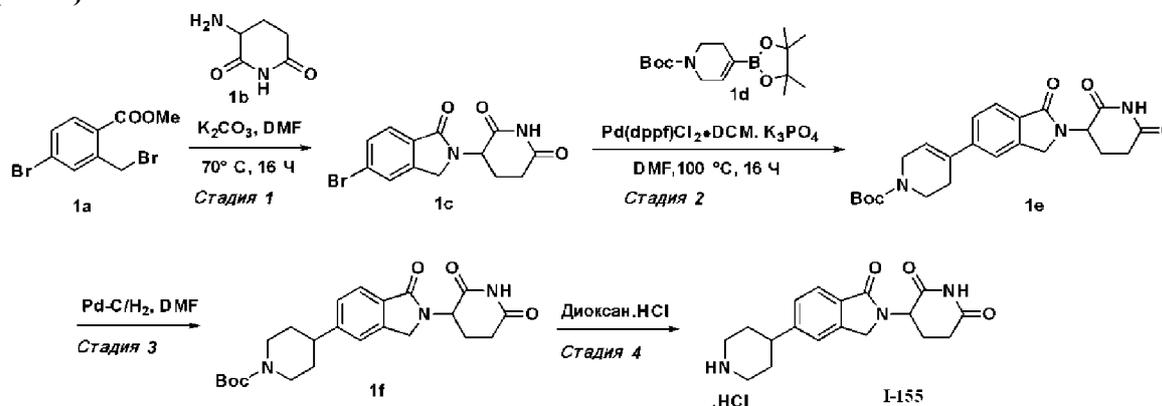
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ацетат меди(II)
DCM дихлорметан
di-*t*Bu-bipy 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил
DIBAL-H диизобутилалюминийгидрид
DMA *N, N*-диметилацетамид
DMAP 4-диметиламинопиридин
DME 1,2-диметоксиэтан
DMF *N, N*-диметилформаид
DMP периодинан Десса-Мартина или 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
DMSO диметилсульфоксид
EC₅₀ полумаксимальная эффективная концентрация
Et₂O диэтиловый эфир
EtOAc этилацетат
4-Et-Py 4-этилпиридин
HATU 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид
гексафторфосфат
HCl хлористый водород
hept гептет
ВЭЖХ/HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
ч час/часы
HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения
г грамм
IC₅₀ полумаксимальная ингибирующая концентрация
K₂CO₃ карбонат калия
KI йодид калия
K₃PO₄ трикалийфосфат
KOAc ацетат калия
LiAlH₄ алюмогидрид лития
ЖХМС/LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LiHMDS бис(триметилсилил)амид лития
m мультиплет
MeCN ацетонитрил
MeOH метанол
мг миллиграмм
MgCl₂ хлорид магния
МГц мегагерц
мин. минуты
мл миллилитр
ммоль миллимоль

M молярный
 MS/MS масс-спектрометрия
 NaBH(OAc)₃ триацетоксиборгидрид натрия
 NaHCO₃ бикарбонат натрия
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 NBS *N*-бромсукцинимид
 NEt₃ триэтиламин
 NH₄OAc ацетат аммония
 NH₄OH гидроксид аммония
 NiBr₂(DME) комплекс бромид никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля
 NiBr₂(глим) комплекс бромид никеля(II) и глима
 NiI₂ йодид никеля(II)
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 PCC хлорхромат пиридиния
 PdCl₂(dppf)₂ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид
 PdCl₂(dppf)•DCM [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид,
 комплекс с дихлорметаном/Pd(PPh₃)₄тетраakis(трифенилфосфин)палладиум(0)
 PtO₂ оксид платины(IV)
 q квинтет
 qd квинтет дублетов
 quint квинтет
 quintd квинтет дублетов
 к.т. комнатная температура
 Rt время удерживания
 s синглет
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография
 t триплет
 TEA триэтиламин
 td триплет дублетов
 tdd триплет дублет дублетов
 ТГФ тетрагидрофуран
 Ti(O*i*-Pr)₄ изопропоксид титана
 TfOH трифторметансульфокислота
 Ts тозил
 TsCl 4-толуолсульфонилхлорид
 tt триплет триплетов
 ttd триплет триплет дублетов
 ТСХ тонкослойная хроматография
 СВЭЖХ/UPLC сверх-высокоэффективная жидкостная хроматография
 Xphos Pd G2 хлор (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-

бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

МКВТ СВЧ

Пример 1: 3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-155)



Промежуточное соединение **1a** получали, как указано в заявке на патент США US 2009/0142297.

К перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (**1a**, 15 г, 48,7 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион-НCl (**1b**, 6,9 г, 53,6 ммоль) и K_2CO_3 (20,2 г, 146,1 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч., после завершения данного периода времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем концентрировали до сухого состояния. К полученному остатку добавляли воду и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали с помощью простого эфира и этилацетата. Твердое вещество высушивали посредством вакуумной фильтрации с получением соединения **1c** (10,6 г, 32,9 ммоль, выход 67%).

MS $[M+H]^+ = 323,0$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, $J=8,1$, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=17,7$ Гц, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,01 (dtd, $J=12,7$, 5,3, 2,3 Гц, 1H).

Стадия 2. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (**1e**)

Раствор соединения **1c** (1,8 г, 5,6 ммоль) в DMF (10 мл) в герметизированной пробирке продували аргоном в течение 5 мин. до добавления пинаколового сложного эфира 3,6-дигидро-2H-пиридин-1-трет-бутоксикарбонил-4-бороновой кислоты (**1d**, 2,2 г, 7,2 ммоль), K_3PO_4 (1,42 г, 6,7 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (227 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь снова продували аргоном в течение 5 мин. и затем нагревали при 90°C в течение 16 ч. После завершения данного периода времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, затем его экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенное соединение очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 70-80% EtOAc в гексанах с получением соединения **1e** в виде светло-коричневого твердого вещества (1,0 г, 2,4 ммоль, выход 42%). MS $[M+H]^+ = 426,3$.

Стадия 3. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1f)

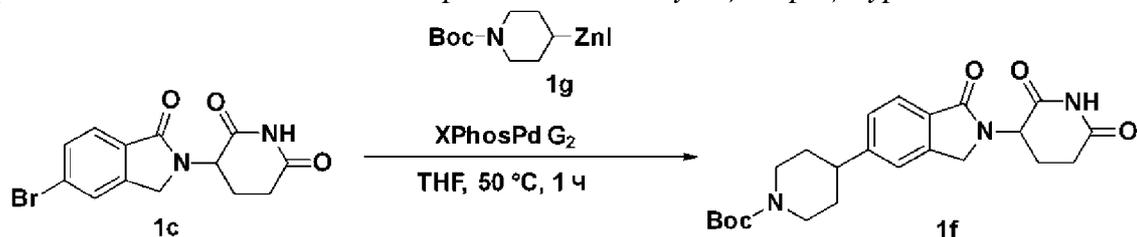
К перемешиваемому раствору соединения **1e** (1,0 г, 2,35 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 10% Pd/C (150 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой фильтрующей среды Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1f** в виде грязно-белого твердого вещества (0,85 г, 1,97 ммоль, выход 84%). MS $[M-tBu]^+ = 372,3$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,22 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=16,2$ Гц, 2H), 2,97-2,67 (m, 5H), 2,41-2,26 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,83 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 4. 3-(1-Оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-155)

К перемешиваемому раствору соединения **1f** (0,85 г, 2,0 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (5,0 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении с получением HCl-соли необходимого соединения **I-155** в виде грязно-белого твердого вещества (0,65 г, 1,8 ммоль, 90% выход, гидрохлоридная соль). MS $[M+H]^+ = 328,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,99 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,11 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 3,36 (d, $J=11,5$ Гц, 2H), 3,10-2,86 (m, 4H), 2,61 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,39 (qd, $J=13,2, 4,3$ Гц, 1H), 2,14-1,79 (m, 5H).

Превращение соединения **1c** в соединение **1f** также обеспечивали за одну стадию посредством сочетания Негшии с применением следующей процедуры.

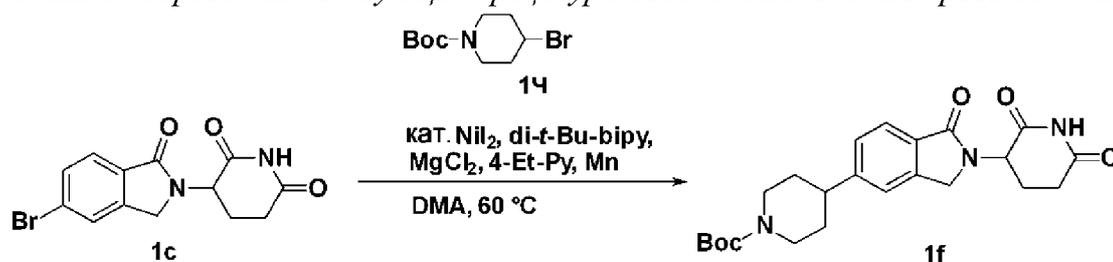


Иодид 1-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинка(II) (**1g**) получали, как указано в Corley, E. G., et al., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5120.

Смесь соединения **1c** (41 мг, 0,125 ммоль) и XPhos Pd поколения G2 (15 мг, 0,019 ммоль) в THF (1,5 мл) продували азотом перед добавлением иодида 1-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинка(II) (**1g**, 0,142 мг, 0,376 ммоль) в THF (0,7 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч., после завершения данного периода

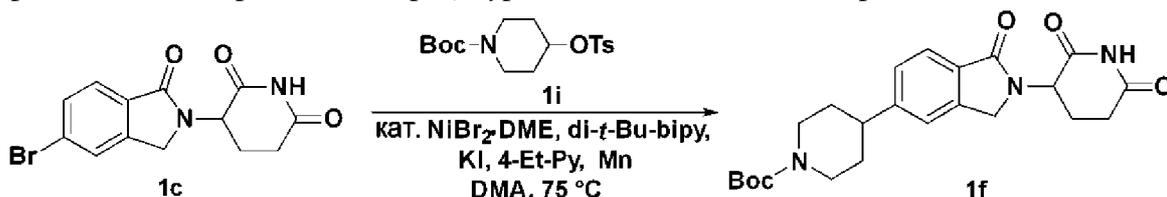
времени реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью солевого раствора и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% EtOAc в гептане) с получением соединения **1f** в виде белого твердого вещества (30 мг, 0,070 ммоль, выход 56%).

Альтернативно превращение соединения 1c в соединение 1f также обеспечивали за одну стадию посредством следующей процедуры восстановительного кросс-сочетания.



К смеси соединения **1c** (934 мг, 2,89 ммоль), *трет*-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилата (**1h**, 1530 мг, 5,80 ммоль), NiI₂ (90 мг, 0,289 ммоль), di-*t*-Bu-bipy (78 мг, 0,289 ммоль), MgCl₂ (275 мг, 2,89 ммоль) и порошкообразного марганца (317 мг, 5,78 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли 4-этилпиридин (0,33 мл, 2,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали энергично в течение 18 ч. при 60°C. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и элюировали с помощью EtOAc. Полученный раствор затем концентрировали путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH в DCM с получением соединения **1f** (285 мг, 0,653 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

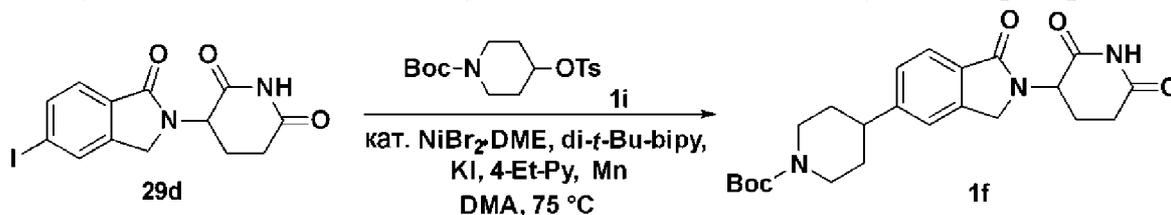
Превращение соединения 1c в соединение 1f также обеспечивали за одну стадию посредством альтернативной процедуры восстановительного кросс-сочетания.



К неочищенному соединению **1c** (84% чистоты, 34 мг, 0,088 ммоль), *трет*-бутил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилату (**1i**, 38 мг, 0,11 ммоль), NiBr₂·DME (2,7 мг, 8,8 мкмоль), di-*t*-Bu-bipy (2,4 мг, 8,8 мкмоль), KI (15 мг, 0,09 ммоль) и порошкообразному марганцу (10 мг, 0,18 ммоль) в DMA (0,50 мл) добавляли 4-этилпиридин (10 мкл, 0,088 ммоль) и реакционную смесь перемешивали энергично при 75°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и элюировали с помощью MeCN. Полученный раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH в DCM с получением

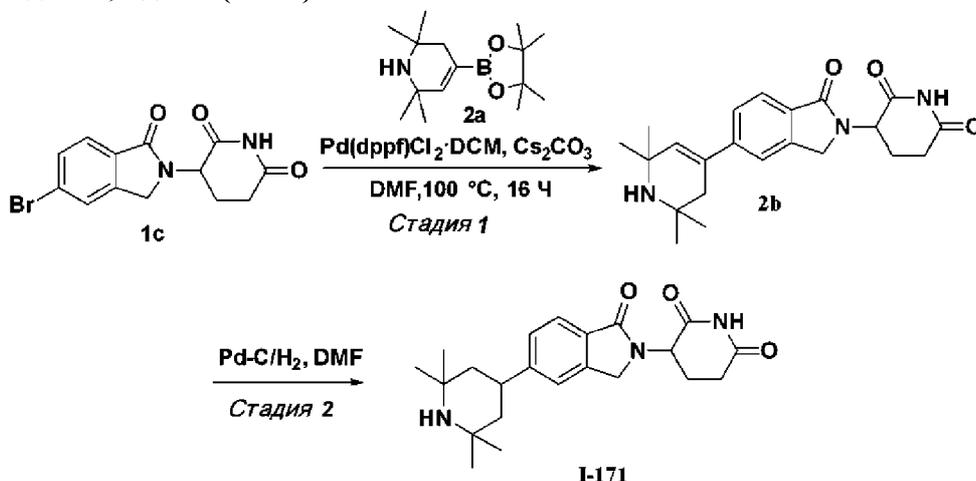
соединения **1f** (21,7 мг, 0,051 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

Аналогично промежуточное соединение **1f** может быть получено из промежуточного соединения **29d** (путь синтеза соединения **29d** указан в примере 29).



К соединению **29d** (48 мг, 0,13 ммоль), *tert*-бутил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилату (**1i**, 55 мг, 0,16 ммоль), NiBr₂·DME (4,0 мг, 0,013 ммоль), di-*t*-Bu-bipy (3,5 мг, 0,013 ммоль), KI (22 мг, 0,13 ммоль) и порошкообразному марганцу (14 мг, 0,26 ммоль) в DMA (0,67 мл) добавляли 4-этилпиридин (0,015 мл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали энергично при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и элюировали с помощью MeCN. Полученный раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH в DCM с получением соединения **1f** (33,3 мг, 0,078 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

Пример 2: 3-(1-оксо-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-171)



Стадия 1. 3-(1-Оксо-5-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (2b)

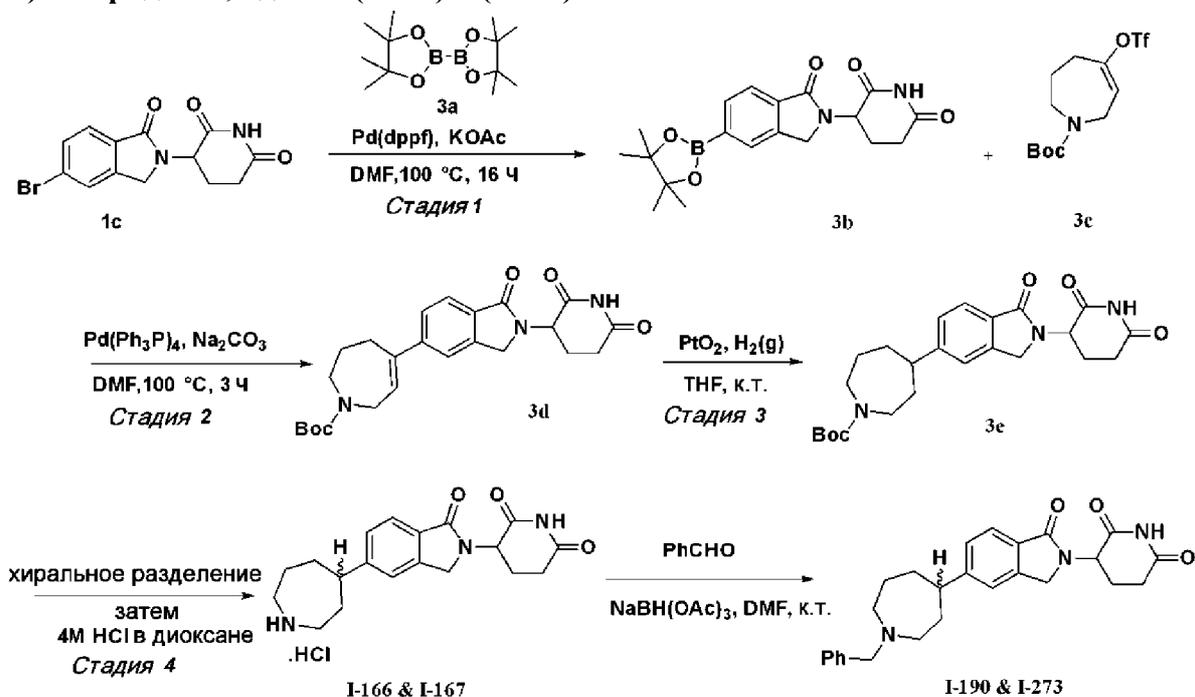
Перемешиваемый раствор соединения **1c** (150 мг, 0,46 ммоль) в DMF (5 мл) в герметизированной пробирке продували аргоном в течение 5 мин. перед добавлением 2,2,6,6-тетраметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиперидина (**2a**, 185 мг, 0,69 ммоль), Cs₂CO₃ (300 мг, 0,92 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (19 мг, 0,02 ммоль) и полученную смесь снова продували аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь затем нагревали при 90°C в течение 5 ч., после завершения данного периода времени

реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 15% MeOH/DCM) с получением соединения **2b** в виде коричневого твердого вещества (35 мг, 0,092 ммоль, выход 20%). MS [M+H]⁺ = 382,3.

Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-171)

К перемешиваемому раствору 3-(1-оксо-5-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**2b**, 25 мг, 0,07 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Pd/C (5 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой фильтрующей среды Celite® и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,05% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и концентрировали до сухого состояния с получением соединения **I-171** в виде грязно-белого твердого вещества (11 мг, 0,03 ммоль, выход 44%). MS [M+H]⁺ = 384,4. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,0 (s, 1H), 8,33-8,32 (m, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,36 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,31 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Пример 3: диастереомеры 3-(5-(1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-190) и (I-273)



Стадия 1. 3-(1-Оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3b)

К перемешиваемому раствору соединения **1c** (3,0 г, 9,28 ммоль) в DMF (20 мл) в герметизированной пробирке добавляли бис(пинаколато)дибор (**3a**, 2,6 г, 10,2 ммоль), KOAc (2,37 г, 27,9 ммоль) и PdCl₂(dppf)₂ (0,22 г, 0,28 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин., герметизировали и затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Твердое вещество осаждали, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением соединения **3b** в виде коричневого твердого вещества (2,3 г, 6,2 ммоль, выход 66%). MS [M+H]⁺ = 371,0.

Стадия 2. Трет-бутил-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (3d)

Трет-бутил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат **3c** получали, как указано в публикации поданной согласно РСТ заявки № 2007/111904.

К перемешиваемому раствору соединения **3b** (1,0 г, 2,70 ммоль) в DMF (10,0 мл) в герметизированной пробирке добавляли *трет-бутил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат* (**3c**, 1,19 г, 3,24 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,16 г, 0,13 ммоль) и Na₂CO₃ (0,85 г, 8,10 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 5 мин. и затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение 3 ч. После завершения данного периода времени реакционную смесь охлаждали и добавляли воду перед экстракцией с использованием EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 60-70% EtOAc/гексаны) с получением соединения **3d** в виде коричневого твердого вещества (350 мг, 0,796 ммоль, 29% выход). MS [M+H]⁺ = 440,0.

Стадия 3. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)азепан-1-карбоксилат (3e).

К перемешиваемому раствору соединения **3d** (0,35 г, 0,80 ммоль) в THF (10 мл) добавляли PtO₂ (100 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой фильтрующей среды Celite® и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 40-50% EtOAc/гексан) с получением соединения **3e** в виде белого твердого вещества, состоящего из смеси диастереомеров (0,31 г, 0,70 ммоль, выход 88%). MS [M+H]⁺ = 442,0.

Стадия 4a. Хиральное разделение трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)азепан-1-карбоксилата (3e)

Хиральное разделение соединения **3e** (350 мг) проводили с применением колонки Kinetex (150 мм X 21 мм), 5,0 микрон, с использованием элюента, состоящего из подвижной фазы А, представляющей собой 0,05% TFA в воде; подвижной фазы В, представляющей собой ацетонитрил, и при расходе, составляющем 20 мл/мин., при 25°C при 20-70% подвижная фаза В:подвижная фаза А в течение 20 мин. В таких условиях выделяли два

соединения **3e** (пик 1), $R_t=11,64$ мин., и **3e** (пик 2), $R_t=17,41$ мин). Фракции, соответствующие пику 1 и пику 2, собирали и концентрировали при пониженном давлении, затем нейтрализовали с помощью водного насыщенного раствора NaHCO_3 перед экстракцией с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением соединений, соответствующих пику 1 (50 мг) и пику 2 (45 мг), в виде белых твердых веществ. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442,0$.

Стадия 4b. 3-(5-(Азепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-166 и I-167)

К перемешиваемому раствору соединения **3e** (пик 1) (50 мг, 0,113 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при 0°C добавляли 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Затем обеспечивали перемешивание реакционной смеси и нагревание до температуры, не превышающей комнатную температуру, на протяжении 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением **диастереомера А** в виде белого твердого вещества (40 мг, 0,106 ммоль, 94%, гидрохлоридная соль). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,3$. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,74 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49 (1H, s), 7,43 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=13,5$, 5,1 Гц, 1H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 2H).

К перемешиваемому раствору соединения **3e** (пик 2) (40 мг, 0,091 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при 0°C добавляли 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Затем обеспечивали перемешивание реакционной смеси и нагревание до температуры, не превышающей комнатную температуру, на протяжении 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением **диастереомера В** в виде белого твердого вещества (30 мг, 0,079 ммоль, выход 87%, гидрохлоридная соль).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,4$. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,74 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,5$, 5,1 Гц, 1H), 4,47-4,45 (d, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 3H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 5H), 2,09-1,87 (m, 1H).

Стадия 5. Диастереомеры 3-(5-(1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-190 и I-273)

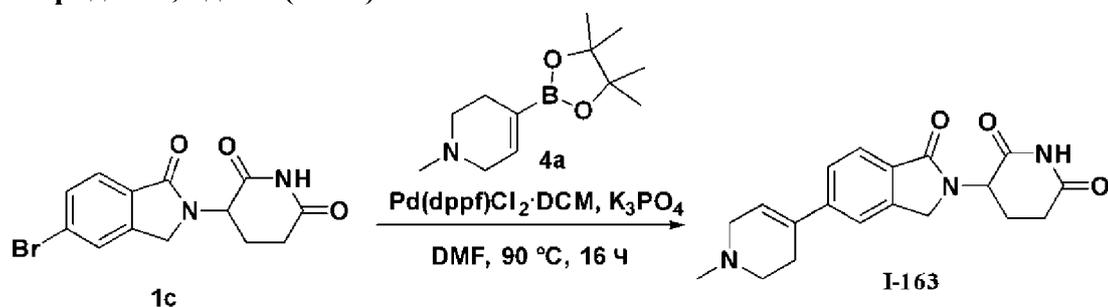
Соединение **I-190** получали из соединения **I-166** (80 мг, 0,21 ммоль) и бензальдегида (27 мг, 0,25 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После полного расходования исходных материалов неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли нас. водн. раствор NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученное твердое вещество промывали с помощью простого эфира (5 мл) и EtOAc (0,1 мл) с получением соединения **I-190** в виде грязно-белого твердого вещества (55 мг, 0,13 ммоль, выход 60%). Абсолютная стереохимия не известна и была назначена произвольно. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,1$. ^1H ЯМР (CD_3OD , 600 МГц) : δ 7,69 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,32-

7,30 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,12 (dd, $J=8,8$, 3,2 Гц, 1H), 4,47 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,71 (2H, s), 2,98-2,97 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 4H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Соединение **I-273** получали из соединения **I-167** (80 мг, 0,21 ммоль) и бензальдегида (27 мг, 0,25 ммоль) аналогично тому, как описано выше для соединения **I-190**. Соединение **I-273** выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (55 мг, 0,13 ммоль, выход 60%). Абсолютная стереохимия не известна и была назначена произвольно.

MS $[M+H]^+ = 439,1$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 11,0 (1H, s), 7,62 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,24-7,23 (m, 1H), 5,09 (dd, $J=8,8$, 3,6 Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,65 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 3H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

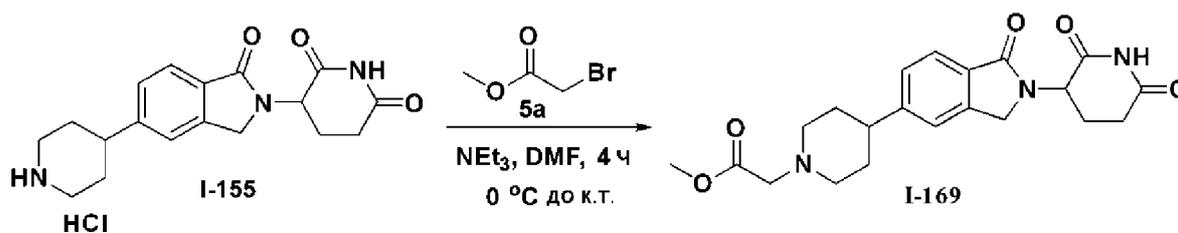
Пример 4: 3-(5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-163)



Перемешиваемый раствор соединения **1c** (50 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3,0 мл) в герметизированной пробирке продували аргоном в течение 5 мин. перед добавлением 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**4a**, 55 мг, 0,24 ммоль), K_3PO_4 (94 мг, 0,44 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (9 мг, 0,011 ммоль). Полученную смесь затем продували аргоном в течение 5 мин. и затем нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством препаративной TLC с элюированием с помощью 10% MeOH/DCM с получением соединения **I-163** в виде грязно-белого твердого вещества (9,0 мг, 0,03 ммоль, выход 12%).

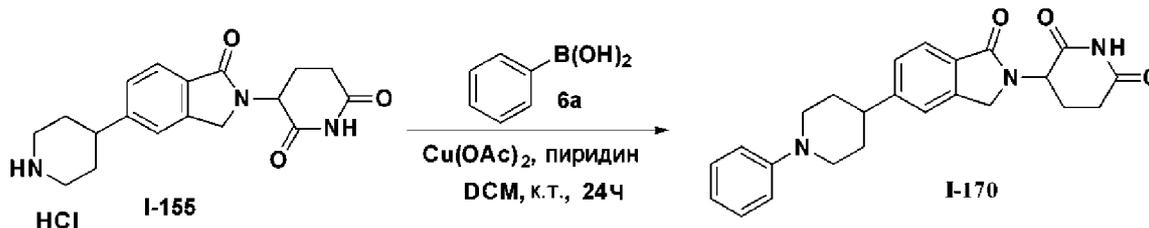
MS $[M+H]^+ = 340,3$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,28 (brs, 1H), 5,00 (dd, $J=13,2$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 4,45 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 3,07 (brs, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H).

Пример 5: метил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат (I-169)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,27 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NEt_3 (0,095 мл, 0,69 ммоль) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли метил-2-бромацетат (**5a**, 50 мг, 0,33 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **I-169** в виде белого твердого вещества (39 мг, 0,097 ммоль, выход 36%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,6, 5,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 4H).

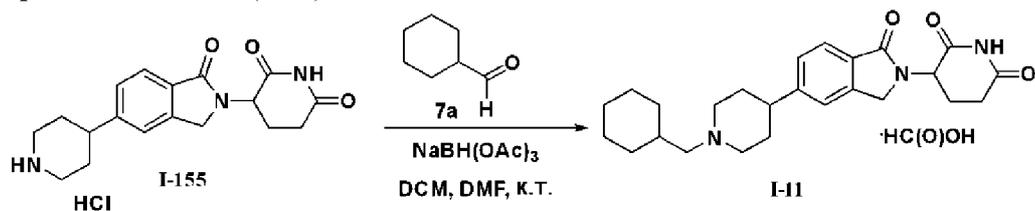
Пример 6: 3-(1-оксо-5-(1-фенилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-170)



К 3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону **I-155** (50 мг, 0,14 ммоль) в DCM (0,5 мл) при к. т. добавляли пиридин (0,63 мл, 0,46 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин. добавляли фенилбороновую кислоту (**6a**, 22 мг, 0,18 ммоль) и ацетат меди (13 мг, 0,076 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения **I-170** в виде грязно-белого твердого вещества (3 мг, выход 5%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404,5$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 МГц): δ 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,00 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,88-6,86 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,48 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,84-3,82 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 4H).

Пример 7: 3-(5-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

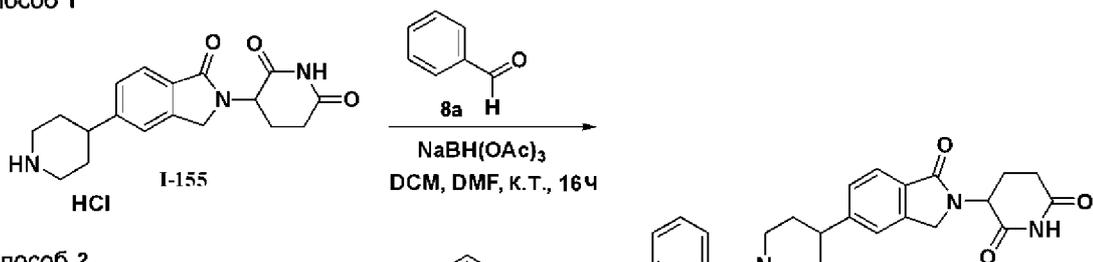
ил)пиперидин-2,6-дион (I-11)



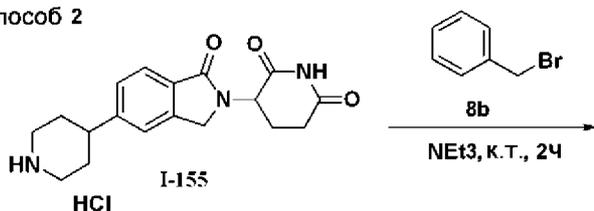
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (20 мг, 0,055 ммоль) и циклогексанкарбальдегида **7a** (0,02 мл, 0,17 ммоль) в DCM (0,6 мл) и DMF (0,6 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (35 мг, 0,17 ммоль) одной порцией и реакционную смесь перемешивали энергично в течение ночи при к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разбавляли водным раствором муравьиной кислоты (0,1 М в H_2O) и MeCN . Полученный раствор непосредственно очищали посредством HPLC с обращенной фазой ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением формиатной соли соединения **I-11** (15,3 мг, 0,033 ммоль, выход 59%, формиатная соль) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,39 (qd, $J=13,4, 4,6$ Гц, 1H), 2,12 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,83-1,57 (m, 9H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,30-1,06 (m, 3H), 0,84 (q, $J=13,2$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 172,91, 171,11, 168,04, 150,71, 142,47, 129,74, 126,92, 122,92, 121,71, 65,18, 54,21, 51,53, 47,10, 42,35, 34,62, 33,12, 31,37, 31,23, 26,42, 25,60, 22,52.

Пример 8: 3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-57)

Способ 1



Способ 2



Пример 8 получали двумя различными способами.

Способ 1 - посредством процедуры восстановительного аминирования.

К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (450 мг, 1,2 ммоль) в смеси DMF (5 мл), DCM (5 мл) и бензальдегида (157 мг, 1,5 ммоль) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,78 г, 3,7 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч.

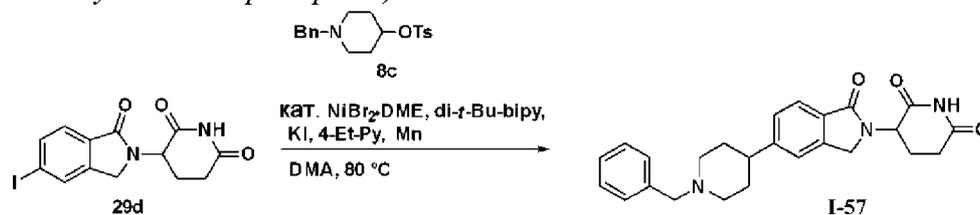
Реакционную массу затем концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали с помощью раствора NaHCO_3 и экстрагировали в DCM. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество затем очищали посредством колоночной хроматографии с элюированием с помощью 0-10% $\text{NEt}_3/\text{EtOAc}$ с получением соединения **I-57** в виде белого твердого вещества (210 мг, 0,50 ммоль, выход 42%).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=4,4$ Гц, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,10 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,16-1,94 (m, 3H), 1,84-1,64 (m, 4H).

Способ 2 - посредством реакции алкилирования.

К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (80 мг, 0,22 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли NEt_3 (0,09 мл, 0,62 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли бензилбромид (0,03 мл, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого состояния и полученный остаток промывали с помощью Et_2O , затем декантировали. Оставшийся остаток высушивали под высоким вакуумом с получением соединения **I-57** в виде грязно-белого твердого вещества (50 мг, 0,12 ммоль, выход 54%).

Получение соединения **I-57** также обеспечивали за одну стадию из промежуточного соединения **29d** с применением следующей процедуры (получение соединения **29d** указано в примере 29).



К смеси соединения **29d** (50 мг, 0,135 ммоль), *трет*-бутил-1-бензилпиперидин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (**8c**, 65 мг, 0,19 ммоль), $\text{NiBr}_2 \cdot \text{DME}$ (4,2 мг, 0,014 ммоль), *ди-т*-Бу-бипу (3,6 мг, 0,014 ммоль), KI (22,4 мг, 0,135 ммоль) и порошкообразного порошка (15 мг, 0,27 ммоль) в DMA (0,67 мл) добавляли 4-этилпиридин (15 мкл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали энергично при 80°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и элюировали с помощью DCM. Полученный раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью NEt_3 (0-10%) в EtOAc с получением соединения **I-57** (24,5 мг, 0,059 ммоль, 43,4% выход) в виде белого твердого вещества.

Следующие соединения в таблице 1 получали из промежуточного соединения **I-155** и соответствующего альдегида в соответствии с процедурой восстановительного аминирования, описанной в примере 8 (способ 1).

Таблица 1:

Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
I-119	3-(5-(1-((1H-пиррол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	407,2
I-127	3-(5-(1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	459,2
I-137	3-(5-(1-((1H-индазол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	458,2
I-154	3-(1-оксо-5-(1-((4-фенил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	484,2
I-132	3-(5-(1-(имидазо[1,2-а]пиримидин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	459,2
I-141	3-(5-(1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	491,2
I-136	3-(5-(1-((1H-индол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	457,2
I-116	3-(5-(1-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	408,2
I-139	3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензамид	461,2
I-126	3-(5-(1-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	459,2
I-131	3-(1-оксо-5-(1-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	459,2
I-259	3-(1-оксо-5-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	474,2
I-115	3-(5-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	422,2
I-121	3-(5-(1-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	436,2
I-152	3-(1-оксо-5-(1-((2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	484,2
I-129	3-(5-(1-((1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	436,2
I-143	3-(5-(1-((2-(трет-бутил)тиазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	481,2
I-125	3-(5-(1-((6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	478,2
I-151	3-(1-оксо-5-(1-((3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	485,2
I-147	3-(5-(1-((2-морфолинопиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	505,3
I-86	N-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-	475,2

Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
	ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамид	
I-148	3-(1-оксо-5-(1-((3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	484,2
I-149	3-(5-(1-((6-метил-1Н-индол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	471,2
I-120	3-(5-(1-((1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	408,2
I-146	3-(5-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	448,2
I-135	3-(1-оксо-5-(1-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	462,2
I-140	3-(5-(1-((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	458,2
I-122	3-(5-(1-((2-аминопиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	435,2
I-130	3-(5-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	475,2
I-124	3-(5-(1-((5-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	437,2
I-123	3-(5-(1-((6-аминопиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	434,2
I-142	3-(1-оксо-5-(1-((2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	489,3
I-117	3-(5-(1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	422,2
I-201	3-(1-оксо-5-(1-((3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	485,2
I-145	3-(5-(1-((2-циклогексилтиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	507,2
I-300	3-(5-(1-((3-((3S,5S)-адамантан-1-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	542,3
I-134	3-(5-(1-(1-((1-циклобутил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	463,2
I-128	3-(1-оксо-5-(1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	458,2
I-205	3-(5-(1-(4-гидрокси-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	546,3
I-59	3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	419,2
I-60	3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	419,2

Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
I-58	3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	419,2

Следующие соединения в Таблице 2 получали из промежуточного соединения I-155 и соответствующего галогенида согласно процедуре алкилирования, описанной в Примере 8 (Способ 2):

Таблица 2:

Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
I-204	3-(5-(1-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	410,2
I-243	3-(1-оксо-5-(1-((5-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	554,2
I-199	3-(1-оксо-5-(1-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	486,2
I-211	3-(1-оксо-5-(1-((2-фенилтиазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	501,2
I-10	3-(5-(1-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	459,1
I-238	3-(1-оксо-5-(1-(тиазол-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	425,2
I-221	3-(5-(1-((7-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	500,2
I-213	3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3,4-дигидротиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	492,2
I-254	метил-2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол-4-карбоксилат	467,2
I-246	3-(5-(1-(изоксазол-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	409,2
I-245	3-(5-(1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	423,2
I-258	3-(5-(1-((3-циклогексилотсазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	491,3
I-203	3-(5-(1-((1-метил-1Н-индазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	472,2
I-198	3-(5-(1-((1-бензил-1Н-татразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	500,2
I-217	6-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиколинонитрил	444,2
I-219	3-(5-(1-((1Н-индазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	458,2
I-214	3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-4-илметил)пиперидин-4-	469,2

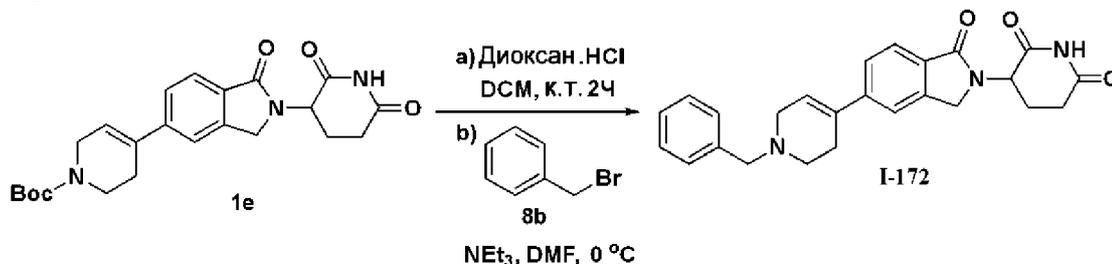
Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
	ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	
I-235	3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид	453,2
I-200	3-(5-(1-(бензо[d]тиазол-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	475,2
I-239	3-(1-оксо-5-(1-(хиноксалин-6-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	470,2
I-241	3-(1-оксо-5-(1-((3-(м-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	500,2
I-43	3-(5-(1-((1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	458,2
I-232	3-(5-(1-((7-фторхинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	487,2
I-207	3-(5-(1-((2-(4-хлорфенил)-5метилоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	533,2
I-251	3-(5-(1-((5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	499,2
I-226	3-(5-(1-(изохинолин-1-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	469,2
I-257	3-(5-(1-((5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	499,2
I-56	3-(1-оксо-5-(1-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	486,2
I-208	3-(5-(1-((7-гидрокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	489,2
I-229	<i>трет</i> -бутил-(5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-(трифторметил)тиазол-2-ил)карбамат	608,2
I-240	3-(5-(1-((2-(4-фторфенил)-5метилоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	517,2
I-233	3-(5-(1-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)оксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	567,2
I-88	3-(5-(1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	490,2
I-64	3-(5-(1-(3,4-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	454,2
I-225	3-(5-(1-(4-(5-метилбензо[d]тиазол-2-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	565,2
I-38	2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрил	443,2
I-255	3-(1-оксо-5-(1-(4-(пиридин-2-илметокси)бензил)пиперидин-4-	525,3

Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
	ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	
I-75	3-(1-оксо-5-(1-(4-пропилбензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	460,3
I-244	3-(5-(1-(4-((4-фторбензил)окси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	542,2
I-74	3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензойная кислота	462,2
I-248	3-(5-(1-(4-(метоксиметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	462,2
I-79	3-(5-(1-(3-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	484,2
I-77	3-(5-(1-(4-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	484,2
I-32	3-(5-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	448,2
I-216	3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N, N-диметилбензолсульфонамид	525,2
I-76	3-(1-оксо-5-(1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	486,2
I-29	3-(5-(1-(2,5-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	454,2
I-91	3-(5-(1-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	484,2
I-36	3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрил	443,2
I-70	3-(5-(1-(4-(дифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	468,2
I-236	3-(5-(1-(3-(морфолиносulфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	567,2
I-95	3-(1-оксо-5-(1-(пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	420,2
I-110	3-(5-(1-(4-циклопентил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	486,3
I-65	2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиримидин-5-карбонитрил	445,2
I-67	3-(5-(1-(2-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	448,2
I-83	3-(5-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	476,2
I-252	3-(5-(1-(4-((дифторметил)сульфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	532,2
I-87	3-(5-(1-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	498,2
I-69	3-(5-(1-(3-фтор-4-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	450,2
I-68	3-(5-(1-((2-метоксипиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-	450,2

Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
	1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	
I-107	3-(5-(1-(3-(трет-бутил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	474,3
I-108	3-(5-(1-(3-изопропоксibenзил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	476,3
I-78	3-(1-оксо-5-(1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	487,2
I-89	3-(1-оксо-5-(1-(4-(трет-пентил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	488,3
I-82	3-(5-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	476,2
I-93	3-(5-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	484,2
I-206	2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетонитрил	457,2
I-113	3-(5-(1-(2,4-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	486,1
I-106	3-(1-оксо-5-(1-(2-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	486,2
I-81	3-(5-(1-(4-циклобутилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	472,3
I-218	2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенокси)ацетонитрил	473,2
I-104	3-(5-(1-(2-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	458,2
I-101	3-(5-(1-(2,4-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	454,2
I-42	3-(5-(1-(2,4-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	446,2
I-227	3-(5-(1-(4-(4-метокси)пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	531,3
I-228	3-(5-(1-(4-(изопропилтио)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	492,2
I-24	3-(5-(1-(2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	454,2
I-231	2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)уксусная кислота	476,2
I-73	3-(5-(1-(3-(дифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	468,2
I-237	4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N, N-диметилбензолсульфонамид	525,2
I-63	3-(5-(1-(4-(фторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	450,2
I-114	3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-8-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	469,2
I-80	3-(5-(1-(2-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-	484,2

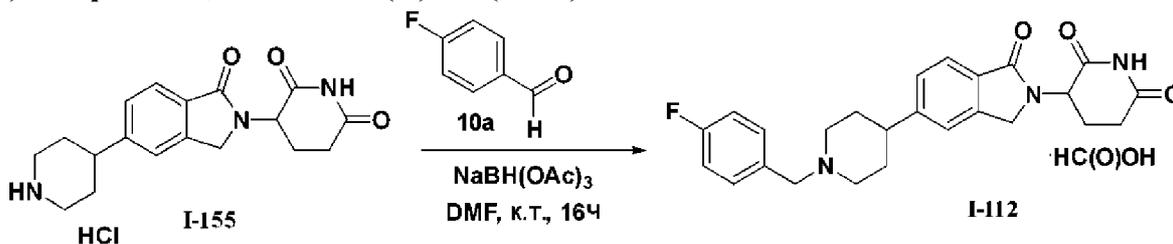
Соединение №	Название соединения	MS/MC [M+1]
	оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	
I-234	3-(5-(1-((2-амино-4-(трифторметил)тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	508,2

Пример 9: 3-(5-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-172)



Раствор 4 н. HCl в диоксане (2,0 мл) добавляли к соединению **1e** (300 мг, 0,71 ммоль) в DCM (2,0 мл) при к. т. и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого состояния и полученный остаток промывали простым эфиром, декантировали, а затем высушивали под высоким вакуумом. Неочищенный материал растворяли в DMF (3,0 мл) и затем добавляли NEt₃ (0,46 мл, 2,48 ммоль). Смесь охлаждали в ледяной бане в течение 10 мин. перед добавлением по каплям бензилбромид (**8b**, 0,08 мл, 0,663 ммоль). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O). Фракции с необходимым продуктом собирали и концентрировали до сухого состояния с получением соединения **I-172** в виде грязно-белого твердого вещества (30 мг, 0,071 ммоль, выход 10%). MS [M+H]⁺ = 416,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,99 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,51 (d, *J*=3,0 Гц, 3H), 6,32 (s, 1H), 5,12 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,54-4,40 (m, 3H), 4,34 (d, *J*=17,5 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,65 (brs, 1H), 2,99-2,80 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 1H).

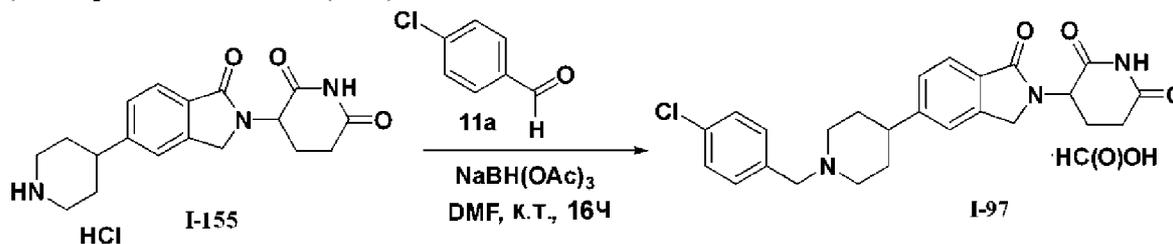
Пример 10: 3-(5-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона HC(O)OH (I-112)



К раствору соединения **I-155** (60 мг, 0,17 ммоль) и 4-фторбензальдегида (**10a**, 0,05

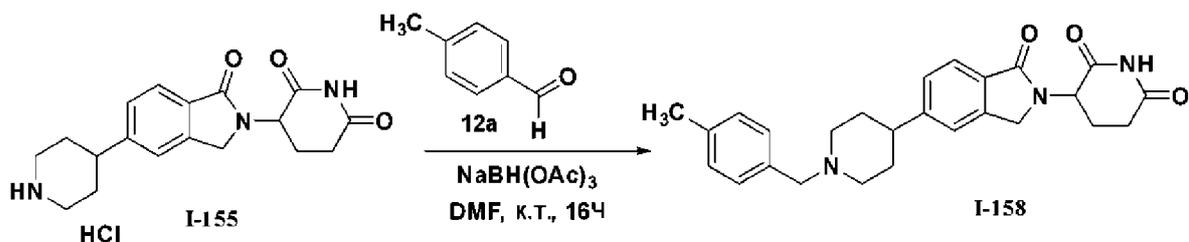
мл, 0,5 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (105 мг, 0,495 ммоль) одной порцией и полученную смесь энергично перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли водным раствором муравьиной кислоты (0,1 М в H₂O) и MeCN. Полученный раствор непосредственно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и продукт лиофилизировали с получением формиатной соли соединения **I-112** (41,0 мг, 0,094 ммоль, выход 57%, формиатная соль) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 436,4. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,45 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 7,26 (t, J=8,7 Гц, 2H), 5,17 (dd, J=13,3, 5,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,51 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,66 (d, J=12,3 Гц, 2H), 3,20 (t, J=12,6 Гц, 2H), 3,07 (t, J=12,5 Гц, 1H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,55 (qd, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,19 (d, J=14,2 Гц, 2H), 2,05-1,85 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ 172,91, 171,10, 168,04, 161,22 (d, J=242 Гц), 150,63, 142,47, 134,70 (d, J=3,0 Гц), 130,62 (d, J=8,1 Гц), 129,76, 126,93, 122,92, 121,73, 114,85 (d, J=20,8 Гц), 61,44, 53,40, 51,53, 47,10, 42,17, 33,05, 31,23, 22,52.

Пример 11: 3-(5-(1-(4-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-97)



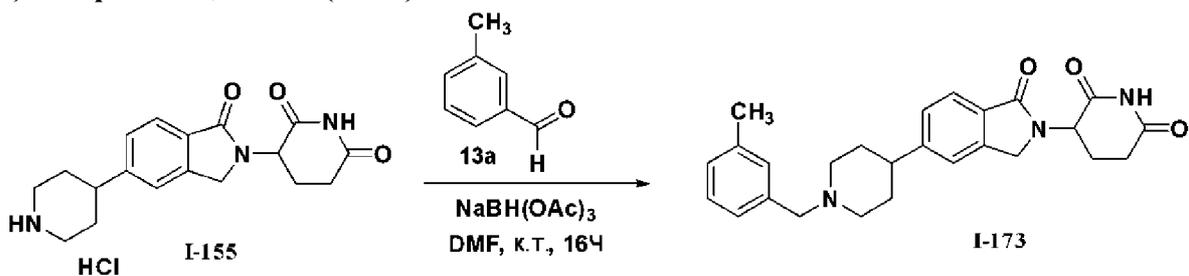
Соединение **I-97** получали из соединения **I-155** (70 мг, 0,19 ммоль) и 4-хлорбензальдегида (**11a**, 81 мг, 0,58 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. По завершении реакции неочищенную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали в порошок с использованием Et₂O, затем декантировали. Затем оставшийся остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Концентрирование растворителя обеспечивало получение формиатной соли соединения **I-97** в виде грязно-белого твердого вещества (18 мг, 0,036 ммоль, выход 19%, формиатная соль). MS [M+H]⁺ = 452,4. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 6H), 5,23-5,19 (dd, J=13,2 Гц, 5,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=14 Гц, 1H), 4,3 (d, J=16 Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,00-2,82 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 1H), 2,09-2,08 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 3H).

Пример 12: 3-(5-(1-(4-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-158)



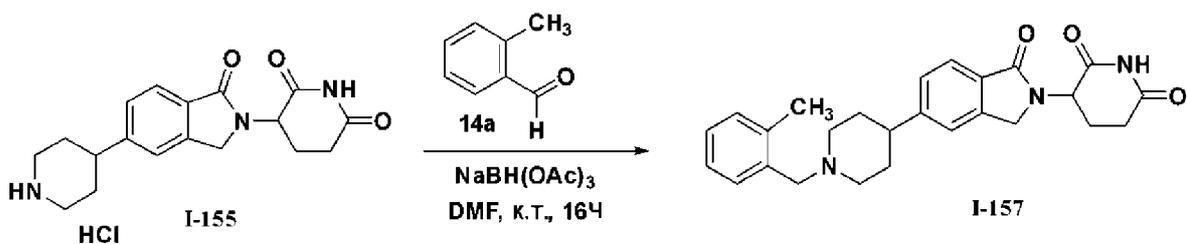
Соединение **I-158** получали из соединения **I-155** (50 мг, 0,14 ммоль) и 4-метилбензальдегида (**12a**, 20 мг, 0,16 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После обработки неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением соединения **I-158** в виде грязно-белого твердого вещества (25,3 мг, 0,059 ммоль, выход 42%). MS $[M+H]^+ = 432,5$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 11,0 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,11 (dd, $J=13,6, 5,2$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=18,4$ Гц, 1H), 4,32-4,28 (m, 3H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 4H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 4H), 2,11-1,96 (m, 4H).

Пример 13: 3-(5-(1-(3-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-173)



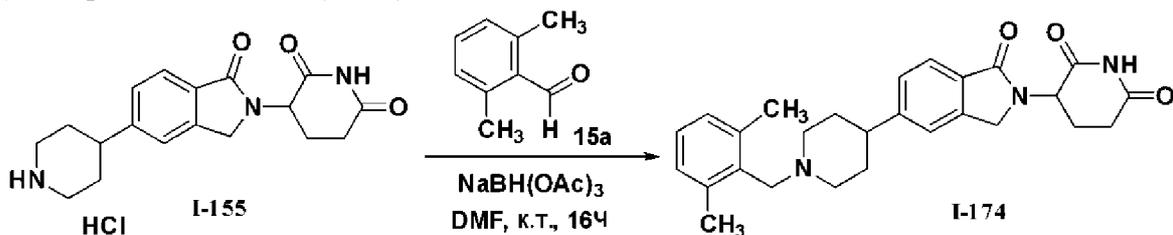
Соединение **I-173** получали из соединения **I-155** (50 мг, 0,14 ммоль) и 3-метилбензальдегида (**13a**, 20 мг, 0,16 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После обработки неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,05 муравьиной кислоты). Фракции собирали и концентрировали до сухого состояния с получением формиатной соли соединения **I-173** в виде грязно-белого твердого вещества (18,5 мг, 0,039 ммоль, выход 27%, формиатная соль). MS $[M+H]^+ = 432,6$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ 10,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,08 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,03-2,85 (m, 3H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,39 (dd, $J=13,0, 4,5$ Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (t, $J=10,7$ Гц, 2H), 1,99 (dd, $J=9,0, 3,7$ Гц, 1H), 1,83-1,67 (m, 4H).

Пример 14: 3-(5-(1-(2-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-157)



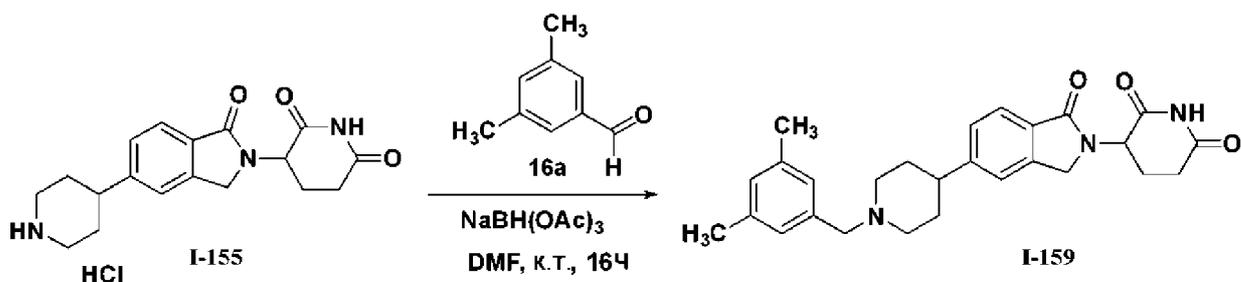
Соединение **I-157** получали из соединения **I-155** (50 мг, 0,14 ммоль) и 2-метилбензальдегида (**14a**, 20 мг, 0,16 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После обработки неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением соединения **I-157** в виде светло-коричневого твердого вещества (23,3 мг, 0,054 ммоль, выход 39%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 7,77-7,15 (m, 7H), 5,11 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,54-4,19 (m, 3H), 3,58-3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,08-2,82 (m, 2H), 2,74-2,55 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 4H), 2,19-1,92 (m, 4H).

Пример 15: 3-(5-(1-(2,6-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-174)



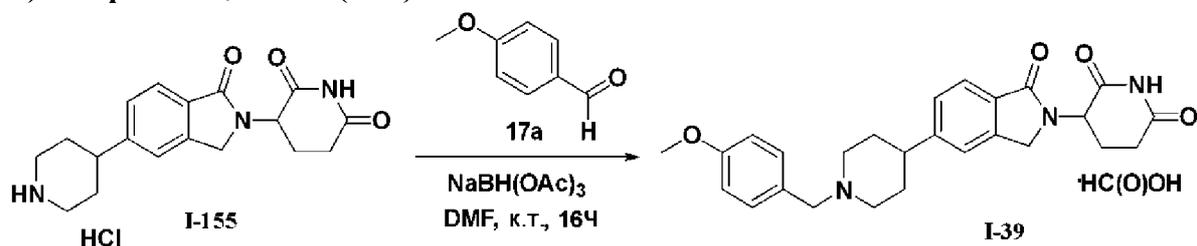
Соединение **I-174** получали из соединения **I-155** (70 мг, 0,19 ммоль) и 2,6-диметилбензальдегида (**15a**, 77 мг, 0,57 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После обработки неочищенный материал растирали в порошок с помощью Et_2O , EtOAc и затем - гептана. Полученное в результате твердое вещество высушивали под высоким вакуумом с получением соединения **I-174** в виде серого твердого вещества (17 мг, 0,038 ммоль, выход 20%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446,1$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 10,98 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05-6,96 (m, 3H), 5,09 (dd, $J=13,2$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 4,40 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,93-2,84 (m, 3H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 7H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H).

Пример 16: 3-(5-(1-(3,5-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-159)



Соединение **I-159** получали из соединения **I-155** (90 мг, 0,25 ммоль) и 3,5-диметилбензальдегида (**16a**, 110 мг, 0,82 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После завершения реакции неочищенную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали в порошок с помощью Et₂O и затем декантировали. Оставшийся остаток высушивали под высоким вакуумом с получением соединения **I-159** в виде коричневого твердого вещества (70 мг, 0,16 ммоль, 64% выход). MS [M+H]⁺ = 446,1. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,87-6,86 (m, 1H), 5,09 (dd, *J*=13,2 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,41 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,27 (d, *J*=16 Гц, 1H), 3,41(s, 2H), 2,93-2,88 (m, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,26-2,23 (s, 6H), 2,05-1,98 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 4H).

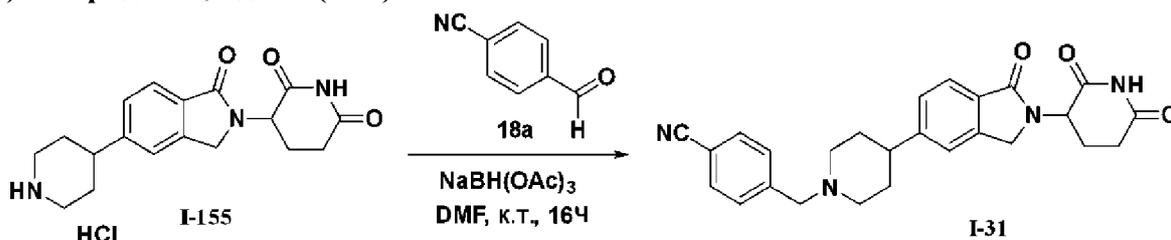
Пример 17: 3-(5-(1-(4-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-39)



Соединение **I-39** получали из соединения **I-155** (90 мг, 0,25 ммоль) и п-анисальдегида (**17a**, 40 мг, 0,30 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После завершения реакции неочищенную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали в порошок с использованием Et₂O, затем декантировали. Затем оставшийся остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Удаление растворителя обеспечивало получение формиатной соли соединения **I-39** в виде желтого масла (40 мг, 0,081 ммоль, выход 32%, формиатная соль). MS [M+H]⁺ = 448,4. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ 10,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,89 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 5,11 (dd, *J*=13,3 Гц, 5,2 Гц, 1H), 4,41 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,27 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 4H).

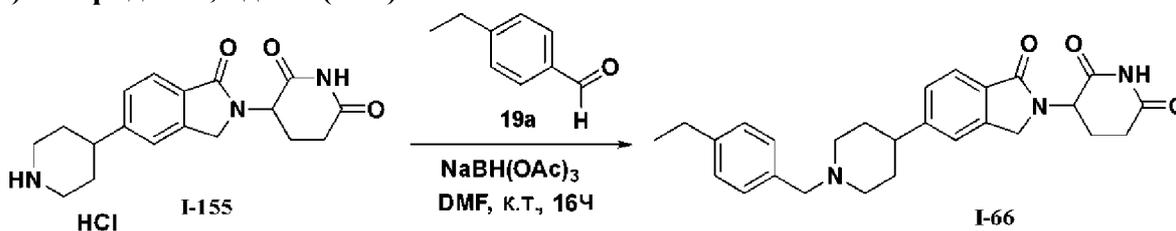
Пример 18: 3-(5-(1-(4-нитрилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-39)

ил)пиперидин-2,6-дион (I-31)



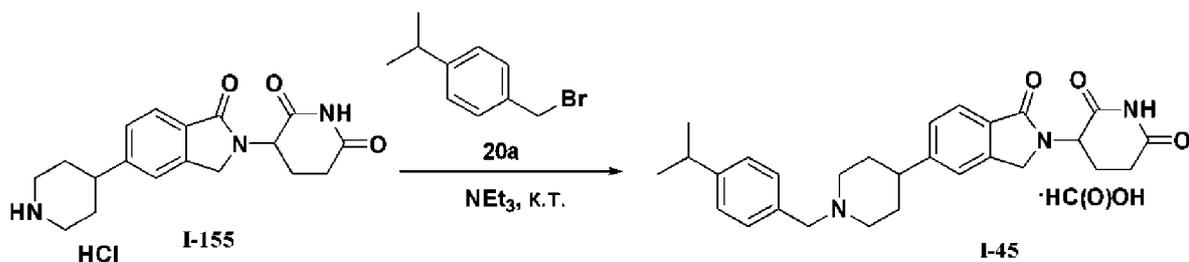
Соединение **I-31** получали из соединения **I-155** (90 мг, 0,25 ммоль) и 4-формилбензонитрила (**18a**, 97 мг, 0,74 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После завершения реакции неочищенную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали в порошок с помощью Et₂O и затем декантировали. Оставшийся остаток высушивали под высоким вакуумом с получением соединения **I-31** в виде серого твердого вещества (42 мг, 0,10 ммоль, выход 38%). MS [M+H]⁺ = 443,1. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ 10,99 (1H, s), 7,81 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,50 (1H, s), 7,41 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,09 (dd, *J*=13,6, 5,2 Гц, 1H), 4,42 (d, *J*=16,8 Гц, 1H), 4,29 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 4H).

Пример 19: 3-(5-(1-(4-этилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-66)



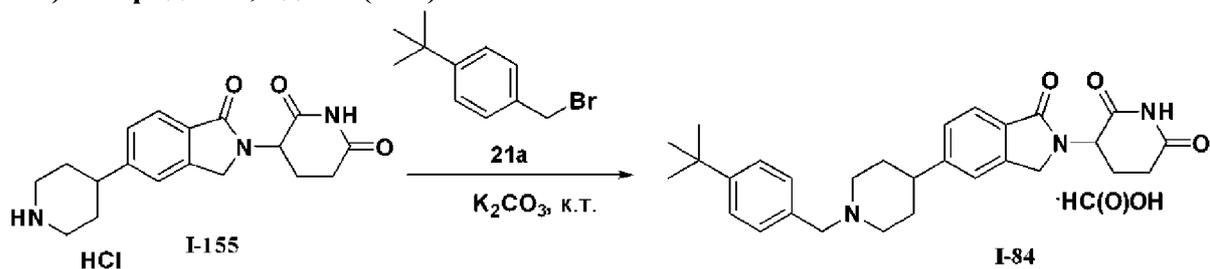
Соединение **I-66** получали из соединения **I-155** (25 мг, 0,07 ммоль) и 4-этилбензальдегида (**19a**, 11 мг, 0,08 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После обработки неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением соединения **I-66** в виде грязно-белого твердого вещества (11 мг, 0,025 ммоль, выход 35%). MS [M+H]⁺ = 446,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 5,10 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,28 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,68-2,55 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,81-1,64 (m, 4H), 1,18 (t, *J*=7,6 Гц, 3H).

Пример 20: 3-(5-(1-(4-изопропилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-45)



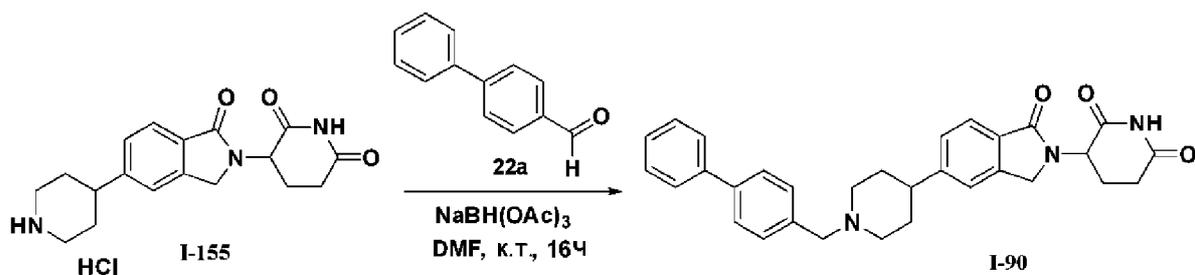
Соединение **I-45** получали из соединения **I-155** (100 мг, 0,27 ммоль), 1-(бромметил)-4-изопропилбензола (**20a**, 58 мг, 0,27 ммоль) и NEt_3 (0,077 мл, 0,55 ммоль) аналогично процедуре алкилирования, описанной в способе 2 примера 8. После обработки неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/ H_2O с 0,05% муравьиной кислоты). Фракции с необходимым продуктом концентрировали до сухого состояния с получением формиатной соли соединения **I-45** в виде грязно-белого твердого вещества (18 мг, 0,036 ммоль, выход 13%, формиатная соль). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 5,10 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,98-2,80 (m, 4H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 3H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,20 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 21: 3-(5-(1-(4-(*tert*-бутил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-84)



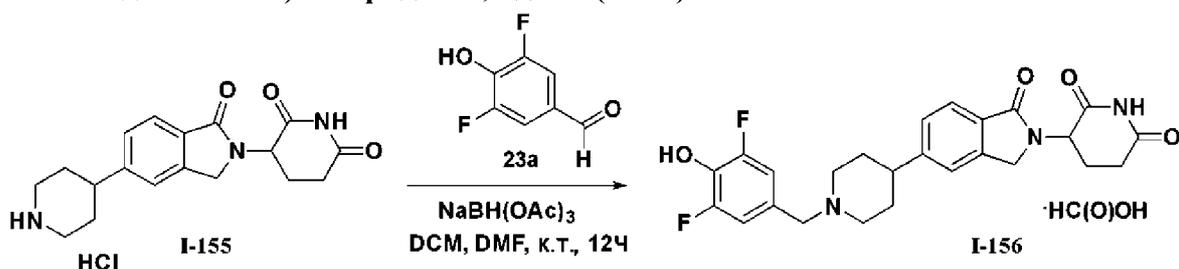
Соединение **I-84** получали из соединения **I-155** (70 мг, 0,19 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(*tert*-бутил)бензола (**21a**, 43 мг, 0,19 ммоль) и K_2CO_3 (79 мг, 0,58 ммоль) аналогично процедуре алкилирования, описанной в способе 2 примера 8. После растирания с использованием Et_2O неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали до сухого состояния с получением формиатной соли соединения **I-84** в виде грязно-белого твердого вещества (25 мг, 0,048 ммоль, выход 25%, формиатная соль). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 5,10 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,09 (t, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,28 (s, 9H).

Пример 22: 3-(5-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-90)



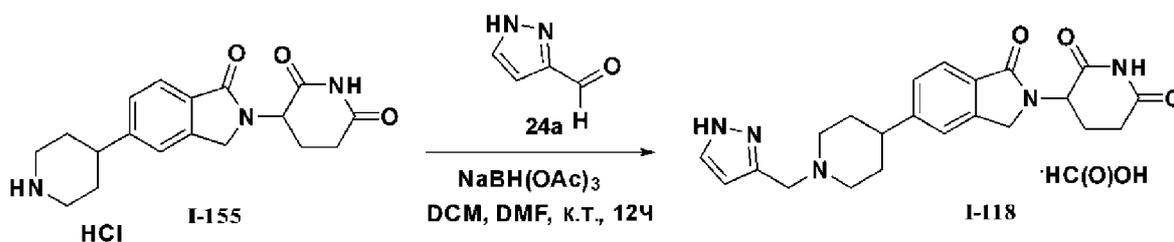
Соединение **I-90** получали из соединения **I-155** (90 мг, 0,25 ммоль) и [1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (**22a**, 135 мг, 0,74 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После обработки неочищенный материал растирали в порошок с использованием EtOAc и затем фильтровали. Твердое вещество высушивали под высоким вакуумом с получением соединения **I-90** в виде грязно-белого твердого вещества (45 мг, 0,09 ммоль, 37% выход). MS $[M+H]^+ = 494,1$. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 11,0 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 4H), 7,51-7,35 (m, 6H), 5,08 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 4H).

Пример 23: 3-(5-(1-(3,5-дифтор-4-гидроксibenзил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-156**)



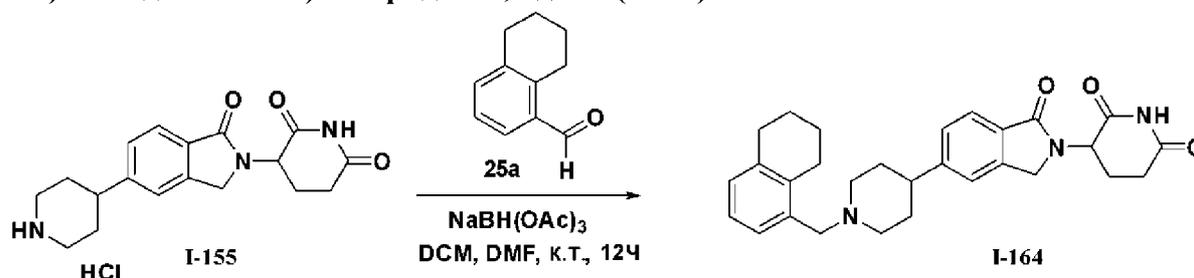
К соединению **I-155** (15 мг, 0,041 ммоль) и 3,5-дифтор-4-гидроксibenзальдегиду (**23a**, 20 мг, 0,13 ммоль) в DCM (0,6 мл) и DMF (0,6 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (26 мг, 0,12 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали энергично в течение 12 ч. при к. т. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разбавляли с помощью водного раствора муравьиной кислоты (0,1 М в H_2O) и MeCN. Полученный раствор непосредственно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния с получением формиатной соли соединения **I-156** (12,1 мг, 0,023 ммоль, выход 57%, формиатная соль) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 470,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,10-6,86 (m, 2H), 5,06 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,99 (d, $J=11,5$ Гц, 2H), 2,82 (ddd, $J=17,7, 13,3, 5,3$ Гц, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,41 (qd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 2,22-2,07 (m, 3H), 1,86-1,73 (m, 4H).

Пример 24: 3-(5-(1-((1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-118**)



К соединению **I-155** (15 мг, 0,041 ммоль) и 1H-пиразол-3-карбальдегиду (**24a**, 12 мг, 0,12 ммоль) в DCM (0,6 мл) и DMF (0,6 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (26 мг, 0,12 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали энергично в течение 12 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разбавляли водным раствором муравьиной кислоты (0,1 М в H₂O) и MeCN. Полученный раствор непосредственно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали до сухого состояния с получением формиатной соли соединения **I-118** (9,7 мг, 0,021 ммоль, выход 52%, формиатная соль) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 408,1. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (dd, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,59 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,56 (d, *J*=17,6 Гц, 1H), 4,47 (d, *J*=17,6 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,64 (d, *J*=12,3 Гц, 2H), 3,19 (t, *J*=12,6 Гц, 2H), 3,08-2,81 (m, 3H), 2,51 (qd, *J*=12,9, 5,4 Гц, 1H), 2,24 (dtd, *J*=13,0, 5,2, 2,7 Гц, 1H), 2,14 (d, *J*=14,3 Гц, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H).

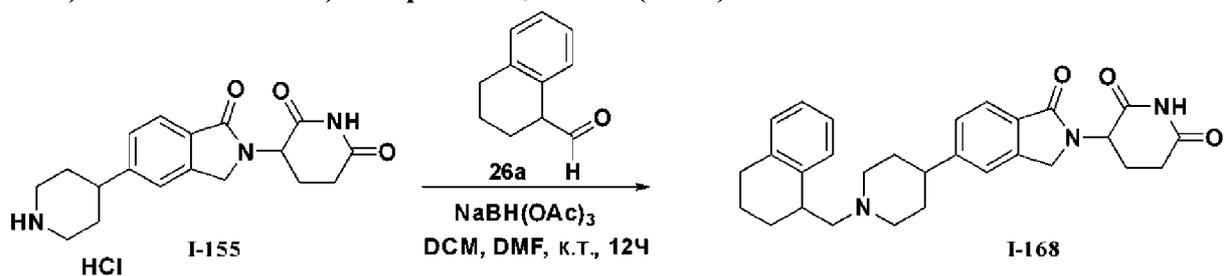
Пример 25: 3-(1-оксо-5-(1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-164)



Соединение **I-164** получали из соединения **I-155** (60 мг, 0,16 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбальдегида (**25a**, 78 мг, 0,48 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. После завершения реакции неочищенную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали в порошок с использованием Et₂O, затем декантировали. Оставшийся остаток затем очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,02% NH₄OH) и необходимые фракции концентрировали до сухого состояния с получением соединения **I-164** в виде коричневого твердого вещества (6 мг, 0,012 ммоль, выход 8%). MS [M+H]⁺ = 472,4. ¹H ЯМР (CDCl₃, 600 МГц): δ 7,92 (brs, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=6 Гц, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H) 4,46 (d, *J*=15,6 Гц, 1H), 4,30-4,33 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,80-

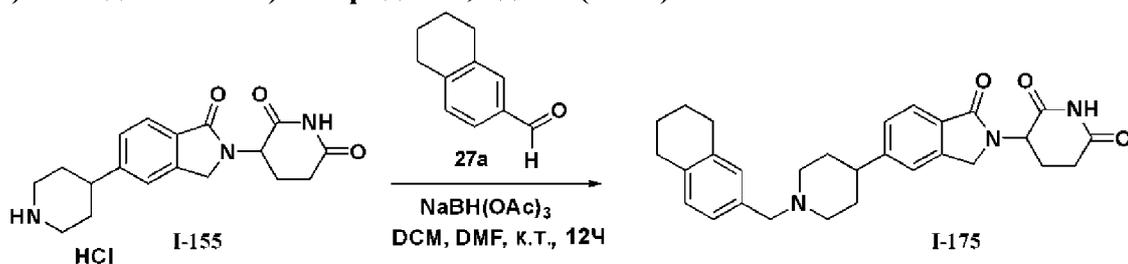
2,83 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 9H).

Пример 26: 3-(1-оксо-5-(1-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-168)



Соединение **I-168** получали из соединения **I-155** (60 мг, 0,16 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбальдегида (**26a**, 78 мг, 0,48 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. По завершении реакции неочищенную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали в порошок с использованием Et₂O, затем декантировали. Оставшийся остаток затем очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O) и необходимые фракции концентрировали до сухого состояния с получением соединения **I-168** в виде коричневого твердого вещества (10 мг, 0,02 ммоль, выход 14%). MS [M+H]⁺ = 472,4. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,26-7,23 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 5,23 (dd, J=12,9, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4,32 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 3,00-2,77 (m, 7H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 3H), 1,26-1,86 (m, 4H).

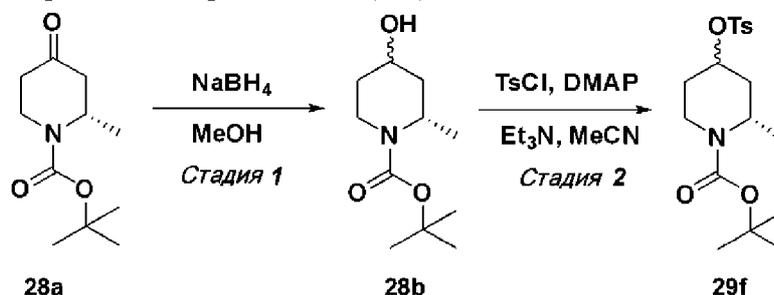
Пример 27: 3-(1-оксо-5-(1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-175)



Соединение **I-175** получали из соединения **I-155** (100 мг, 0,27 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбальдегида (**27a**, 49 мг, 0,30 ммоль) посредством восстановительного аминирования, как описано для примера 8. По завершении реакции неочищенную реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный материал растирали в порошок с использованием Et₂O, затем декантировали. Затем оставшийся остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,02% NH₄OH). Концентрирование до сухого состояния необходимых фракций обеспечивало получение соединения **I-175** в виде грязно-белого твердого вещества (18 мг, 0,038 ммоль, выход 14%). MS [M+H]⁺ = 472,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03-6,96 (m, 3H), 5,10 (dd, J=13,3,

5,1 Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,97-2,88 (m, 3H), 2,76-2,59 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 3H), 1,77-1,69 (m, 7H).

Пример 28: получение промежуточного соединения 29f: (2S)-трет-бутил-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (29f)



Стадия 1. Трет-бутил-(2S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат

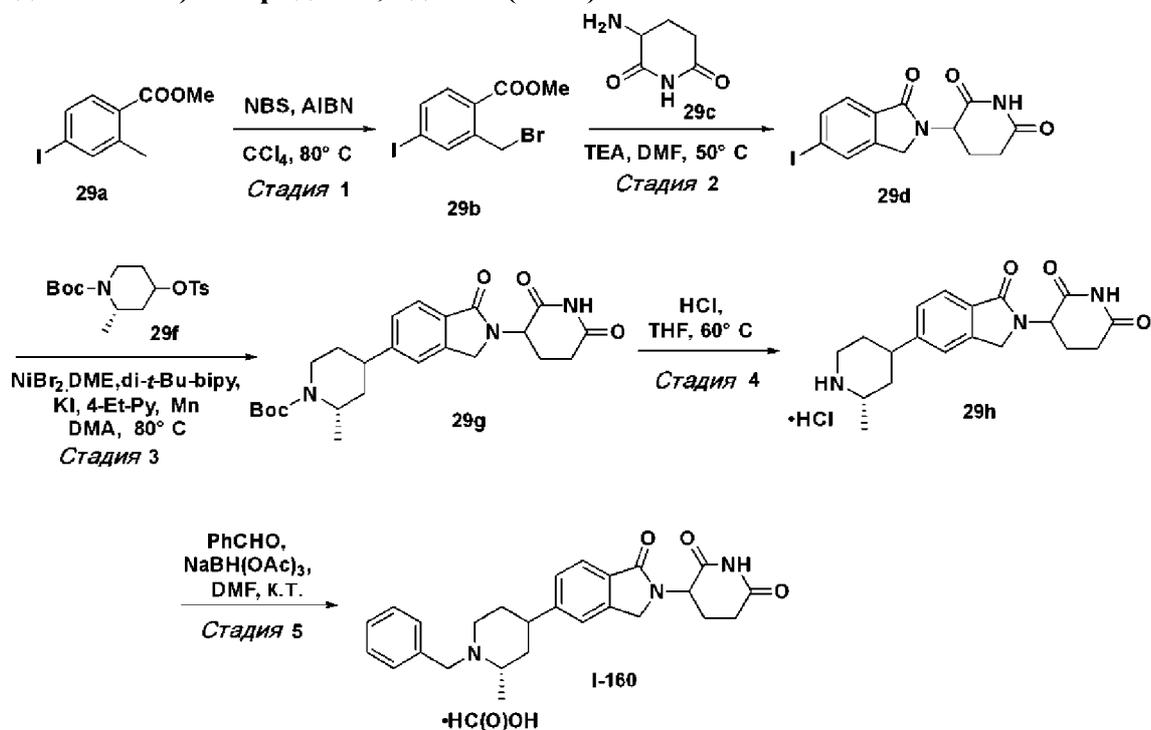
К (S)-трет-бутил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилату (**28a**, 1,0 г, 4,7 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли порциями NaBH₄ (213 мг, 5,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью солевого раствора и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы концентрировали с получением соединения **28b** (957 мг, 4,45 ммоль, выход 95%, 1:0,6 смесь диастереомеров). Соединение было достаточно чистым для применения на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР основного диастереоизомера (400 МГц, CDCl₃): δ 4,28 (quintd, $J=6,8, 2,3$ Гц, 1H), 4,17 (quint, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,82 (ddd, $J=13,5, 4,9, 2,8$ Гц, 1H), 3,25 (ddd, $J=13,5, 11,8, 4,0$ Гц, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,40 -1,26 (m, 1H). ¹H ЯМР минорного диастереоизомера (400 МГц, CDCl₃) δ 4,55-4,44 (m, 1H), 4,04 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,95 (tt, $J=11,3, 4,4$ Гц, 1H), 2,87 (td, $J=13,5, 2,8$ Гц, 1H), 1,93 (ddq, $J=12,3, 5,0, 2,6$ Гц, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,62 (dt, $J=3,8, 2,0$ Гц, 1H), 1,51 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,14 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия 2. (2S)-трет-бутил-2-метил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (29f)

К соединению **28b** (500 мг, 2,28 ммоль), TEA (0,65 мл, 4,64 ммоль) и DMAP (57 мг, 0,46 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли TsCl (531 мг, 2,79 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали в течение 48 ч. при к. т. После завершения данного периода времени реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в гептане с получением соединения **29f** (597 мг, 1,62 ммоль, выход 70%, 1:0,7 смесь диастереоизомеров) в виде слегка желтого твердого вещества. MS [M-56+H]⁺ = 314,2 и [M+Na]⁺ = 392,3. ¹H ЯМР 1:0,7 смеси диастереоизомеров (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87-7,72 (m, 3,4H), 7,42-7,30 (m, 3,4H), 4,84 (quint, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,75 (гепт., 0,7H), 4,51-4,42 (m, 0,7H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,01 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,11 (td, $J=13,5, 2,8$ Гц, 1H), 2,83

(td, $J=13,6, 2,8$ Гц, 0,7H), 2,45 (s, 5,1H), 1,91 (ddt, $J=12,0, 4,6, 2,5$ Гц, 1H), 1,85-1,69 (m, 4,5H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 0,6H), 1,43 (s, 9H), 1,43 (s, 6H), 1,23 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J=7,1$ Гц, 2H).

Пример 29: НС(О)ОН-соль 3-(5-((2S)-1-бензил-2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-160)



Стадия 1. 3-(5-Йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (29b)

К метил-4-йод-2-метилбензоату (**29a**, 170 г, 615,78 ммоль) в MeCN (1 л) добавляли AIBN (10,1 г, 61,51 ммоль) и NBS (131,56 г, 739,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и переносили на колонку из силикагеля с этилацетатом/петролейным эфиром (0-10%). Собранные фракции концентрировали под вакуумом с получением соединения **29b** (50 г, 140,9 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 2. 3-(5-Йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (29d)

К соединению **29b** (50 г, 140,86 ммоль) добавляли TFA-соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (**29c**, 34,18 г, 141,15 ммоль), DMF (500 мл) и TEA (42,4 г, 419,01 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч. при 60°C. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили посредством добавления 500 мл воды/льда. Значение pH раствора довели до 5 с помощью HCl (1 M). Полученные твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали с помощью EtOAc и высушивали с получением соединения **29d** (13 г, 35,1 ммоль, выход 25%) в виде серого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371,0$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,47-4,28 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,73-2,01 (m, 2H), 1,98-1,20 (m, 1H).

Стадия 3. Трет-бутил-(2*S*)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (29g)

К соединению **29d** (20 мг, 0,054 ммоль), соединению **29f** (24 мг, 0,065 ммоль), NiBr₂·DME (1,7 мг, 5,4 мкмоль), di-*t*-Bu-bipy (1,5 мг, 5,4 мкмоль), KI (9 мг, 0,05 ммоль) и порошкообразному порошку (6 мг, 0,1 ммоль) в атмосфере азота добавляли DMA (0,27 мл) с последующим добавлением 4-этилпиридина (6,2 мкл, 0,054 ммоль) и реакционную смесь перемешивали энергично при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью MeCN и фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® с элюированием с помощью MeCN. Полученный раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции объединяли, концентрировали до сухого состояния с получением соединения **29g** (11 мг, 0,026 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества. MS [M-56+H]⁺ = 386,4 и [M+H]⁺ = 442,5. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,33-5,09 (m, 1H), 4,69-4,47 (m, 1H), 4,46 (d, *J*=15,8 Гц, 1H), 4,31 (d, *J*=15,9 Гц, 1H), 4,23-3,94 (m, 1H), 3,12-2,73 (m, 4H), 2,34 (dq, *J*=14,6, 9,6 Гц, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,84 (td, *J*=13,4, 5,3 Гц, 2H), 1,70 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,38 (s, 1H), 1,24 (d, *J*=6,9 Гц, 3H)

Стадия 4. 3-(5-((2*S*)-1-бензил-2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (29h)

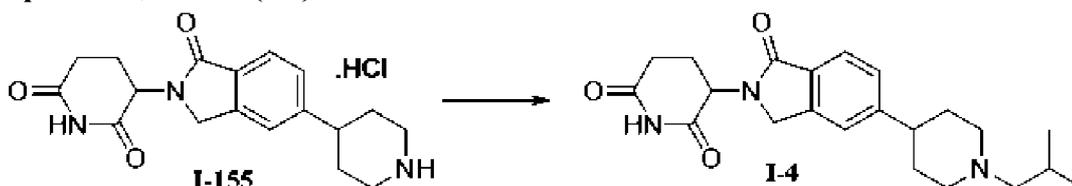
К соединению **29g** (11 мг, 0,025 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,7 мл, 2,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Наблюдали образование белого осадка. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью Et₂O и фильтровали. Осадок промывали с помощью Et₂O и затем высушивали с получением гидрохлоридной соли соединения **29h** (9 мг, 0,024 ммоль, выход 97%, гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 342,2. Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. HС(O)ОН-соль 3-(5-((2*S*)-1-бензил-2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-160)

К соединению **29h** (9 мг, 0,024 ммоль) и бензальдегиду (8 мкл, 0,08 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (15 мг, 0,071 ммоль) одной порцией и реакционную смесь перемешивали энергично при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь затем перемешивали в течение дополнительных 8 ч. при 60°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разбавляли с помощью водного раствора муравьиной кислоты (0,1 М в H₂O) и MeCN. Полученный раствор непосредственно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Две полученные фракции концентрировали до сухого состояния по отдельности. Из первой фракции получали диастереомерную смесь, содержащую соединение **I-160** (1,9 мг, 4,0 мкмоль, выход 17%, 10:1 смесь диастереоизомеров, формиатная соль) в виде белого твердого вещества. Из второй фракции

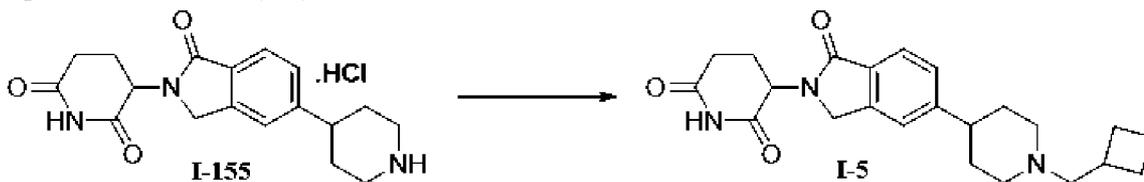
получали соединение **I-160** (1,2 мг, 2,5 мкмоль, выход 10%, один диастереомер, формиатная соль) в виде белого твердого вещества. Общий выход: выход 27%. MS $[M+H]^+$ = 432,3. Основной диастереомер, 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,33 (dd, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 4,97 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 3H), 1,75-1,61 (m, 3H), 1,14 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). 1H ЯМР минорного диастереомера не был получен вследствие недостаточного количества материала.

Пример 30: 3-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-4)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,52 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли изобутилбромид (0,06 мл, 0,60 ммоль) и полученную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили с помощью ледяной воды. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-4** в виде грязно-белого твердого вещества (45 мг, 0,11 ммоль, выход 38%). MS $[M+H]^+$ = 384,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,06 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,99-1,96 (m, 3H), 1,94-1,67 (m, 4H), 0,87 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

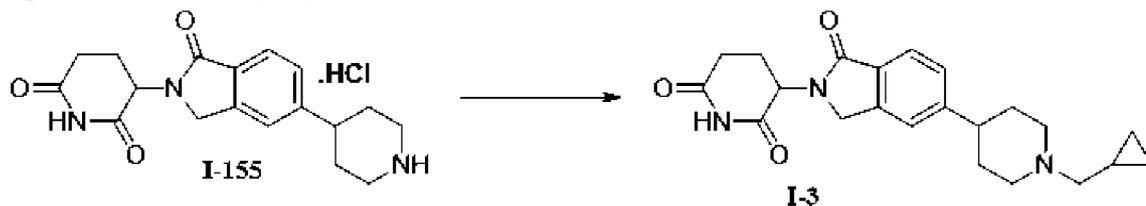
Пример 31: 3-(5-(1-(циклобутилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-5)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (75 мг, 0,23 ммоль) и Et_3N (0,16 мл, 1,14 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (бромметил)циклобутан (0,05 мл, 0,46 ммоль) и полученную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили с помощью ледяной воды. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-5** в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг, 0,05 ммоль, выход 22%). MS $[M+H]^+$ = 396,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,35 (d,

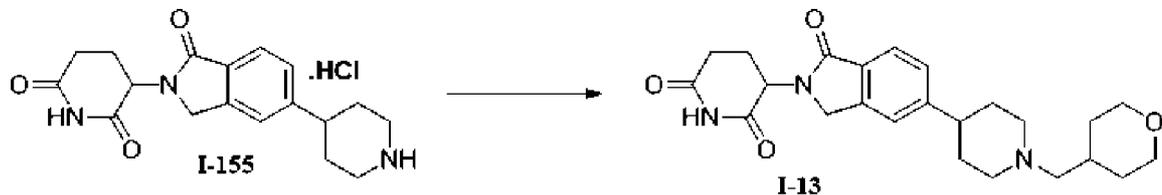
$J=7,2$ Гц, 2H), 2,04-1,96 (m, 5H), 1,86-1,62 (m, 7H).

Пример 32: 3-(5-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-3)



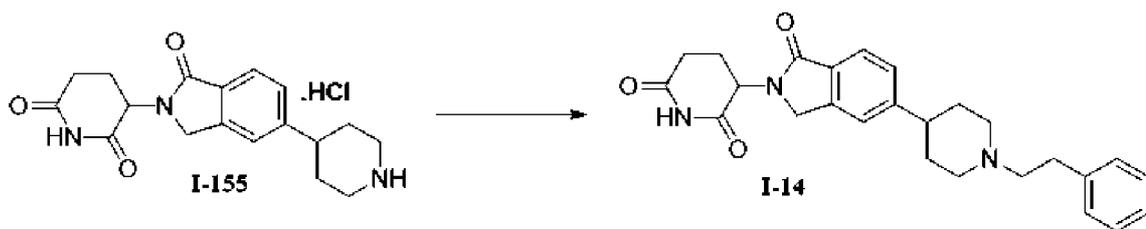
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (бромметил)циклопропан (0,06 мл, 0,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили с помощью ледяной воды. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-3** в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг, 0,05 ммоль, выход 17%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,83-5,79 (m, 1H), 5,12-5,09 (m, 2H), 5,01 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,97-1,65 (m, 4H).

Пример 33: 3-(1-оксо-5-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-13)



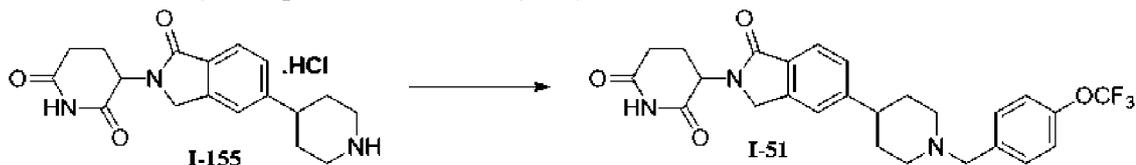
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,23 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран (0,08 мл, 0,61 ммоль) и полученную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили с помощью ледяной воды. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-13** в виде грязно-белого твердого вещества (10 мг, 0,02 ммоль, выход 8%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 3H), 2,43-2,3 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 3H), 1,90-1,62 (m, 6H), 1,18-1,58 (m, 2H).

Пример 34: 3-(1-оксо-5-(1-фенэтилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-14)



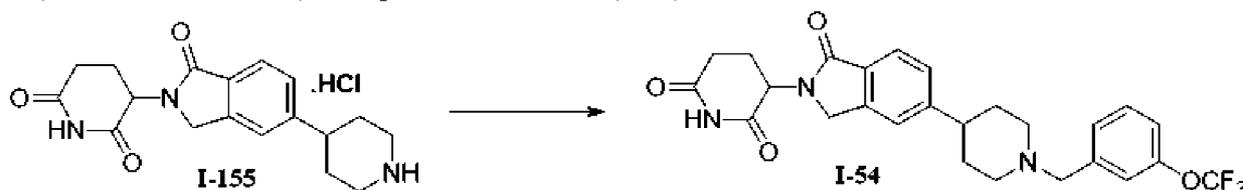
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (2-бромэтил)бензол (0,08 мл, 0,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью ледяной воды. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-14** в виде грязно-белого твердого вещества (15 мг, 0,03 ммоль, выход 11%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30-7,23 (m, 4H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,88-2,67 (m, 2H), 2,63-2,50 (m, 4H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,97-1,68 (m, 4H).

Пример 35: 3-(1-оксо-5-(1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-51**)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2-(бромметил)-5-(трифторметокси)бензол (0,09 мл, 0,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-51** в виде грязно-белого твердого вещества (80 мг, 0,16 ммоль, выход 52%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,93-2,86 (m, 3H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,12-2,11 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 4H).

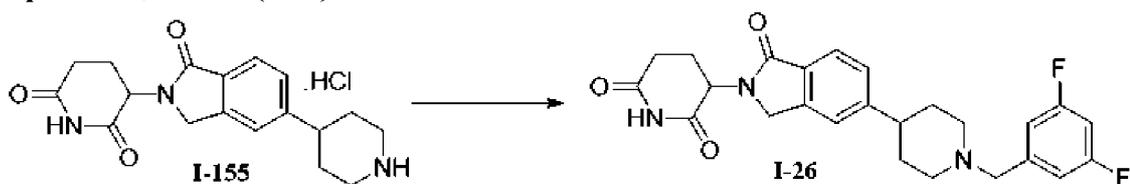
Пример 36: 3-(1-оксо-5-(1-(3-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-54**)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-(трифторметокси)бензол (0,09 мл,

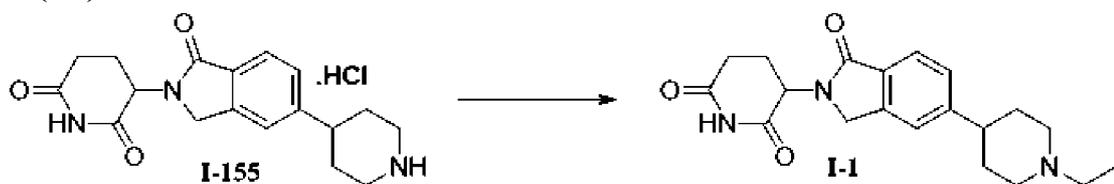
0,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-54** в виде грязно-белого твердого вещества (65 мг, 0,13 ммоль, выход 42%). MS $[M+H]^+ = 502,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,31 (brs, 1H), 7,25 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,94-2,90 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 4H).

Пример 37: 3-(5-(1-(3,5-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-26)



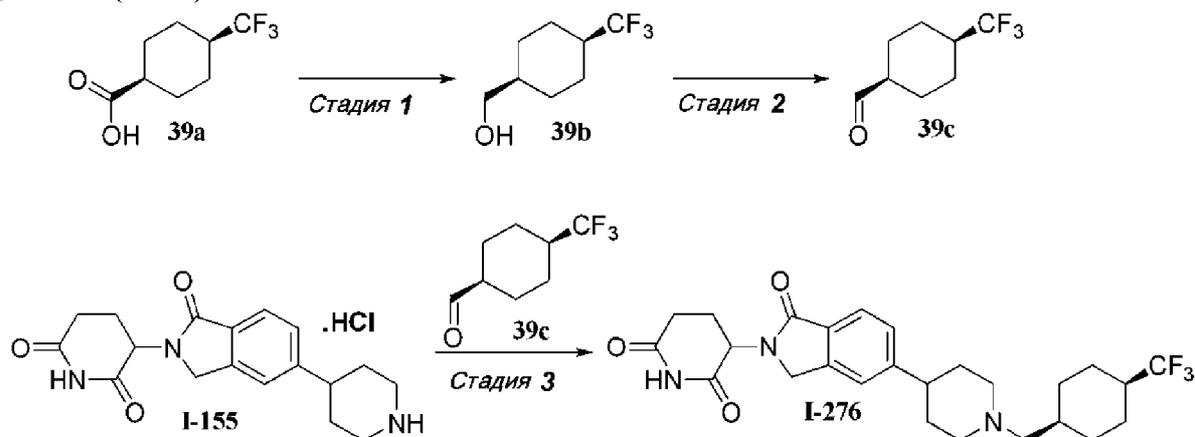
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-(бромметил)-3,5-дифторбензол (0,07 мл, 0,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-26** в виде грязно-белого твердого вещества (65 мг, 0,14 ммоль, выход 47%). MS $[M+H]^+ = 454,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 5,09 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,92-2,66 (m, 3H), 2,65-2,49 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 4H).

Пример 38: 3-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-1)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли этилбромид (0,04 мл, 0,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью ледяной воды. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-1** в виде грязно-белого твердого вещества (21 мг, 0,06 ммоль, выход 20%). MS $[M+H]^+ = 356,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 4H), 1,02 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример **39:** **цис-3-(1-оксо-5-(1-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-276).**



Стадия 1. Цис-4-(трифторметил)циклогексил)метанол (39b)

К перемешиваемому раствору соединения **39a** (1,0 г, 5,2 ммоль) в THF (20 мл) добавляли небольшими частями LiAlH₄ (400 мг, 10,30 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 10% водн. раствора NaOH и затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой фильтрующей среды Celite® и промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением соединения **39b** в виде вязкого масла (500 мг, 2,74 ммоль, выход 54%). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Цис-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбальдегид (39c)

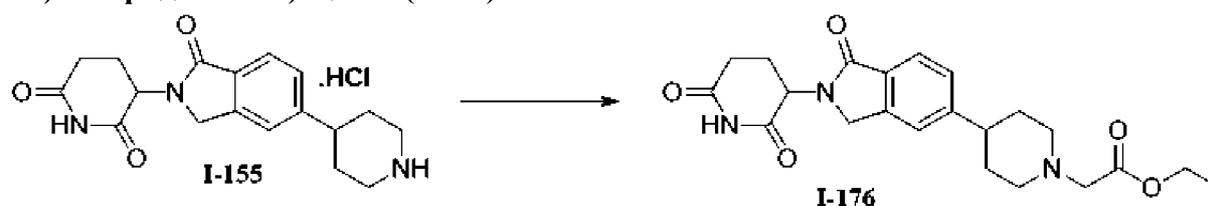
К перемешиваемому раствору соединения **39b** (500 мг, 2,74 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMP (2,33 г, 5,49 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали с помощью 10% водн. раствора NaHCO₃ (2×25 мл) и солевого раствора (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 15% EtOAc в гексане с получением соединения **39c** в виде бледно-желтого вязкого масла (180 мг, 1,00 ммоль, выход 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,70 (s, 1H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 3H).

Стадия **3.** **Цис-3-(1-оксо-5-(1-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-276)**

К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (150 мг, 0,41 ммоль) и соединения **39c** (165 мг, 0,91 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (290 мг, 1,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью ледяной воды и промывали с помощью EtOAc (2×25 мл). Повышали основность водн. слоя с помощью NaHCO₃ и экстрагировали с помощью 5% MeOH в DCM (2×25 мл).

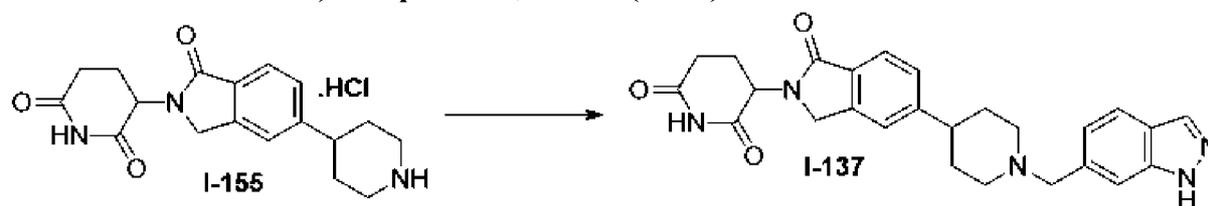
Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением соединения **I-276** в виде грязно-белого твердого вещества (24 мг, 0,05 ммоль, выход 12%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,4 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,95-2,85 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 4H).

Пример 40: этил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат (**I-176**)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,30 ммоль) и Et_3N (0,21 мл, 1,53 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли этил-2-бромацетат (0,06 мл, 0,61 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали и растирали с использованием диэтилового эфира с получением соединения **I-176** в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг, 0,05 ммоль, выход 16%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,10 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,94-2,85 (m, 3H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,20 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

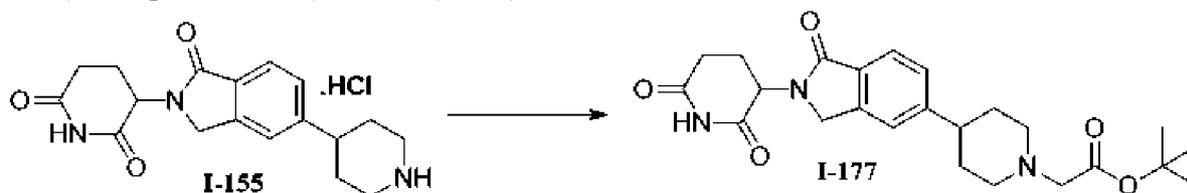
Пример 41: 3-(5-(1-((1H-индазол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-137**)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (450 мг, 1,24 ммоль) и Et_3N (0,95 мл, 6,87 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HBr-соль 6-(бромметил)-1H-индазола (0,54 г, 1,86 ммоль) [полученную согласно *Heterocyclic Communications*, 2015, 21, 5-8] и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали

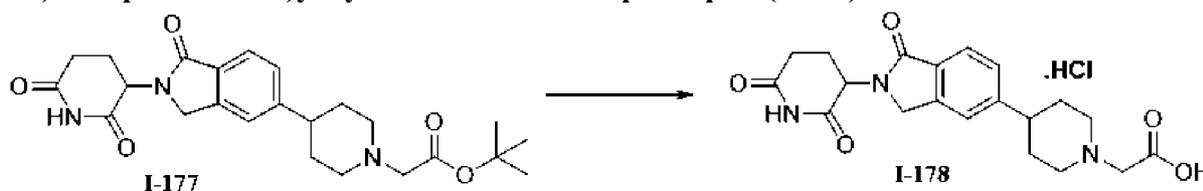
при пониженном давлении с получением соединения **I-137** в виде грязно-белого твердого вещества (21 мг, 0,06 ммоль, выход 20%). MS $[M+H]^+ = 458,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,95 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 3H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 4H).

Пример 42: трет-бутил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат (I-177)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (200 мг, 0,61 ммоль) и Et_3N (0,42 мл, 3,05 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (0,18 мл, 1,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-177** в виде грязно-белого твердого вещества (135 мг, 0,30 ммоль, выход 50%). MS $[M+H]^+ = 442,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 3H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

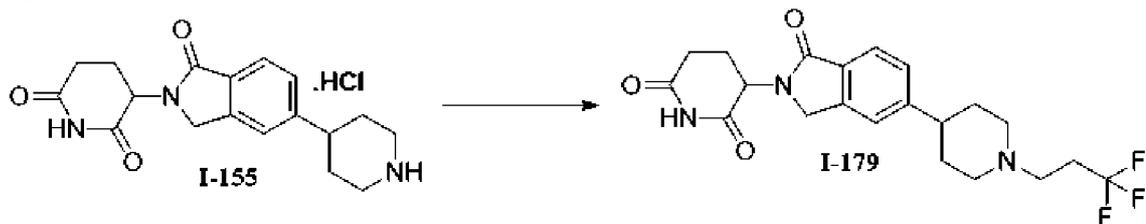
Пример 43: 2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (I-178)



К раствору соединения **I-177** (130 мг, 0,29 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли 2 М HCl в диэтиловом эфире (0,5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала растворитель выпаривали и неочищенный материал высушивали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали в порошок с помощью гексана с последующим использованием диэтилового эфира, собирали посредством фильтрации и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-178** в виде грязно-белого твердого вещества (60 мг, 0,15 ммоль, выход 49%). MS $[M+H]^+ = 386,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 13,98 (brs, 1H), 10,98 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,12 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,33-3,18 (m, 3H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 4H).

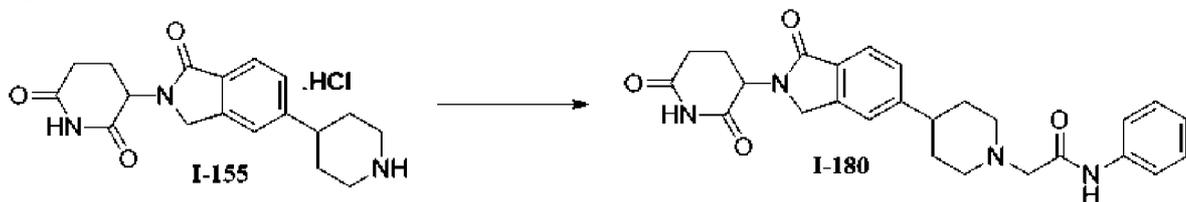
Пример 44: 3-(1-оксо-5-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-дион (I-179)



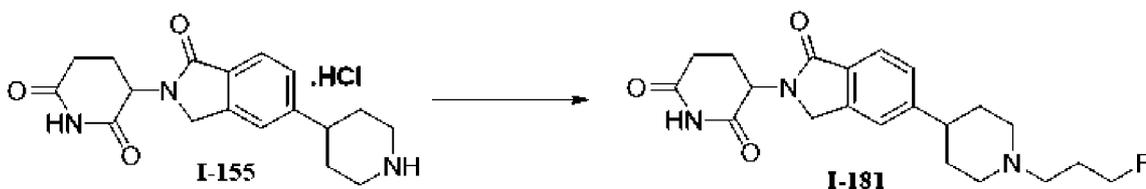
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (200 мг, 0,61 ммоль) и 3,3,3-трифторпропаналя (0,15 мл, 1,83 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (390 мг, 1,82 ммоль) небольшими частями при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 48 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали и растирали с помощью диэтилового эфира с получением соединения **I-179** в виде грязно-белого твердого вещества (115 мг, 0,27 ммоль, выход 44%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,30-2,86 (m, 3H), 2,67-2,55 (m, 4H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 4H), 1,90-1,64 (m, 4H).

Пример 45: 2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-фенилацетамид (I-180)



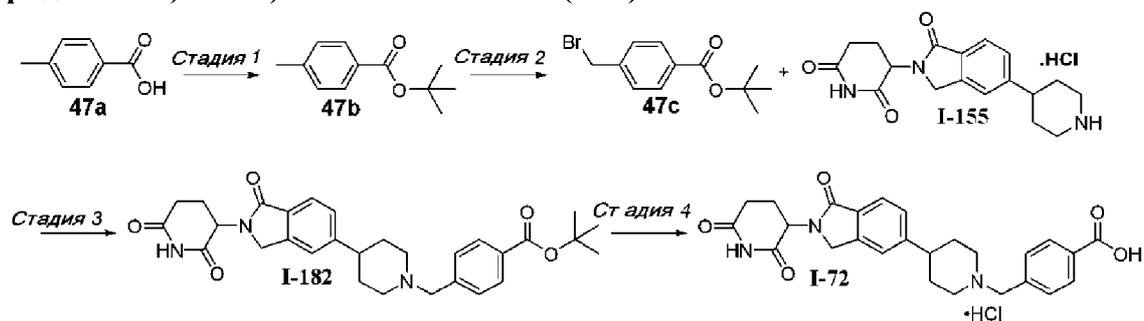
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (200 мг, 0,61 ммоль) и Et_3N (0,42 мл, 3,05 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2-бром-N-фенилацетамид (0,19 г, 0,91 ммоль) ([полученный согласно *JMC*, 2016, 59, 6709-6728] *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 59, № 14, стр. 6709-6728) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-180** в виде грязно-белого твердого вещества (60 мг, 0,13 ммоль, выход 21%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,96 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,06 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,95-2,69 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 4H).

Пример 46: 3-(5-(1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-181)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (50 мг, 0,14 ммоль) и Et_3N (0,06 мл, 0,41 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-фтор-3-йодпропан (0,05 г, 0,27 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **I-181** в виде грязно-белого твердого вещества (15 мг, 0,04 ммоль, выход 28%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,56 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,44 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,99-2,88 (m, 3H), 2,67-2,49 (m, 4H), 2,44-2,33 (m, 4H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 4H).

Пример 47: 4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензойная кислота (**I-72**)



Стадия 1. Трет-бутил-4-метилбензоат (47b)

Раствор 4-метилбензойной кислоты **47a** (5 г, 36,76 ммоль) в тионилхлориде (15 мл) нагревали до 70°C в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала тионилхлорид выпаривали при пониженном давлении. Полученный материал (3 г, неочищенный) помещали в *tert*-бутанол (15 мл) и добавляли пиридин (3,5 мл, 35,44 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали с получением соединения **47b** в виде бледно-коричневой жидкости (3,3 г, 18,23 ммоль, 50% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,87 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,20 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,39 (s,

3H), 1,58 (s, 9H).

Стадия 2. Трет-бутил-4-(бромметил)бензоат (47c)

К раствору соединения **47b** (3 г, 15,60 ммоль) в тетрахлорметане (30 мл) добавляли NBS (2,77 г, 15,60 ммоль) с последующим добавлением AIBN (260 мг, 1,56 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и промывали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 2% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **47c** в виде бледно-коричневого масла (2,2 г, 8,11 ммоль, выход 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,94 (s, 2H), 1,59 (s, 9H).

Стадия 3. Трет-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензоат (I-182)

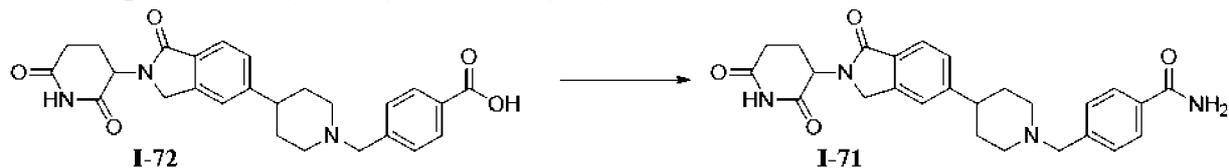
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (500 мг, 1,37 ммоль) и карбоната калия (380 мг, 2,74 ммоль) в DMF (5 мл) по каплям добавляли соединение **47c** (410 мг, 1,51 ммоль) в DMF (2 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного расходования исходных материалов реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл) и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 7% MeOH в DCM. Чистые фракции собирали, выпаривали и высушивали с получением соединения **I-182** в виде бледно-коричневого твердого вещества (350 мг, 0,67 ммоль, выход 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,98 (s, 1H), 7,87 (d, J=10,4 Гц, 2H), 7,64 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J=10,4 Гц, 2H), 7,9 (d, J=10,4 Гц, 1H) 5,10 (dd, J=18,0, 6,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,28 (d, J=17,6 Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,93-2,85 (m, 3H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 4H), 1,54 (s, 9H).

Стадия 4. HCl-соль 4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензойной кислоты (I-72)

К раствору соединения **I-182** (300 мг, 0,57 ммоль) в DCM (9 мл) по каплям добавляли 4 M HCl в диоксане (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 ч. После полного расходования исходного материала растворитель выпаривали, растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-72** в виде грязно-белого твердого вещества (270 мг, 0,54 ммоль, 94%, HCl-соль). MS [M+H]⁺ = 461,85. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13,2 (brs, 1H), 10,99 (s, 1H), 10,28 (brs, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H) 4,42-4,28 (m, 3H), 3,723,66 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,35-2,41

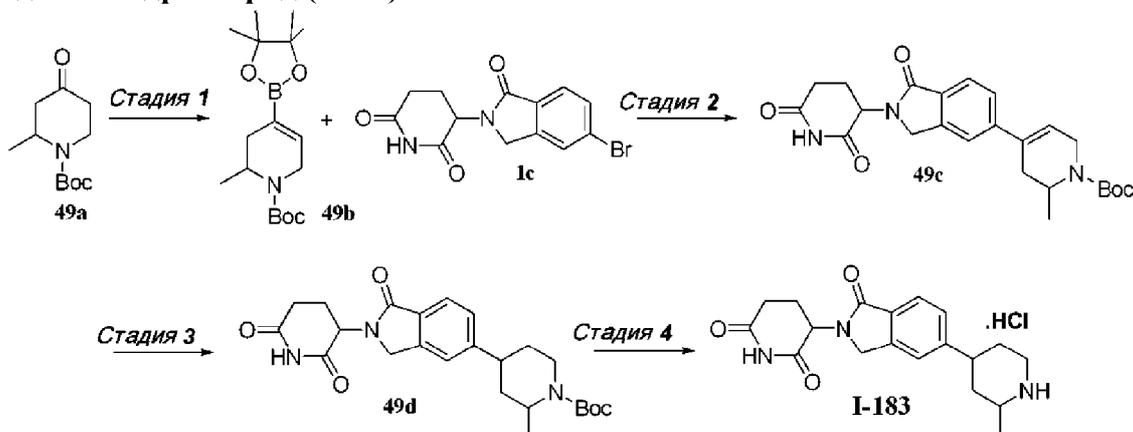
(m, 1H), 2,07-1,95 (m, 4H).

Пример 48: 4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензамид (I-71)



К перемешиваемому раствору соединения **I-72** (250 мг, 0,50 ммоль) и NH_4Cl (40 мг, 0,75 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,27 мл, 1,5 ммоль) с последующим добавлением HATU (286 мг, 0,75 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 при к. т. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением соединения **I-71** в виде грязно-белого твердого вещества (110 мг, 0,24 ммоль, 47% выход). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460,8$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 3H), 7,65 (brs, 1H), 7,49-7,36 (m, 5H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H).

Пример 49: 3-(5-(2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-183)



Стадия 1. Трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (49b)

К раствору соединения **49a** (2 г, 9,38 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 1 M LiHMDS (11,3 мл, 5,63 ммоль) по каплям при -78°C . Через 1 ч. по каплям добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (3,68 г, 10,32 ммоль) в THF (10 мл), температуру постепенно повышали до к. т. и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворитель выпаривали (при температуре ниже 40°C) и полученный остаток помещали в диэтиловый эфир (100 мл). Органический экстракт затем промывали с помощью 0,5 M NaOH (2×50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и

концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в виде светло-желтого масла (2,4 г, неочищенное). Данный неочищенный материал (2,4 г) помещали в диоксан (24 мл) и добавляли бис(пинаколато)диборан (970 мг, 3,82 ммоль) с последующим добавлением KOAc (625 мг, 6,37 ммоль). Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин. и затем одной порцией добавляли PdCl₂(dppf)•DCM (130 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч., затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **49b** (1,85 г). Данный материал применяли далее без дополнительной очистки.

Стадия 2. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (49c)

К раствору соединения **1c** (800 мг, 2,48 ммоль) и соединения **49b** (1,2 г, 3,72 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (685 мг, 4,96 ммоль) с последующим добавлением PdCl₂(dppf)•DCM (101 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь дегазировали в течение 15 мин. и затем перемешивали при 120°C в течение 1 ч. при обработке микроволнами. После полного расходования исходных материалов реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 80% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **49c** в виде коричневого твердого вещества (620 мг, 1,41 ммоль, выход 62%). MS [M+H]⁺ = 440,2.

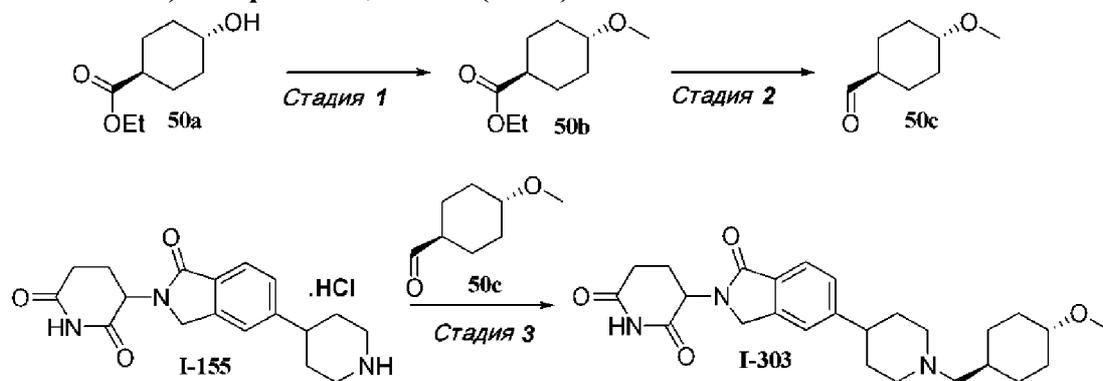
Стадия 3. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (49d)

К раствору соединения **49c** (500 мг, 1,14 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в инертной атмосфере и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. в атмосфере водорода (баллон). После полного расходования исходного материала реакцию пропускали через слой фильтрующей среды Celite® и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM с получением соединения **49d** в виде грязно-белого твердого вещества (400 мг, 0,90 ммоль, выход 80%). MS [(M-C₄H₈)+H]⁺ = 386,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,06-2,84 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 3H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,15 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Стадия 4. 3-(5-(2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-183)

К раствору соединения **49d** (100 мг, 0,22 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала растворитель выпаривали и полученный материал растирали в порошок с использованием диэтилового эфира и высушивали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли соединения **I-183** в виде грязно-белого твердого вещества (60 мг, 0,16 ммоль, выход 70%). MS $[M+H]^+ = 342,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 8,89 (brs, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 5,11 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 3H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 4H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,27 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 50: транс-3-(5-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-303)



Стадия 1. Транс-этил-4-метоксициклогексан-1-карбоксилат (50b)

К перемешиваемому раствору **50a** (2,0 г, 11,3 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaN (700 мг, 17,4 ммоль) небольшими частями при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин. добавляли метилиодид (1,45 мл, 23,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 20% EtOAc в гексане с получением соединения **50b** в виде бесцветного масла (570 мг, 3,06 ммоль, выход 26%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 4,10 (q, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,26-2,11 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 4H), 1,61-1,39 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,24 (t, $J=9,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. Транс-4-метоксициклогексан-1-карбальдегид (50c)

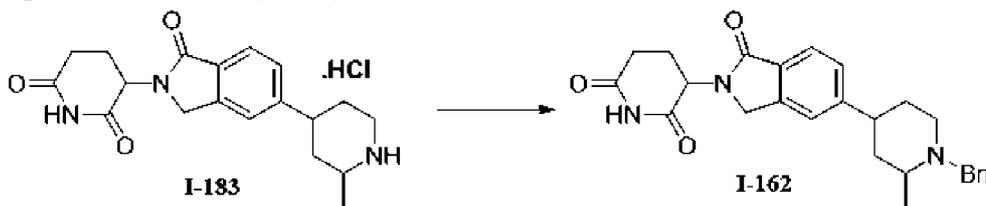
К раствору соединения **50b** (570 мг, 3,06 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 3,67 мл, 3,67 ммоль) по каплям при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при -78°C и затем в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и гасили с помощью насыщенного водн. раствора сегнетовой соли.

Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (4-метоксициклогексил)метанола (290 мг). Данный материал помещали в DCM (10 мл), добавляли PCC (850 мг, 3,94 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью DCM (10 мл), фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенный фильтрат высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **50c** (150 мг) в виде бледно-коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Транс-3-(5-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-303)

К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (250 мг, 0,69 ммоль) и соединения **50c** (195 мг, 1,37 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (436 мг, 2,06 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM с получением соединения **I-303** в виде грязно-белого твердого вещества (38 мг, 0,08 ммоль, выход 12%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 3H), 2,67-2,33 (m, 4H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 5H), 1,80-1,66 (m, 5H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 2H).

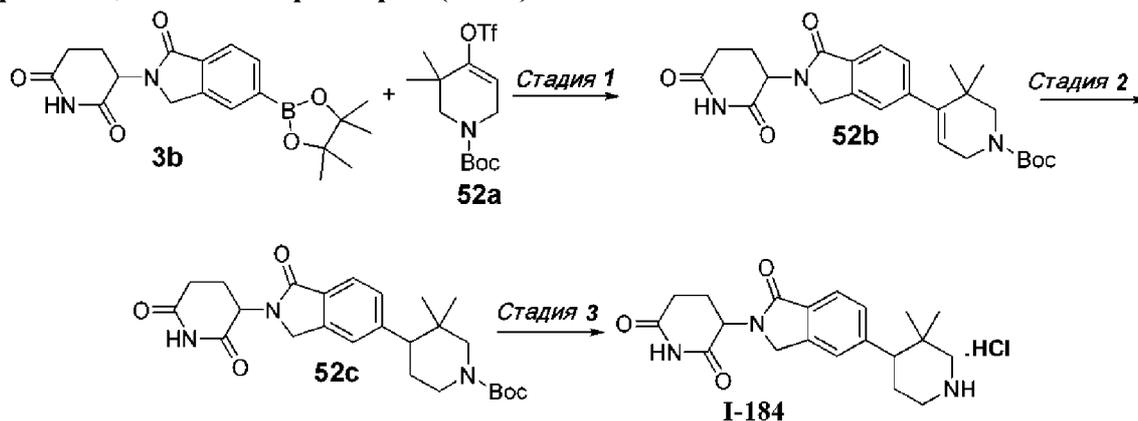
Пример 51: 3-(5-(1-бензил-2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-162)



К перемешиваемому раствору соединения **I-183** (120 мг, 0,32 ммоль) и Et_3N (0,11 мл, 0,79 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли бензилбромид (0,03 мл, 0,82 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 90% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном

давлении с получением соединения **I-162** в виде грязно-белого твердого вещества (72 мг, 0,17 ммоль, выход 48%). MS $[M+H]^+ = 432,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,25-7,23 (m, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,10 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 52: 3-(5-(3,3-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола гидрохлорид (I-184)



Стадия 1. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (52b)

К раствору соединения **3b** (200 мг, 0,54 ммоль) и соединения **52a** (290 мг, 0,81 ммоль, [полученное из *tert*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата согласно процедуре, указанной в примере 49]) в DMF (4 мл) добавляли K_2CO_3 (220 мг, 3,24 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (44 мг, 0,054 ммоль) и полученную смесь дегазировали в течение 15 мин. и затем перемешивали при $130^\circ C$ в течение 1 ч. при обработке микроволнами. После полного расходования исходных материалов реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **52b** в виде красного масла (120 мг, неочищенное), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $[M+H]^+ = 454,1$.

Стадия 2. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (52c)

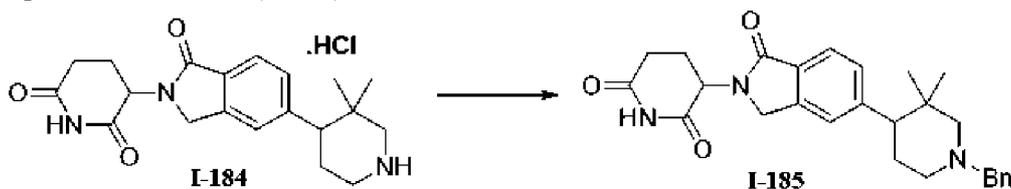
К раствору соединения **52b** (120 мг, 0,26 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли 10% Pd/C (40 мг) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. в атмосфере водорода (баллон). После полного расходования исходных материалов реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и фильтровали через слой фильтрующей среды Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и пропускали через небольшой слой силикагеля с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном

давлении с получением соединения **52c** в виде бледно-коричневого смолистого твердого вещества (70 мг, 0,15 ммоль, выход 50%). MS $[M+H]^+ = 456,1$.

Стадия 3. **3-(5-(3,3-Диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-184)**

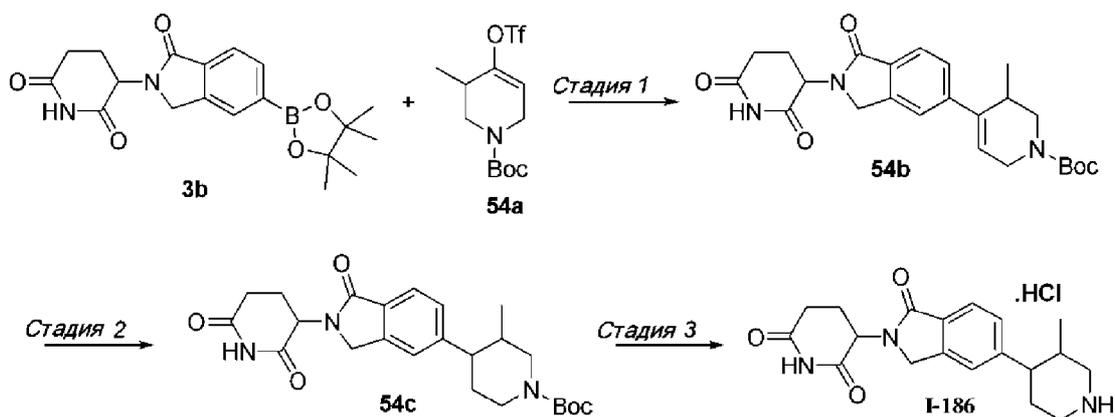
К раствору соединения **52c** (70 мг, 0,15 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 М диоксан (1 мл) при 0°C и обеспечивали перемешивание полученной смеси при к. т. на протяжении 4 ч. После полного расходования исходного материала растворитель выпаривали при пониженном давлении и затем растирали с использованием диэтилового эфира с получением гидрохлоридной соли соединения **I-184** в виде грязно-белого твердого вещества (35 мг, 0,09 ммоль, выход 68%). MS $[M+H]^+ = 356,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 8,2 (brs, 1H), 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,26-3,11 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 0,87 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Пример 53: 3-(5-(1-бензил-3,3-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-185)



К раствору соединения **I-184** (35 мг, 0,09 ммоль) и Et_3N (0,11 мл, 0,78 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли бензилбромид (0,03 мл, 0,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 80% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **I-185** в виде грязно-белого твердого вещества (8 мг, 0,017 ммоль, 18%). MS $[M+H]^+ = 446,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,68 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 6H), 5,05 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,46-4,32 (m, 3H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 3H), 1,54-1,51 (m, 1H), 0,87 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Пример 54: 3-(5-(3-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-186)



Стадия 1. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-метил-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (54b)

К раствору соединения **3b** (900 мг, 2,4 ммоль) и соединения **54a** (1,3 г, 3,6 ммоль, [полученное из *tert*-бутил-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата согласно процедуре, указанной в примере 49]) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (990 мг, 14,58 ммоль) с последующим добавлением $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (198 мг, 0,24 ммоль) и полученную смесь дегазировали в течение 15 мин. и затем нагревали до $130^\circ C$ в течение 1 ч. при обработке микроволнами. После полного расходования исходного материала реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **54b** в виде жидкости красного цвета (210 мг, неочищенная), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (54c)

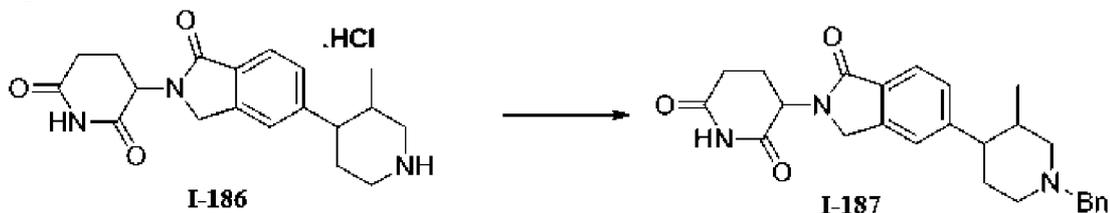
К раствору соединения **54b** (200 мг, 0,27 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли 10% Pd/C (40 мг), его переносили и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. в атмосфере водорода (баллон). После полного расходования исходного материала реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и фильтровали через слой фильтрующей среды Celite®. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и пропускали через небольшой слой силикагеля с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM с получением соединения **54c** в виде грязно-белого твердого вещества (100 мг, 0,22 ммоль, выход 50%). MS $[(M-C_4H_8)+H]^+ = 386,0$.

Стадия 3. 3-(5-(3-Метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-186)

К раствору соединения **54c** (100 мг, 0,22 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (1 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После полного расходования исходного материала растворитель выпаривали и полученный неочищенный материал растирали в порошок с помощью диэтилового эфира и высушивали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли соединения **I-186** в виде грязно-

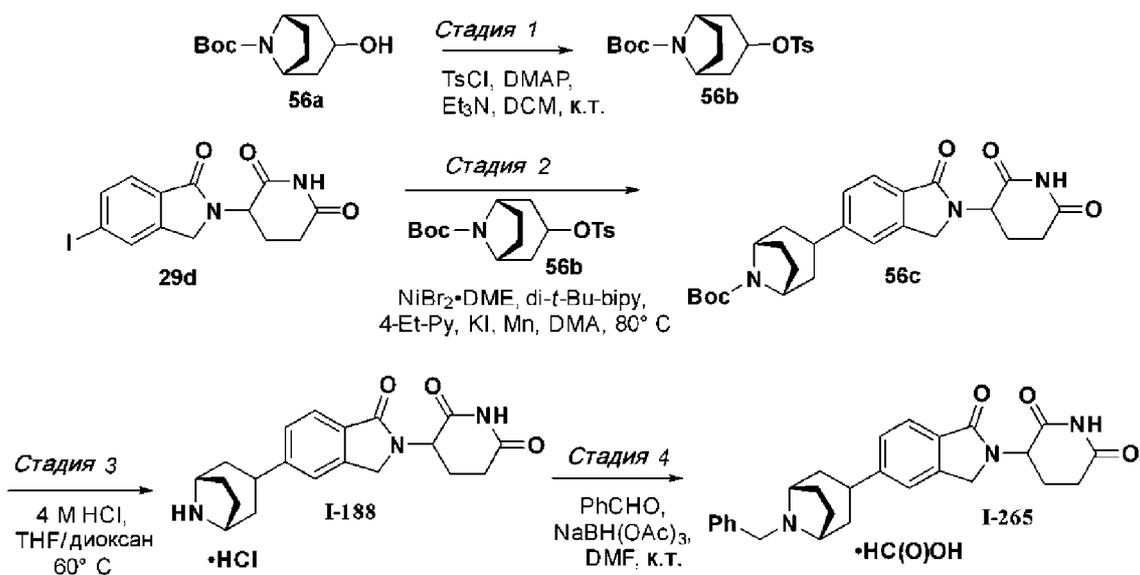
белого твердого вещества (55 мг, 0,14 ммоль, выход 65%). MS $[M+H]^+ = 342,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 8,28 (brs, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,47-4,28 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 0,75 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 55: 3-(5-(1-бензил-3-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-187)



К раствору соединения **I-186** (40 мг, 0,11 ммоль) и Et_3N (0,05 мл, 0,35 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли бензилбромид (0,016 мл, 0,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 80% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **I-187** в виде грязно-белого твердого вещества (18 мг, 0,04 ммоль, выход 36%). MS $[M+H]^+ = 432,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 5H), 7,25-7,24 (m, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,54 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,42 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,00-2,87 (m, 3H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 4H), 1,62-1,59 (m, 1H), 0,73 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 56: НС(О)ОН-соль 3-(5-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-265)



Стадия 1. Трет-бутил-3-(тозилокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (56b)

К перемешиваемому раствору 3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (56a, 570 мг, 2,51 ммоль), Et₃N (0,52 мл, 3,8 ммоль) и DMAP (61 мг, 0,50 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TsCl (574 мг, 3,01 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3х). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 40% EtOAc в гептане с получением соединения 56b (91 мг, 0,22 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,36 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 4,83 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,12- 2,02 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,84 (d, *J*=15,3 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 2. Трет-бутил-3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (56c)

К перемешиваемой суспензии соединения 29d (56 мг, 0,15 ммоль), соединения 56b (69 мг, 0,18 ммоль), NiBr₂(DME) (4,7 мг, 0,015 ммоль), di-*t*-Bu-bipy (4,1 мг, 0,015 ммоль), KI (25 мг, 0,15 ммоль) и порошкообразного марганца (17 мг, 0,30 ммоль) в DMA (0,7 мл) в атмосфере азота добавляли 4-этилпиридин (0,017 мл, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали энергично при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью MeCN и фильтровали через слой фильтрующей среды Celite® с элюированием с помощью MeCN. Фильтрат концентрировали до сухого состояния путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 5% MeOH в DCM с получением соединения 56c (38,4 мг, 0,085 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 454,5. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*=7,9, 0,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,23 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46

(d, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,39-4,24 (m, 3H), 3,20 (tt, $J=11,8$, 5,2 Гц, 1H), 2,94-2,74 (m, 2H), 2,34 (qd, $J=12,8$, 5,6 Гц, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,90 (t, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,80 (q, $J=8,0$, 6,6, 6,2 Гц, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

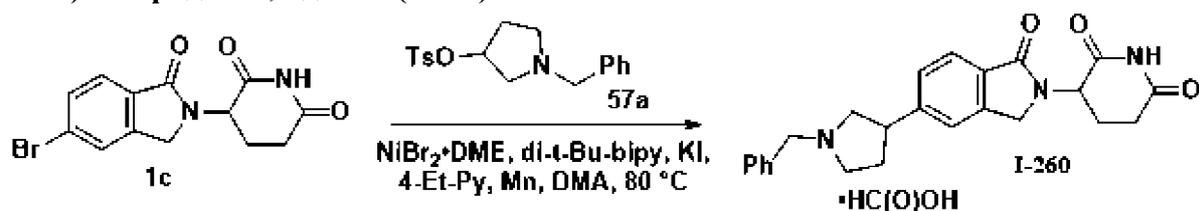
Стадия 3. 3-(5-(8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-188)

К перемешиваемому раствору соединения **56c** (38 мг, 0,084 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,7 мл, 2,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60°C. Наблюдали образование белого осадка. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью Et₂O и фильтровали. Осадок промывали с помощью Et₂O и затем высушивали с получением гидрохлоридной соли соединения **I-188** (31,9 мг, 0,082 ммоль, 98%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 354,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=7,8$, 2,3 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,10 (ddd, $J=13,2$, 5,2, 2,1 Гц, 1H), 4,45 (d, $J=18,1$ Гц, 1H), 4,30 (dd, $J=17,3$, 2,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,92 (tt, $J=14,0$, 5,2 Гц, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,17 (t, $J=13,1$ Гц, 2H), 2,09-1,92 (m, 5H), 1,89-1,73 (m, 2H).

Стадия 4. HC(O)OH-соль 3-(5-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-265)

К перемешиваемому раствору соединения **I-188** (20 мг, 0,051 ммоль) и бензальдегида (0,016 мл, 0,154 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (33 мг, 0,15 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали энергично при к. т. в течение ночи. Затем добавляли одну каплю HCOOH и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли соединения **I-265** (15,0 мг, 0,031 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 444,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, $J=8,1$ Гц, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,24 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,0$, 5,0 Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,9$, 13,2, 5,3 Гц, 1H), 2,59 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,85 (t, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,76 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J=12,7$ Гц, 2H).

Пример 57: HC(O)OH-соль 3-(5-(1-бензилпирролидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-260)

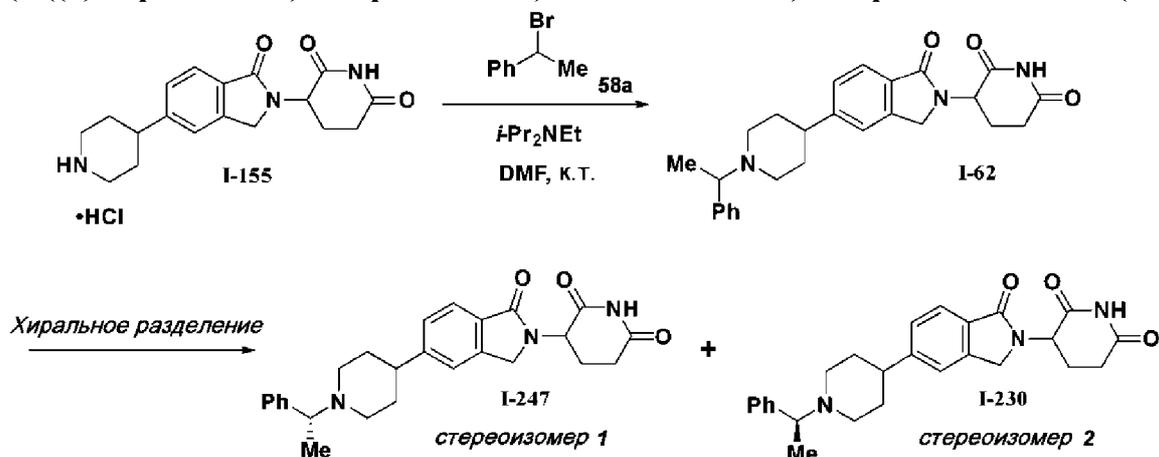


Тозилат **57a** получали в соответствии с *Tetrahedron Asymmetry*, 2015, 26, 638.

К перемешиваемой суспензии соединения **1c** (150 мг, 0,464 ммоль), соединения **57a**

(154 мг, 0,464 ммоль), NiBr₂(DME) (14 мг, 0,046 ммоль), di-*t*-Bu-bipy (13 мг, 0,046 ммоль), KI (77 мг, 0,46 ммоль) и порошкообразного марганца (51 мг, 0,93 ммоль) в DMA (1,6 мл) в атмосфере азота добавляли 4-этилпиперидин (0,053 мл, 0,46 ммоль) и полученную смесь перемешивали энергично при 80°C в течение 4 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., разбавляли с помощью DCM (4 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 10% Et₃N в EtOAc. Затем полученный материал повторно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли соединения **I-260** (35,2 мг, 0,078 ммоль, выход 17%) в виде белого порошка. MS [M+H]⁺ = 404,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (dd, *J*=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 5,10 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,29 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,46 (dq, *J*=9,5, 7,1 Гц, 1H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,77 (td, *J*=8,8, 5,2 Гц, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H).

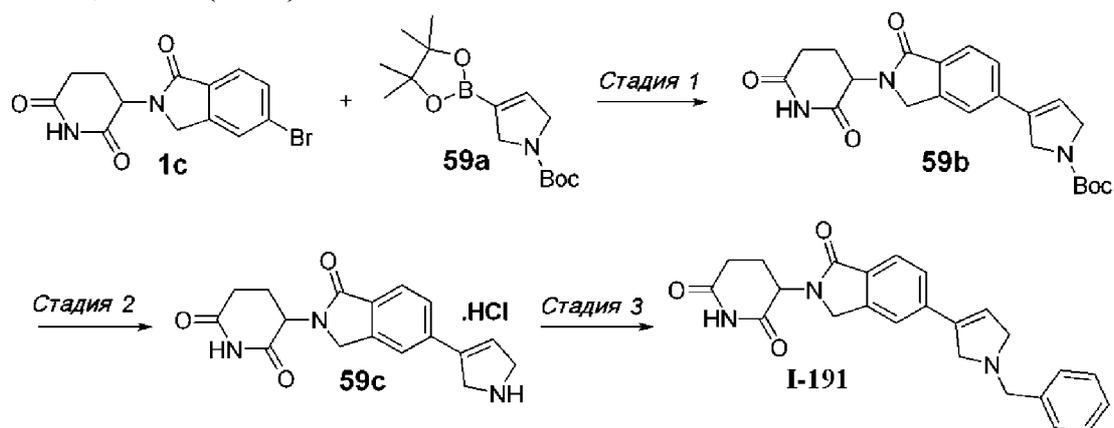
Пример 58: рацемическая смесь 3-(1-оксо-5-(1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-62**), 3-(1-оксо-5-(1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-247**) и 3-(1-оксо-5-(1-((*S*)-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-230**)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,275 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,096 мл, 0,55 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли (1-бромэтил)бензол (**58a**, 0,053 мл, 0,39 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали энергично в течение ночи при к. т. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 10% Et₃N в EtOAc с получением соединения **I-62** (рацемическая смесь, 44,3 мг, 0,10 ммоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 432,3. ¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*₂) δ 8,19 (s, 1H), 7,76 (dd, *J*=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 6H), 7,29-7,23 (m,

1H), 5,19 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,51 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,22 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,01-2,78 (m, 3H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,39 (qd, $J=12,8, 5,9$ Гц, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,48-1,36 (m, 3H). Стереизомеры разделяли с применением хиральной SFC (колонка: ChiralPak AS-H 21×250 мм; соразтворитель с CO₂: 35% IPA с 10 mM NH₃; расход: 80 г в минуту) с получением **стереоизомера 1** (первый пик, $R_t=3,35$ мин., 7,4 мг, 0,015 ммоль) и **стереоизомера 2** (второй пик, $R_t=7,02$ мин., 10,2 мг, 0,024 ммоль). Абсолютная стереохимия двух стереоизомеров, соответствующая пикам двух продуктов, неизвестна и была назначена произвольно.

Пример 59: 3-(5-(1-бензил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-191)



Стадия 1. Трет-бутил-3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (59b)

К раствору соединения **1c** (150 мг, 0,46 ммоль) и соединения **59a** (165 мг, 0,56 ммоль, полученное из *трет*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата в соответствии с US2010/204265) и K₂CO₃ (128 мг, 0,93 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли PdCl₂(dppf)•DCM (19 мг, 0,02 ммоль) и полученную смесь дегазировали, а затем перемешивали при 120°C при обработке микроволнами. Через 1 ч. реакцию смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 2% MeOH в DCM. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **59b** в виде масла коричневого цвета (80 мг, 0,31 ммоль, выход 42%). MS [M+H]⁺ = 412,0.

Стадия 2. 3-(5-(2,5-Дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (59c)

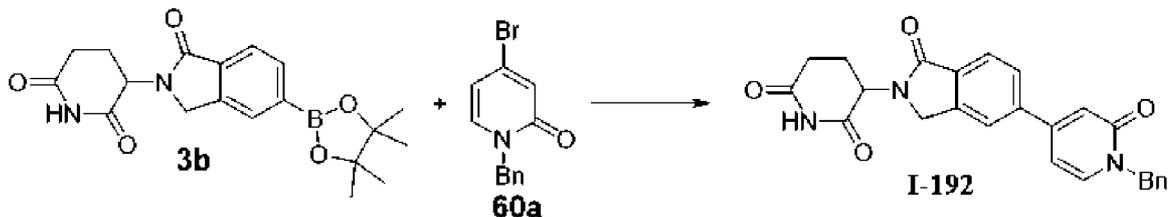
К раствору соединения **59b** (80 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (1 мл) и полученную реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. После полного расходования исходного материала растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли **59c** в виде грязно-белого

твердого вещества (60 мг, 0,17 ммоль, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $[M+H]^+ = 312,0$.

Стадия 3. 3-(5-(1-Бензил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-191)

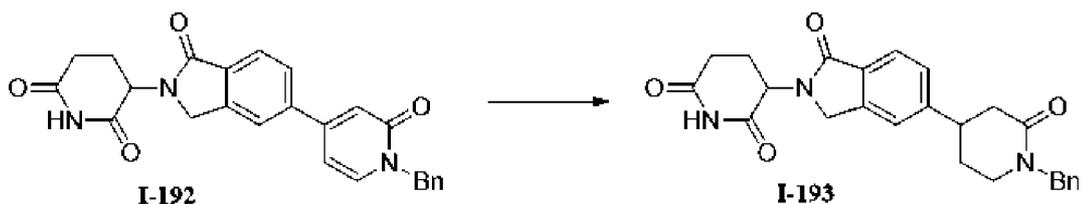
К раствору соединения **59c** (60 мг, 0,17 ммоль) и бензальдегида (0,02 мл, 0,21 ммоль) в смеси DMF:DCM (4 мл, об./об. = 1:1) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (109 мг, 0,52 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала DCM выпаривали. Полученный остаток помещали в EtOAc (50 мл), промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 80% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **I-191** в виде грязно-белого твердого вещества (32 мг, 0,08 ммоль, выход 46%). MS $[M+H]^+ = 402,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,52 (brs, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,83 (brs, 2H), 3,65 (brs, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H).

Пример 60: 3-(5-(1-бензил-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-192)



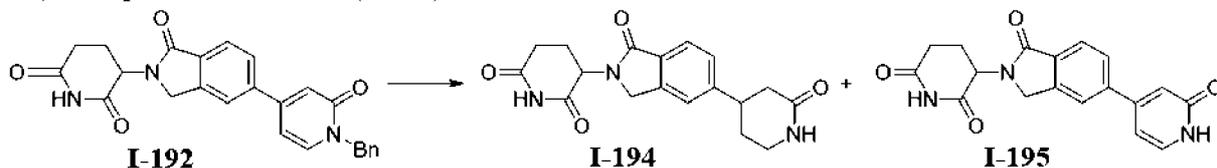
К перемешиваемой суспензии соединения **3b** (500 мг, 1,35 ммоль), соединения **60a** (428 мг, 1,62 ммоль) и K_2CO_3 в DMF (5 мл) добавляли $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (55 мг, 0,07 ммоль) и полученную смесь барботировали аргоном в течение 10 мин. и затем перемешивали при $130^\circ C$ в течение 90 мин. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением соединения **I-192** в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг, 0,46 ммоль, выход 35%). MS $[M+H]^+ = 427,8$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 5H), 6,76 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=7,2, 2,0$ Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,48 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H).

Пример 61: 3-(5-(1-бензил-2-оксопиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-193)



К обескислороженному раствору соединения **I-192** (70 мг, 0,16 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 10% Pd/C (70 мг) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере водорода (70 фунтов на кв. дюйм, в аппарате Парра) в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь пропускали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **I-193** в виде грязно-белого твердого вещества (30 мг, 0,07 ммоль, выход 42%). MS $[M+H]^+$ = 431,9. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 3H), 5,09 (dd, $J=13,2, 5,4$ Гц, 1H), 4,62 (dd, $J=15,2, 4,4$ Гц, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 4,29 (dd, $J=15,2, 4,4$ Гц, 1H), 3,30-3,18 (m, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,64-2,39 (m, 4H), 2,01-1,94 (m, 3H).

Пример 62: 3-(1-оксо-5-(2-оксопиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-194**) и 3-(1-оксо-5-(2-оксо-1,2-дигидропиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-195**)

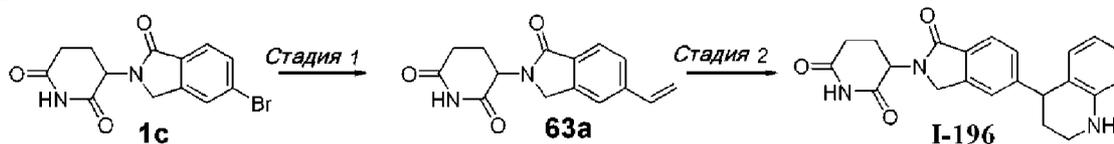


К обескислороженному раствору соединения **I-192** (130 мг, 0,18 ммоль) в TFA:AcOH (6 мл, об./об. = 5:1) добавляли 10% Pd/C (50 мг) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), пропускали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и промывали с помощью EtOAc (10 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% - 10% MeOH в DCM. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением соединения **I-194** (элюируемого первым из колонки) в виде грязно-белого твердого вещества (10 мг, 0,03 ммоль, выход 10%) и соединения **I-195** (элюируемого вторым) в виде грязно-белого твердого вещества (70 мг, 0,21 ммоль, выход 68%).

I-194: MS $[M+H]^+$ = 341,8. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,99 (s, 1H) 7,68 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=17,6, 6,0$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=22,8$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=22,8$ Гц, 1H), 3,37-3,22 (m, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 3H), 2,00-1,89 (m, 3H).

I-195: MS $[M+H]^+ = 338,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,72 (brs, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,55 (dd, $J=6,4, 1,6$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,52 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H).

Пример 63: 3-(1-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-196)



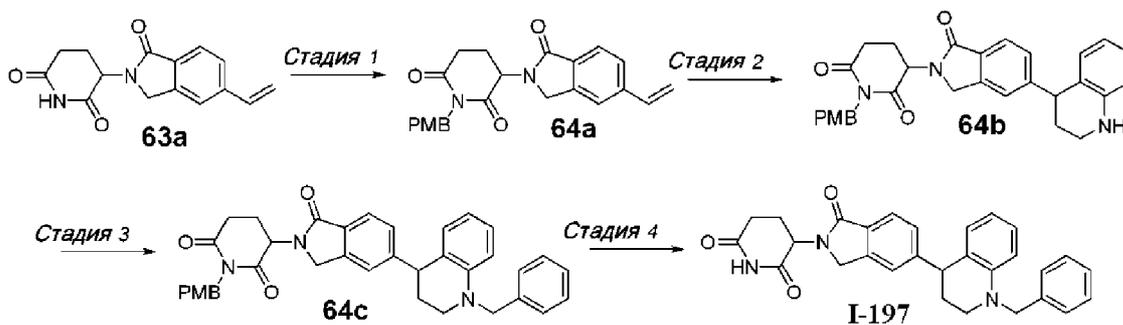
Стадия 1. 3-(1-Оксо-5-винилизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (63а)

К раствору соединения **1c** (1,5 г, 4,66 ммоль) и трибутил(винил)станнана (2,04 мл, 6,95 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (162 мг, 0,23 ммоль) и полученную смесь продували аргоном в течение 10 мин. и затем перемешивали при 110°C в течение 1 ч. при обработке микроволнами. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 90% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **63a** в виде бледно-коричневого твердого вещества (500 мг, 1,85 ммоль, выход 40%). MS $[M+H]^+ = 271,2$.

Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-196)

К раствору соединения **63a** (200 г, 0,74 ммоль) и (азидометил)бензола (118 мг, 0,89 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли трифлатную кислоту (0,08 мл, 0,89 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью 0,01% NH_4OAc в MeCN) с получением соединения **I-196** в виде грязно-белого твердого вещества (15 мг, 0,04 ммоль, выход 6%). MS $[M+H]^+ = 376,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,92 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59-6,55 (m, 2H), 6,41 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,44-4,23 (m, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 3H).

Пример 64: 3-(5-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-197)



Стадия 1. 1-(4-Метоксибензил)-3-(1-оксо-5-винилизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (64a)

К перемешиваемой суспензии соединения **63a** (1 г, 3,70 ммоль) и K_2CO_3 (255 мг, 7,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли PMB-Cl (640 мг, 4,07 ммоль) с последующим добавлением Vu_4Ni (683 мг, 0,74 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 80% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **64a** в виде бледно-коричневого твердого вещества (700 мг, 1,79 ммоль, выход 52%). MS $[M+H]^+ = 391,1$.

Стадия 2. 1-(4-Метоксибензил)-3-(1-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (64b)

К раствору соединения **64a** (700 мг, 1,79 ммоль) и (азидометил)бензола (102 мг, 2,15 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трифлатную кислоту (0,19 мл, 2,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. После полного расходования исходного материала реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал растирали в порошок с использованием диэтилового эфира и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением соединения **64b** в виде бледно-коричневого твердого вещества (500 мг, 1,01 ммоль, выход 56%). MS $[M+H]^+ = 496,2$.

Стадия 3. 3-(5-(1-Бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (64c)

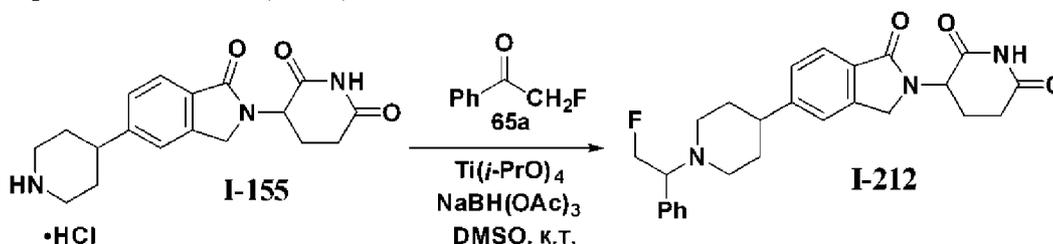
К перемешиваемой суспензии соединения **64b** (300 мг, 0,60 ммоль) и K_2CO_3 (168 мг, 1,22 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли бензилбромид (120 мг, 0,72 ммоль) с последующим добавлением CuI (11 мг, 0,058 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при

пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 70% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **64c** в виде бледно-коричневого твердого вещества (300 мг, 0,51 ммоль, выход 85%). MS $[M+H]^+$ = 586,4.

Стадия 4. 3-(5-(1-Бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-197)

Раствор соединения **64c** (150 мг, 0,05 ммоль) в TFA-TfOH (6 мл, 1:1) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала реакцию смесь гасили водой, нейтрализовали с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 90% EtOAc в гексане. Чистые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **I-197** в виде бледно-коричневого твердого вещества (25 мг, 0,05 ммоль, 21%). MS $[M+H]^+$ = 466,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,99 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,24 (m, 7H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 2H), 6,47-6,44 (m, 1H), 5,10 (dd, *J*=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,59-4,24 (m, 5H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H).

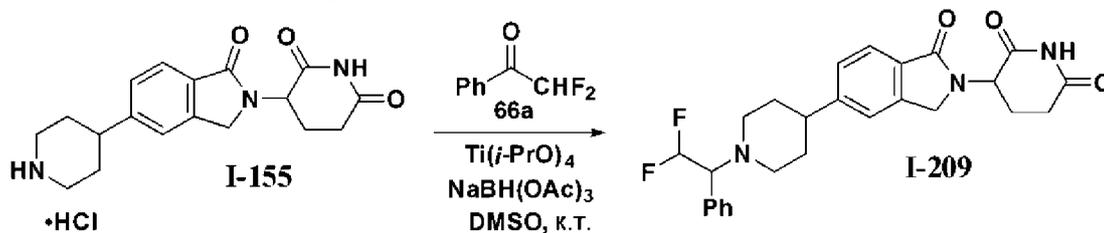
Пример 65: 3-(5-(1-(2-фтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-212)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,275 ммоль) и 2-фтор-1-фенилэтанола (**65a**, 228 мг, 1,65 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли Ti(O*i*-Pr)₄ (0,17 мл, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем одной порцией добавляли NaBH(OAc)₃ (233 мг, 1,10 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 44 часов при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью 0,1 М водн. раствора HCOOH (0,2 мл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали. Полученный продукт повторно очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 10% Et₃N в EtOAc. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением соединения **I-212** (20,6 мг, 0,045 ммоль, выход 16,5%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+$ = 450,2. ¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*₂) δ 8,38 (s, 1H), 7,76-7,69

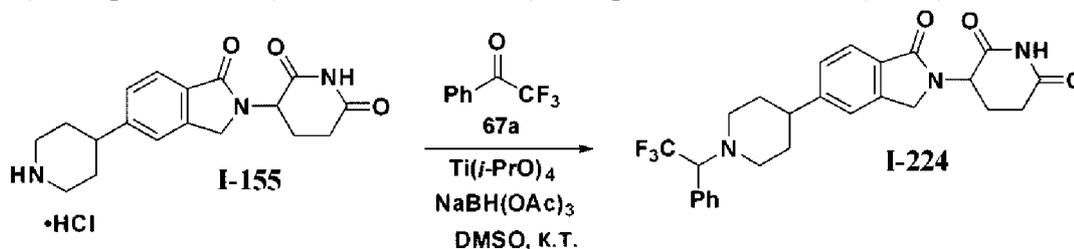
(m, 1H), 7,43-7,27 (m, 7H), 5,16 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,90-4,53 (m, 2H), 4,39 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,26 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,97-2,75 (m, 3H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,08 (t, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H).

Пример 66: 3-(5-(1-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-209)



К перемешиваемому раствору **I-155** (50 мг, 0,14 ммоль) и 2,2-дифтор-1-фенилэтанола (**66a**, 0,11 мл, 0,83 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0,083 мл, 0,28 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем одной порцией добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (117 мг, 0,550 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 44 часов при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью 0,1 М водн. раствора HCOOH (0,2 мл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали. Полученный продукт повторно очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 10% Et_3N в EtOAc . Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением соединения **I-209** (9,6 мг, 0,021 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,26 (s, 1H), 7,82-7,65 (m, 1H), 7,50-7,29 (m, 7H), 6,21 (t, $J=55,5$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 3,78 (t, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,18 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,98 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,56 (quint, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,47-2,29 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 4H).

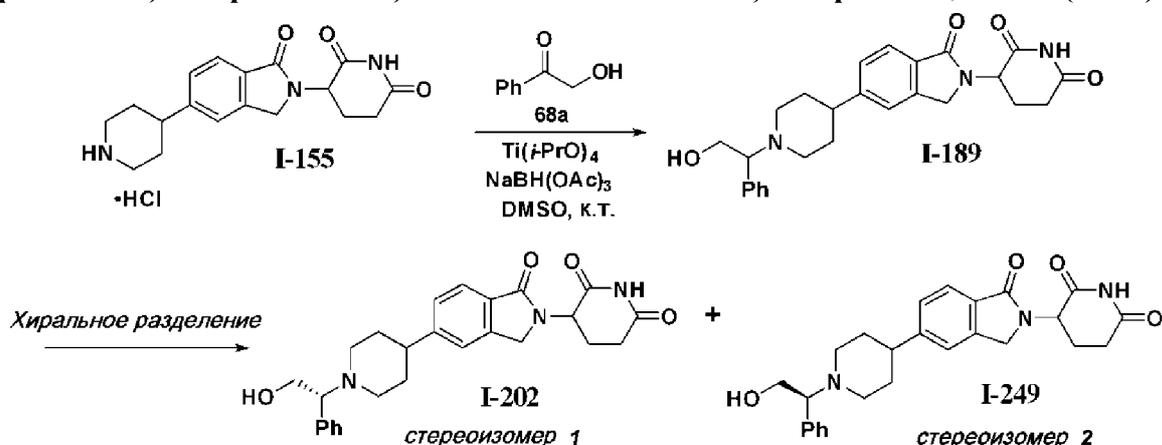
Пример 67: $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ -соль 3-(1-оксо-5-(1-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-224)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (20 мг, 0,055 ммоль) и 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанола (**67a**, 0,023 мл, 0,17 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0,017 мл, 0,055 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (35 мг, 0,17 ммоль) затем добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали в

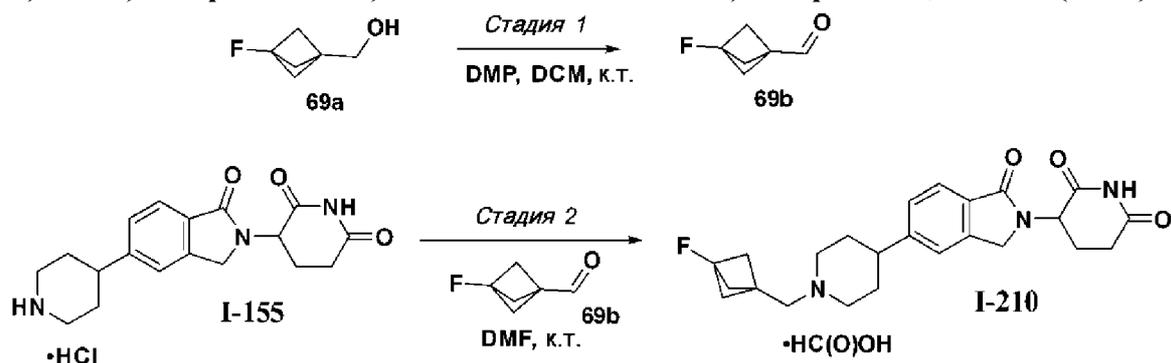
течение 48 часов при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью 0,1 М водн. раствора НСООН (0,2 мл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли соединения **I-224** (3,5 мг, 6,58 мкмоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 486,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,54-7,42 (m, 6H), 7,38 (dd, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,50-4,22 (m, 3H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,95-2,67 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 2H), 1,90-1,69 (m, 4H).

Пример 68: 3-(5-(1-((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-202**) и 3-(5-(1-((S)-2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-249**)



К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (100 мг, 0,275 ммоль) и 2-гидрокси-1-фенилэтанола (**68a**, 112 мг, 0,825 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0,17 мл, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем одной порцией добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175 мг, 0,825 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью 0,1 М водн. раствора НСООН (0,2 мл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли соединения **I-189** (27 мг, 0,055 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 448,4. ¹H ЯМР (400 МГц, метилхлорид-*d*₂) δ 8,07-7,98 (m, 2H), 7,72 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 5,13 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,57-4,23 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,09 (d, *J*=11,0 Гц, 2H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,84 (d, *J*=8,5 Гц, 3H), 1,25 (s, 4H). Стереизомеры разделяли с применением хиральной SFC (колонка: Chiralcel OJ-H 21×250 мм; соразтворитель с CO₂: 30% IPA с 10 mM NH₃; расход: 80 г в минуту) с получением **стереоизомера 1** (первый пик, *R*_t=5,29 мин., 1,7 мг, 3,2 мкмоль) и **стереоизомера 2** (второй пик, *R*_t=6,68 мин., 2,1 мг, 4,0 мкмоль). Абсолютная стереохимия двух стереоизомеров, соответствующая пикам двух продуктов, неизвестна и была назначена произвольно.

Пример 69: НС(О)ОН-соль 3-(5-(1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-210)



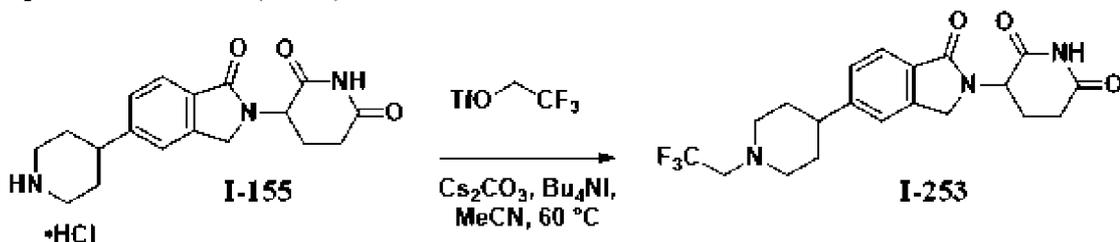
Стадия 1. 3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид (69b)

К перемешиваемому раствору (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанола (**69a**, 0,890 г, 7,66 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMP (4,87 г, 11,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O (30 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла. Неочищенный продукт **69b** применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 1,91 (d, *J*=2,7 Гц, 6H).

Стадия 2. НС(О)ОН-соль 3-(5-(1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-210)

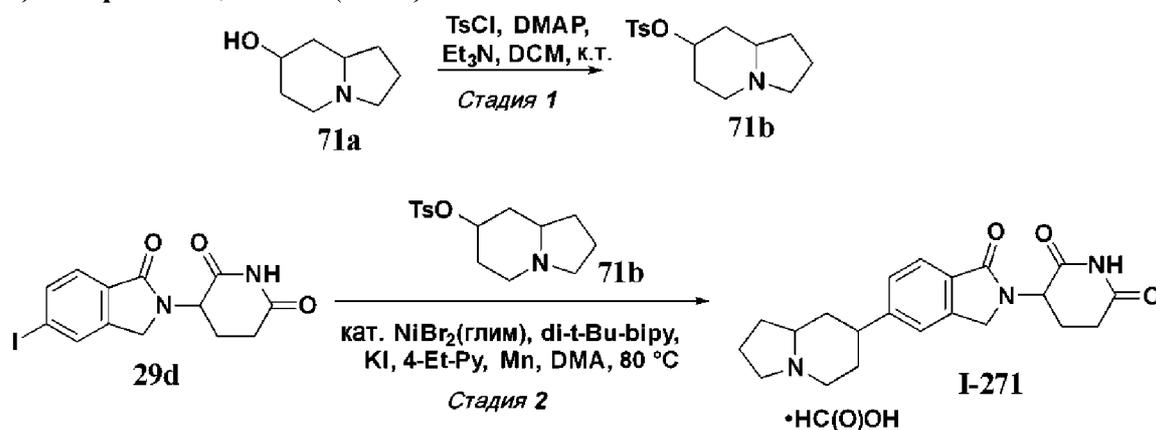
К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (80 мг, 0,22 ммоль) и неочищенного 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегида **69b** (167 мг, 0,44 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (93 мг, 0,44 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при к. т. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и полученный неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли соединения **I-210** (29,3 мг, 0,062 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 426,3. ¹H ЯМР (400 МГц, метилхлорид-*d*₂) δ 8,32 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 5,15 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,43-4,31 (m, 2H), 3,42 (br s, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12 (d, *J*=2,6 Гц, 6H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H).

Пример 70: 3-(1-оксо-5-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-253)



К перемешиваемой суспензии соединения **I-155** (21 мг, 0,07 ммоль), Cs₂CO₃ (38 мг, 0,12 ммоль), Вu₄Ni (2 мг, 6 мкмоль) в MeCN (1,0 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,01 мл, 0,08 ммоль) и полученную смесь перемешивали энергично в течение 4 часов при 60°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (4 мл), фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 5% MeOH в DCM с получением соединения **I-253** (4 мг, 9 мкмоль, выход 16%) в виде белой пленки. MS [M+H]⁺ = 410,0. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 5,22 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, *J*=16,0 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=15,9 Гц, 1H), 3,42-2,97 (m, 4H), 2,99-2,78 (m, 3H), 2,75-2,47 (m, 3H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H).

Пример 71: 3-(5-(октагидроиндолизин-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-271)



Стадия 1. Октагидроиндолизин-7-ил-4-метилбензолсульфонат 71b

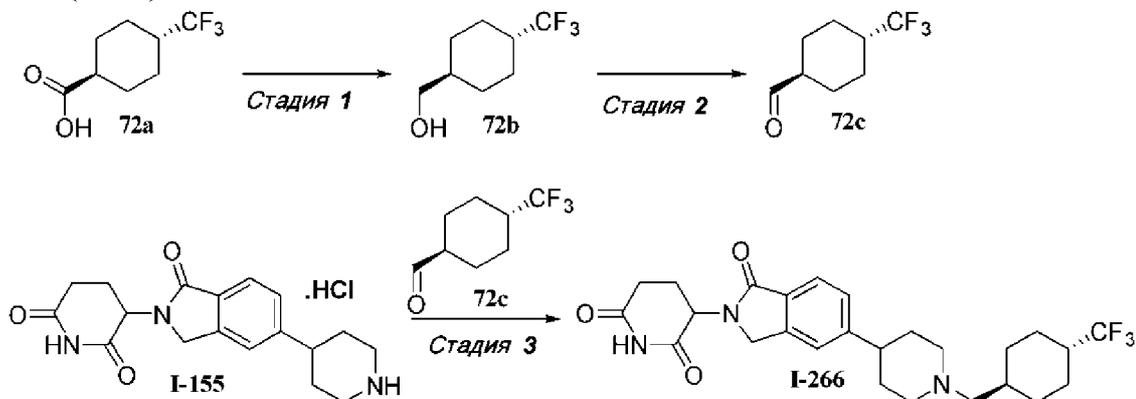
К перемешиваемому раствору соединения **71a** (653 мг, 4,62 ммоль), TEA (1,6 мл, 12 ммоль) и DMAP (113 мг, 0,925 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TsCl (1060 мг, 5,55 ммоль) одной порцией и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0% - 100% EtOAc в гептане с получением соединения **71b** (308 мг, 1,01 ммоль, выход 22%) в виде коричневого масла. MS [M+H]⁺ = 296,2. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,84-7,79 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 4,48 (tt, *J*=11,0, 4,9 Гц, 1H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21-2,02 (m, 3H), 1,99-1,67 (m, 6H), 1,59-1,41 (m, 2H).

Стадия 2. HC(O)OH-соль 3-(5-(октагидроиндолизин-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-271)

К перемешиваемой суспензии соединения **29d** (50 мг, 0,14 ммоль), соединения **71b** (55,9 мг, 0,189 ммоль), NiBr₂(DME) (4,2 мг, 0,014 ммоль), di-*t*-Bu-bipy (3,6 мг, 0,014 ммоль),

KI (22 мг, 0,35 ммоль) и порошкообразного марганца (15 мг, 0,30 ммоль) в DMA (0,68 мл) в атмосфере азота добавляли 4-этилпиридин (0,015 мл, 0,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали энергично при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (4 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния путем азеотропной перегонки с использованием гептана. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли соединения **I-271** (2,0 мг, 4,6 мкмоль, выход 3%) в виде белого твердого вещества. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде смеси 4:1 диастереоизомеров. MS [M+H]⁺ = 368,2.

Пример **72:** *транс*-3-(1-оксо-5-(1-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-266**)



Стадия 1. Транс-4-(трифторметил)циклогексил)метанол (**72b**)

К перемешиваемому раствору соединения **72a** (500 мг, 2,55 ммоль) в THF (10 мл) добавляли LiAlH₄ (200 мг, 5,10 ммоль) небольшими частями при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 10% NaOH и затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Твердые вещества фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **72b** в виде вязкого масла (270 мг, 1,48 ммоль, выход 58%). Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбальдегид (**72c**)

К перемешиваемому раствору соединения **72b** (270 мг, 1,48 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMP (1,26 г, 2,96 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали с помощью 10% водн. раствора NaHCO₃ (2×25 мл) и солевого раствора (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюирование с помощью 15% EtOAc в гексане с получением соединения **72c** в виде бледно-желтого масла (120 мг,

0,66 ммоль, выход 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,64 (s, 1H), 2,27-2,00 (m, 6H), 1,43-1,22 (m, 4H).

Стадия

3.

Транс-3-(1-оксо-5-(1-((4-

(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-266)

К перемешиваемому раствору соединения **I-155** (150 мг, 0,41 ммоль), соединения **72c** (111 мг, 0,62 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (262 мг, 1,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и промывали с помощью EtOAc (2×25 мл). Повышали основность водн. слоя с помощью NaHCO_3 и экстрагировали с помощью 5% MeOH в DCM (2×25 мл). Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% TFA) с получением трифторацетатной соли соединения **I-266** в виде грязно-белого твердого вещества (55 мг, 0,11 ммоль, выход 28%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,4 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,95-2,89 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 2H).

Биологические анализы и данные

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить посредством следующих способов *in vitro*.

Пример 73: Количественное определение уровней белков IKZF1, IKZF2 или GSPT1 в клетках 293GT с помощью Prolabel

Систему Prolabel от DiscoverX применяли для разработки высокопроизводительных и количественных анализов для измерения изменений уровней белков IKZF1, IKZF2 и GSPT1 в ответ на воздействие соединений. Метка Prolabel была получена из альфа-фрагмента бета-галактозидазы и имеет следующую последовательность белка: mssnslavvlqrrdwenpgvtqlnrlaahppfaswrnseeartdrpsqqrlrsnge. Комплементарный фрагмент бета-галактозидазы (от DiscoverX) добавляют к метке Prolabel с образованием активного фермента бета-галактозидазы, активность которого можно точно измерить. Благодаря этому можно количественно определить уровни слитого белка с меткой Prolabel в клеточных лизатах.

Конструировали лентивирусные векторы на основе остова pLenti6.2/V5-DEST от Invitrogen, в которых метка Prolabel размещалась выше IKZF1, IKZF2 или GSPT1, а слитый белок экспрессировался под контролем промотора CMV.

Для обеспечения умеренной и устойчивой экспрессии слитых белков с Prolabel во всех клетках в популяции из клеток, экспрессирующих одну копию конструкции, конструировали стабильные линии клеток. Лентивирус с упакованными в нем конструкциями получали с помощью набора ViraPower от Invitrogen. Высокоадгезивные

клетки 293GT, клетки GripTite 293 MSR от Thermo Fisher Scientific (номер по каталогу: R79507), инфицировали вирусом при низкой множественности инфицирования и отбирали с помощью 5 мкг/мл бластицидина в течение 2 недель.

Уровни слитых белков с меткой Prolabel в линиях клеток, обработанных соединениями, измеряли следующим образом.

В день 1 клетки разбавляли до $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в нормальной среде для роста. В каждую лунку непрозрачного белого 384-луночного планшета высевали 17,5 мкл клеток. Планшеты инкубировали в течение ночи в инкубаторе для культур тканей при 37°C.

В день 2 получали серийные разведения соединений в 384-луночных планшетах из 10 мМ исходных растворов. В каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 15 мкл DMSO. В первый столбец добавляли 15 мкл исходного раствора соединения. Раствор перемешивали, и 15 мкл переносили в следующий столбец. Это повторяли до получения 20 двукратных разведений. 2,5 мкл разбавленных соединений переносили в 60 мкл среды для культивирования клеток в другом 384-луночном планшете и хорошо перемешивали. 2,5 мкл данной смеси добавляли к клеткам, посеянным в планшет. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%, а наивысшая концентрация соединения составляла 50 мкМ. Планшеты инкубировали в течение ночи (например, в течение приблизительно 14 ч., 18 ч. или 24 ч.) в инкубаторе для культур тканей при 37°C.

В день 3 планшеты извлекали из инкубатора, и им давали уравниваться при к. т. в течение 30 минут. Субстрат для Prolabel (набор для выявления Prolabel PathHunter от DiscoverX, руководство пользователя: 93-0180) добавляли согласно описанному в протоколах производителя. Планшеты инкубировали при к. т. в течение трех часов, и показатели люминесценции считывали с помощью планшет-ридера Envision (Perkin Elmer). Данные анализировали и визуализировали с помощью пакета программного обеспечения Spotfire.

Как показано на **фиг. 4-11**, соединения согласно настоящему изобретению снижали уровни IKZF2 по сравнению с контролем в анализе Prolabel в клетках HEK293GT. Для соединений **I-43**, **I-57**, **I-68**, **I-69**, **I-136**, **I-147**, **I-219** и **I-236** на **фиг. 4-11** наблюдалось снижение уровней IKZF2 в диапазоне от 50% до 80% по сравнению с контролем.

В таблице 3 показана активность деградации Helios (IKZF2), Ikaros (IKZF1) и белка I перехода между фазами G1 и S (GSPT1) под действием соединений по настоящему изобретению в анализах Prolabel в клетках 293GT (% деградации указан при 10 мкМ). Помалидомид тестировали в качестве контроля.

ТАБЛИЦА 3. Активность IKZF2, IKFZ1 и GSPT1				
Соединение №	IKZF2		IKZF 1, EC₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC₅₀ (мкМ)
	EC₅₀ (мкМ)	% снижены уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-155	-	40	>50	>50
I-171	-	5	>50	>50
I-166	-	25	>50	>50
I-167	-	25	>50	>50
I-163	-	35	>50	>50
I-169	-	20	>50	>50
I-170	-	5	>50	>50
I-11	0,01 3	65	>50	>50
I-57	0,00 9	70	>50	>50
I-112	0,00 7	63	>50	>50
I-97	0,02 7	55	>50	>50
I-158	0,01 6	55	>50	>50
I-157	0,05 6	55	>50	>50

ТАБЛИЦА 3. Активность IKZF2, IKFZ1 и GSPT1				
Соединение №	IKZF2		IKZF 1, EC₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC₅₀ (мкМ)
	EC₅₀ (мкМ)	% снижены уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-159	0,01 9	55	>50	>50
I-39	0,00 6	45	>50	>50
I-31	0,00 4	60	>50	>50
I-90	0,00 7	65	>50	>50
I-156	0,02 2	70	>50	>50
I-118	0,06 5	55	>50	>50
I-164	0,01 8	50	>50	>50
I-168	0,01 4	55	>50	>50
I-160	0,01 8	50	>50	>50
I-173	0,07 4	65	>30	-

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-175	0,005	50	>50	-
I-265	0,005	70	>50	-
I-88	0,005	70	>30	>30
I-91	0,018	75	>30	>30
I-70	0,012	75	>30	>30
I-64	0,025	75	>30	>30
I-75	0,020	80	>30	-
I-38	0,041	55	>30	-
I-77	0,007	80	>30	>30
I-110	0,074	75	>30	>30

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-225	0,12	65	>30	>30
I-32	0,046	80	>30	-
I-76	0,017	75	>30	-
I-36	0,017	75	>30	>30
I-79	0,003	75	>30	-
I-74	2,1	55	>30	-
I-236	0,003	80	>25	-
I-244	0,091	75	>30	-
I-248	0,016	70	>30	-
I-29	0,036	70	>30	-
I-90	0,007	65	>50	>50

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-255	0,049	60	>30	-
I-87	0,013	80	>30	-
I-67	0,058	70	>30	-
I-83	0,052	80	>30	-
I-69	0,015	80	>30	-
I-252	0,030	75	>30	-
I-89	0,033	70	>30	>30
I-108	0,023	65	>30	>30
I-78	0,21	40	>30	-
I-68	0,003	50	>50	>30
I-82	0,00	60	>30	-

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
	4			
I-206	0,009	80	>30	>30
I-113	0,015	50	>30	>30
I-106	0,014	50	>30	-
I-218	0,004	60	>30	-
I-84	0,015	60	>30	-
I-104	0,005	60	>30	-
I-101	0,017	60	>30	-
I-42	0,009	60	>30	-
I-227	0,004	60	>30	-
I-228	0,010	70	>30	-

ТАБЛИЦА 3. Активность IKZF2, IKFZ1 и GSPT1				
Соединение №	IKZF2		IKZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-24	0,03 9	60	>30	-
I-231	0,25	60	>30	-
I-73	0,01 1	70	>30	-
I-237	0,02 0	70	>30	>30
I-66	0,00 9	70	>30	-
I-63	0,01 1	75	>30	-
I-114	0,02 9	40	>50	-
I-80	0,01 2	60	>30	-
I-215	0,01 9	50	>30	-
I-47	0,00 8	80	>30	-
I-16	0,00	70	>30	-

ТАБЛИЦА 3. Активность IKZF2, IKFZ1 и GSPT1				
Соединение №	IKZF2		IKZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
	8			
I-49	0,00 4	60	>30	-
I-242	>30	5	>30	-
I-18	0,01 9	65	>30	-
I-45	0,00 8	80	>30	-
I-200	0,06 7	35	>30	-
I-10	0,08 5	60	>30	-
I-203	0,01 6	50	>30	>30
I-213	0,04 5	70	>30	>30
I-214	0,01 9	70	>50	>30
I-217	0,00 8	40	>30	-

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-219	0,01 1	80	>25	-
I-221	0,03 6	30	>50	-
I-235	2,44	40%	>30	-
I-238	0,11	60	>25	-
I-239	0,00 7	70	>30	>30
I-245	0,03 7	40	>50	-
I-246	0,01 2	40	>50	-
I-254	0,68	40	>30	-
I-43	0,01 2	80	>30	>30
I-232	0,01 8	70	>30	>30
I-226	0,01 0	50	>25	-
I-251	0,02	60	>30	>30

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
	1			
I-208	1,5	60	>30	-
I-212	0,04 9	60	>30	-
I-209	0,14	40	>30	-
I-129	0,19	40	>30	-
I-132	1,08	60	>30	-
I-121	0,06 2	60	>30	-
I-127	0,19	45	>30	-
I-141	0,00 9	80	>30	-
I-136	0,01 2	80	>30	>30
I-126	0,39	60	>30	-
I-139	0,08 1	70	>30	>30
I-115	0,07 2	60	>30	-
I-119	0,14	65	>30	-

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-259	1,3	60	>30	-
I-146	0,17	60	>30	-
I-147	0,025	75	>30	>30
I-148	0,039	70	>30	-
I-122	0,076	70	>30	-
I-135	0,057	60	>30	>30
I-149	0,016	80	>30	>30
I-124	9,8	40	>30	-
I-143	0,026	60	>30	>30
I-120	0,83	50	>30	-
I-140	0,019	80	>30	-
I-86	0,029	75	>30	>30

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-125	0,24	60	>30	>30
I-130	0,008	80	>30	>30
I-151	0,095	60	>30	-
I-123	0,069	75	>30	-
I-201	0,033	75	>30	-
I-205	0,050	70	>30	>30
I-117	0,050	50	>30	-
I-134	0,034	80	>30	>30
I-128	0,012	75	>30	>30
I-58	0,053	60	>30	-
I-59	0,03	80	>30	>30

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
	1			
I-234	0,12	50	>30	-
I-5	0,027	60	>30	-
I-4	0,031	60	>30	-
I-187	0,067	50	>30	-
I-3	0,023	60	>30	-
I-13	0,029	60	>30	
I-14	0,014	65	>30	
I-230	0,009	65	>30	
I-247	0,017	70	>30	
I-202	0,59	40	>30	
I-249	0,85	40	>30	

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-51	0,015	60	>30	-
I-1	0,067	60	>30	-
I-26	0,007	65	>30	-
I-54	0,020	60	>30	-
I-179	0,067	40	>30	-
I-72	4,5	55	>30	-
I-71	0,027	80	>30	>30
I-142	0,016	75	>30	>30
I-285	0,012	70	>30	-
I-286	0,72	40	>30	-
I-287	0,018	70	>30	-

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-288	0,012	80	>30	-
I-289	0,076	60	>30	-
I-290	0,49	60	>30	-
I-116	0,16	60	>30	-
I-62	0,007	75	>50	>30
I-185	>30	20	>30	-
I-137	0,009	80	>30	>30
I-95	0,13	20	>30	-
I-260	>30	20	>30	-
I-216	0,010	80	0,22	>30
I-224	>50	0	>50	-
I-204	>50	0	>50	-
I-172	0,103	60	0,25	-

ТАБЛИЦА 3. Активность ИКZF2, ИКFZ1 и GSPT1				
Соединение №	ИКZF2		ИКZF 1, EC ₅₀ (мкМ)	GSP T1, EC ₅₀ (мкМ)
	EC ₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.		
I-253	>50	0	>50	>50
I-190	0,17	30	>30	-
I-273	0,21	20	>30	-
I-191	4,2	10	>30	-
I-282	>30	0	>30	-
I-107	0,023	80	0,14	>30
I-211	0,024	80	0,039	>30
I-154	0,008	85	0,043	>30
I-301	0,14	60	0,32	-
Контроль		>50	0,05 (80% деградация при 10 мкМ)	>50

Пример 74: Количественное определение подавляющей активности *in vitro* первичных регуляторных Т-клеток человека, размножаемых в присутствии соединений *Материалы и способы*

Сортировка Treg-клеток

Лейкоцитарные пленки человека получали от BioreclamationIVT в США. CD4⁺ Т-клетки выделяли из указанных лейкоцитарных пленок с помощью коктейля для обогащения популяции CD4⁺ Т-клеток человека RosetteSep (StemCell Technologies, США) и градиентного центрифугирования в Ficoll Paque Plus (GE Healthcare LifeSciences, США) согласно рекомендациям производителя. Клетки ресуспендировали в среде RPMI, дополненной 1% раствором пенициллина-стрептомицина, 10% фетальной бычьей сывороткой крови, HEPES (10 мМ), MEM NEAA (100 нМ), пируватом натрия (1 мМ) (все добавки от Thermo Fisher Scientific, США), в дальнейшем называемой полной средой RPMI (cRPMI), и оставляли в покое в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ в присутствии 2 ед./мл rhIL-2 (Proleukin, Novartis). Клетки собирали и ресуспендировали в подвижном буфере autoMACS, дополненном BSA (Miltenyi Biotec, США), и метили с помощью антитела к CD4, конъюгированного с FITC (клона RPA-T4), антитела к CD25, конъюгированного с APC (клона М-А251) (Biolegend), и микрогранул с антителом к CD25 (Miltenyi Biotec, США). Клетки, обогащенные CD25, затем выделяли с помощью сепаратора autoMACS Pro. Затем получали высокоочищенную популяцию Treg-клеток путем дополнительной сортировки CD4⁺ CD25^{hi} клеток с помощью клеточного сортера Sony SH800. Получаемая в результате популяция Treg-клеток обычно была более чем на 90% чистой согласно экспрессии FOXP3.

Размножение Treg-клеток

Очищенные Treg-клетки высевали в cRPMI в 96-луночных круглодонных планшетах при плотности 25000-50000 клеток на лунку и активировали в присутствии 500 ед./мл rhIL2 и средства для размножения Treg Dynabeads (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями производителя в присутствии или в отсутствие 100 мкМ рапамицина (Thermo Fisher Scientific, США). Затем добавляли соединения согласно настоящему изобретению в конечной концентрации 10 мкМ, и добавляли DMSO в качестве контрольного инертного вещества. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в общей сложности в течение 12-14 дней. Соединение и rhIL2 пополняли каждые 48 ч. в течение всего периода культивирования.

Фенотипический анализ размножившихся Treg-клеток

Клетки собирали и подсчитывали, и кратность размножения рассчитывали как (число извлеченных клеток)/(число клеток, посеянных в планшет). Некоторую долю клеток фиксировали и пермеабелизировали с помощью набора с буфером для окрашивания на Foxp3 eBioscience (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, США) и окрашивали с помощью антитела к Helios, конъюгированного с PE-цианином 7 (клона 22F6). Для определения экспрессии IL2 размножившиеся Treg-клетки дополнительно инкубировали в присутствии коктейля для стимуляции клеток eBioscience с ингибиторами транспорта белков (Thermo Fisher Scientific) в течение 4 часов с последующей фиксацией и окрашиванием с помощью

антитела к IL2, конъюгированного с BV711 (клона MQ1-17H12) (BioLegend, США). Данные о клетках собирали на LSRFortessa (Becton Dickinson, США), и анализ проводили с помощью программного обеспечения FlowJo (TreeStar, США).

Функциональный анализ размножившихся Treg-клеток

Первичные PBMC человека получали из свежеприготовленных лейкоцитарных пленок (BioreclamationIVT) с помощью градиентного центрифугирования в Ficoll Paque Plus согласно рекомендациям производителя. Клетки затем метили с помощью CFSE (N-сукцинимидилового сложного эфира диацетата 5(6)-карбоксихлорофлуоресцеина, Sigma-Aldrich, США) и высевали в трех повторностях в cRPMI в круглодонных 96-луночных планшетах в отдельности или с размножившимися Treg-клетками в соотношении PBMC:Treg 1:2. Затем добавляли соединения согласно настоящему изобретению в конечной концентрации 10 мкМ, и добавляли DMSO в качестве контрольного инертного вещества. Клетки активировали с помощью растворимого антитела к CD3 (клона OKT3) (eBioscience, ThermoFisher Scientific, США) в конечной концентрации 100 нг/мл. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в общей сложности в течение 4-5 дней. По завершении культивирования клетки окрашивали с помощью синего красителя для определения жизнеспособности LIVE/DEAD (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкциям производителя с последующим окрашиванием с помощью антитела к CD4, конъюгированного с BUV737 (клона SK3) (BD Biosciences, США) и антитела к CD8, конъюгированного с BV711 (клона RPA-T8) (BioLegend, США). Данные о клетках собирали на LSRFortessa (Becton Dickinson, США), и анализ проводили с помощью программного обеспечения FlowJo (TreeStar, США). Пролиферацию оценивали в каждой популяции в виде доли клеток, имеющих разбавленный CFSE. Подавление оценивали для каждого условия по сравнению с иммунореактивными клетками, посеянными в планшет в отдельности.

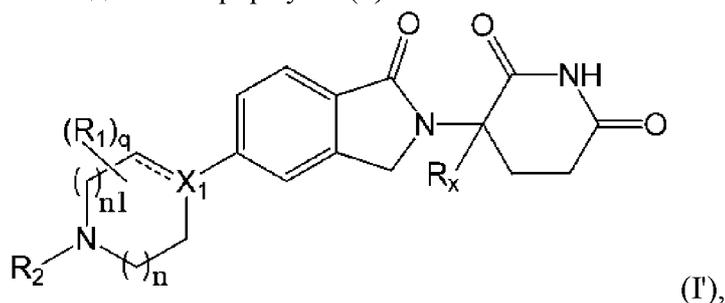
Первичные регуляторные Т-клетки человека размножали *in vitro* в присутствии соединения **I-57** и эквивалентного объема DMSO (контроля) в течение периода 12 дней. Размножившиеся Treg-клетки подсчитывали (**ФИГ. 1**) и анализировали в отношении выработки IL-2 (**ФИГ. 2**) и подавления пролиферации CD4⁺ Т-клеток *in vitro* (**ФИГ. 3**). Репрессируемая выработка IL-2 является характерным признаком стабильности и функционирования клеток из линии дифференцировки Treg. Было обнаружено, что Treg-клетки размножаются на 30% менее интенсивно в присутствии соединения **I-57** (**ФИГ. 1**), и медианное увеличение доли клеток, вырабатывающих IL-2, среди этих клеток было 2,16-кратным у пяти независимых доноров (**ФИГ. 2**). Кроме того, размножившиеся Treg-клетки были в меньшей степени способны репрессировать пролиферацию CD4⁺ Т-клеток *in vitro* у пяти независимых доноров (**ФИГ. 3**). Эти полученные результаты демонстрируют, что соединение **I-57** индуцирует утрату пролиферации, стабильности и подавляющей функции Treg-клеток.

Специалисты в данной области техники определяют или смогут установить, используя только стандартные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных конкретно в данном документе. Предусмотрено, что такие

эквиваленты входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер и таутомер.

где

X_1 представляет собой CR_3 ;

----- необязательно является двойной связью, если X_1 представляет собой CR_3 и R_3 отсутствует;

каждый R_1 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) гидроксиалкил или галоген, или

два R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероциклоалкила, или

два R_1 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S;

R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-C(O)(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арил, $-C(O)O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R_5 , или

R_1 и R_2 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероциклоалкила;

R_3 представляет собой H, или R_3 отсутствует, если ----- является двойной связью;

каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, галогена, -OH, $-NH_2$, CN,

(C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,

(C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного кольца гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и

гетероциклоалкила необязательно замещены одним или несколькими R_7 ;

каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси-группы,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN ,

(C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} , или

два R_5 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} ;

каждый из R_6 и R_6' независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_6-C_{10}) арил;

каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси-группы,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила, $-O(CH_2)_{0-3}$ -5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

(C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси-группы, или

два R_7 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют $=O$), или

два R_7 , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} , или

два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C_5-C_7) циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими

R₁₀;

каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN, или

два R₁₀ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют =(O);

каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₆-C₁₀)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN;

R₁₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₆-C₁₀)арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S;

R_x представляет собой H или D;

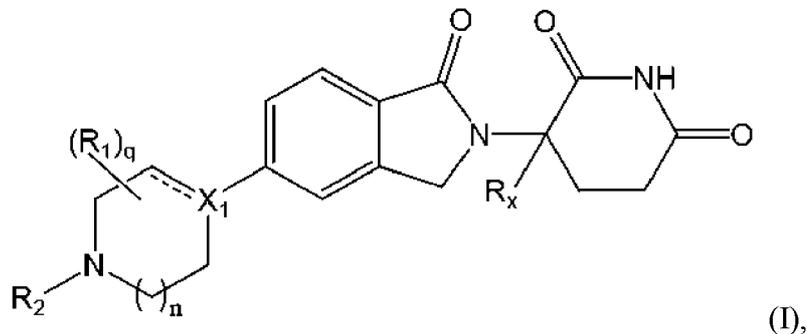
p равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2;

n₁ равно 1 или 2, где n+n₁ ≤ 3; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер и таутомер,

где

X₁ представляет собой CR₃;

----- необязательно является двойной связью, если X₁ представляет собой CR₃ и

R₃ отсутствует;

каждый R₁ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)гидроксиалкил или галоген;

R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R₄; и арил, гетероарил,

циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R₅;

R₃ представляет собой H, или R₃ отсутствует, если ----- является двойной связью;

каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R_{6'}, -NR₆C(O)R_{6'}, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним или несколькими R₇;

каждый R₅ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀, или

два R₅, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀;

каждый из R₆ и R_{6'} независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси-группы, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C₃-C₇)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₆-C₁₀)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀, или

два R₇, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C₅-C₇)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R₁₀;

каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-группы, (C₁-

C_6)галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси-группы, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN;

R_x представляет собой H или D;

n равно 1 или 2; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

3. Соединение согласно п. 1 или п.2, где n равно 1.

4. Соединение согласно п. 1 или п.2, где n равно 2.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где q равно 0, 1 или 2.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X_1 представляет собой СН.

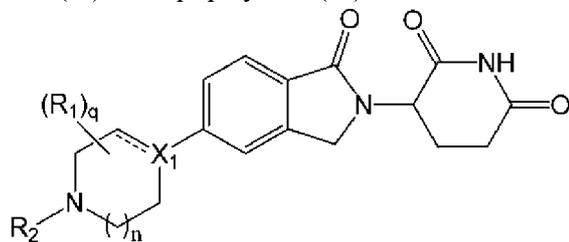
7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_x представляет собой H.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 представляет собой (C_2-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R_5 .

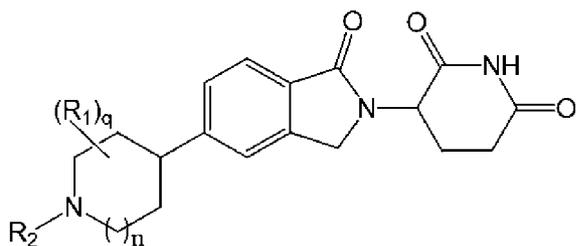
9. Соединение согласно любому из пп. 1-7, где R_2 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

10. Соединение согласно любому из пп. 1-7, где R_2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним-тремя R_4 .

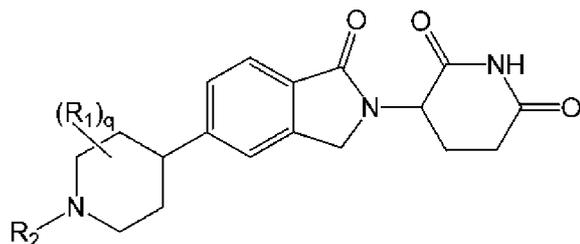
11. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (Ia), формулой (Ib), формулой (Ic) или формулой (Id):



(Ia),

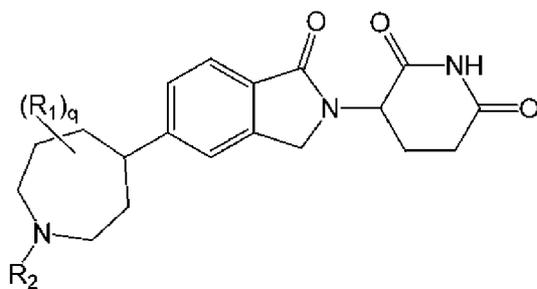


(Ib),



(Ic)

или



(Id).

12. Соединение согласно п. 11, где R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя R₅.

13. Соединение согласно п. 11, где R₂ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

14. Соединение согласно п. 11, где R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним-тремя R₄.

15. Соединение согласно п. 1, выбранное из:

3-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-пропилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(циклобутилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(оксазол-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(тиазол-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(циклопентилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((5-хлортиофен-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(1-оксо-5-(1-фенетилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(2-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(2-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(1-оксо-5-(1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(6-метилпиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3-морфолинопропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(2,6-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3,5-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3,5-дибромбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(2,5-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(2,5-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;
3-(5-(1-(4-(гидроксиметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(3,4-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
3-(5-(1-(4-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-(5-(1-(2-хлор-4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-

ил)метил)бензонитрила;

3-(5-(1-(2,3-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

диона;

2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-

ил)метил)бензонитрила;

3-(5-(1-(4-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

диона;

3-(5-(1-(2,5-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-(5-(1-(3,4-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-(5-(1-(2,4-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-(5-(1-((1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(4-изопропилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

метил-5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-

ил)метил)фуран-2-карбоксилата;

3-(5-(1-(нафталин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-(5-(1-(нафталин-1-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона;

3-(5-(1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(4-(1H-пиррол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(3-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(2-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(4-(фторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(3,4-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиримидин-5-карбонитрила;

3-(5-(1-(4-этилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(2-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((2-метоксипиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(3-фтор-4-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(4-(дифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензамида;

4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензойной кислоты;

3-(5-(1-(3-(дифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензойной кислоты;

3-(1-оксо-5-(1-(4-пропилбензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(1-оксо-5-(1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(2-(дифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-циклобутилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-изобутилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- N-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамида;
- 3-(5-(1-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-(4-(трет-пентил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-(1H-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-циклогексилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-(1-(4-бромбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;а;
- 3-(5-(1-(4-хлор-3-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3-хлор-4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(2,4-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3-метоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(2-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-(2-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3-изопропоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-(4-(тиофен-3-ил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-циклопентилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(2,4-дихлорбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-8-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1Н-пиррол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1-этил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((2-аминопиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((6-амиопиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((5-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(имидазо[1,2-a]пиазин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(пиазоло[1,5-a]пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1,4-диметил-1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(бензо[d]тиазол-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-(пиазоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(имидазо[1,2-a]пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(1-((1-циклобутил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-((4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1Н-индол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1H-индазол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензамида;

3-(5-(1-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-((2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((2-(*трет*-бутил)тиазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-((2-(тиофен-2-ил)тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((2-морфолинопиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-((3-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((6-метил-1H-индол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксилата;

3-(1-оксо-5-(1-((3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(1-((5-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(3,5-дифтор-4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(2-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(4-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-(3,5-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2S)-1-бензил-2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-((2R)-1-бензил-2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-бензил-2-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(азепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((R)-азепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((S)-азепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- метил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетата;
- 3-(1-оксо-5-(1-фенилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(2,6-диметилбензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-((5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- этил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетата;
- трет*-бутил-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетата;
- 2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты;
- 3-(1-оксо-5-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-фенилацетамида;
- 3-(5-(1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- трет*-бутил-4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)бензоата;
- 3-(5-(1-бензил-3,3-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-бензил-3-метилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-(1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((S)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-бензил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-бензил-2-оксопиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((1-бензил-1H-табразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-((3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(4-гидрокси-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 2-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетонитрила;
- 3-(5-(1-((7-гидрокси-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(2-фтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3,4-дигидропиридино[3,2-d]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(1-(хинолин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диола;

6-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиколинонитрила;

2-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенокси)ацетонитрила;

3-(5-(1-((1H-индазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-((7-метил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

бензил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

3-(1-оксо-5-(1-(2-фенилацетил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(1-оксо-5-(1-((2,2-терифтор-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-(4-(5-метилбензо[d]тиазол-2-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-(изохинолин-1-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-(4-(4-метоксипиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-(4-(изопропилтио)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(1-оксо-5-(1-((S)-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

2-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты;

3-(5-(1-((7-фторхинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-((2-амино-4-(трифторметил)тиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид;

3-(5-(1-(3-(морфолиносульфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N, N-диметилбензолсульфонамида;

3-(1-оксо-5-(1-(тиазол-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

дио́на;

3-(1-оксо-5-(1-(хиноксалин-6-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-(4-(*трет*-бутил)бензолил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-(4-((4-фторбензил)окси)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-(изоксазол-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(1-оксо-5-(1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-(4-(метоксиметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-((S)-2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(1-оксо-5-(1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-((5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-(4-((дифторметил)сульфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(1-оксо-5-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

метил-2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол-4-карбоксилата;

3-(1-оксо-5-(1-(4-(пиридин-2-илметокси)бензил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(1-оксо-5-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-бензилпирролидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

(R)-3-(5-((R)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

(S)-3-(5-((S)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(1-метил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 (R)-3-(5-((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(октагидроиндолизин-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 (R)-3-(5-((S)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-((R)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-ацетил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-метилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 (S)-3-(5-((R)-1-бензилазепан-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 (S)-3-(5-((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(1-оксо-5-(1-((1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-(4-этоксibenзил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(1-оксо-5-(1-((1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-((1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-(изотиазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-((1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(5-(1-((5-изопропоксипиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(1-оксо-5-(1-((1-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 3-(1-оксо-5-(1-((1-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
 5-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиколинонитрила;

3-(5-(1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((1-этил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

транс-3-(1-оксо-5-(1-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

цис-3-(1-оксо-5-(1-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

транс-3-(5-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера и таутомера.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16 или п. 17 для применения в лечении заболевания или расстройства, на которые влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

19. Способ деградации IKZF2, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

20. Способ лечения заболевания или расстройства, на которое влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, включающий стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

21. Способ модуляции уровней содержания белка IKZF2, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

22. Способ уменьшения пролиферации клетки, причем способ включает в себя приведение клетки в контакт с соединением согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством, стереоизомером или таутомером и уменьшение содержания белка IKZF2.

23. Способ лечения онкологического заболевания, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или

таутомера.

24. Способ по п. 23, где онкологическое заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST).

25. Способ по п. 23, где онкологическое заболевание представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

26. Способ уменьшения содержания белка IKZF2, включающий в себя стадию введения нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ по любому из пп. 19-26, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или вливания.

28. Соединение согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

29. Применение соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

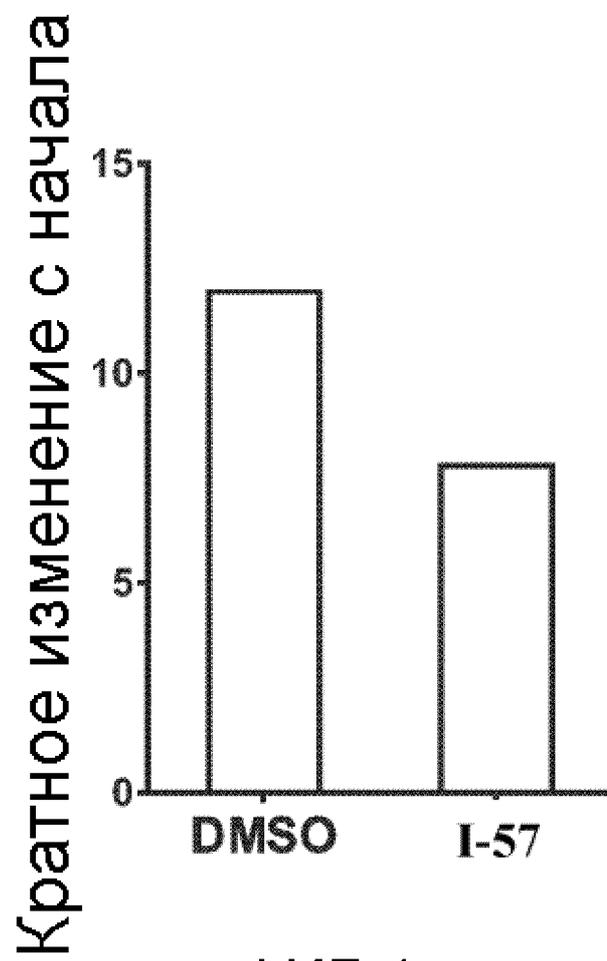
30. Соединение согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, на которое влияет уменьшение содержания белка IKZF2.

31. Соединение по п. 30, где заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST).

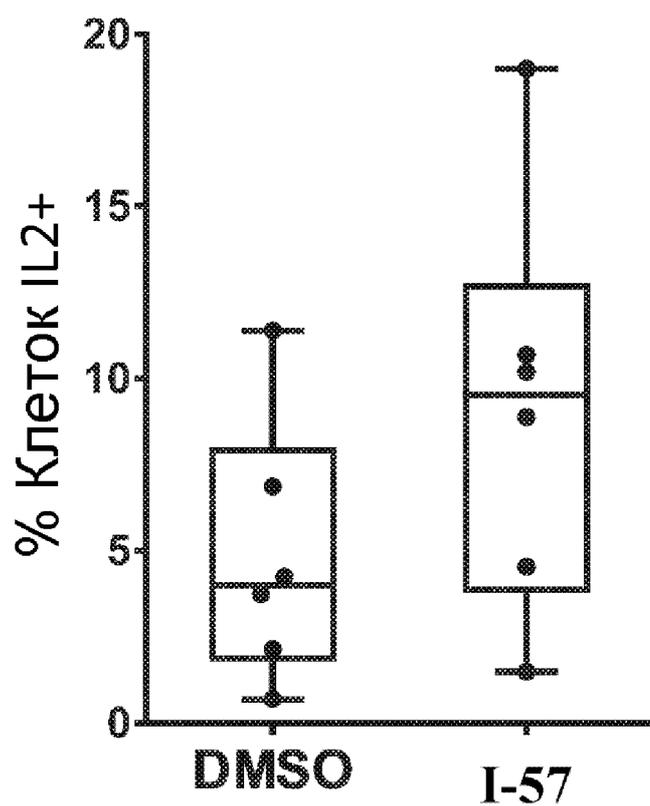
32. Применение соединения согласно любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением содержания белка IKZF2.

33. Применение по п. 32, где заболевание или расстройство выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST).

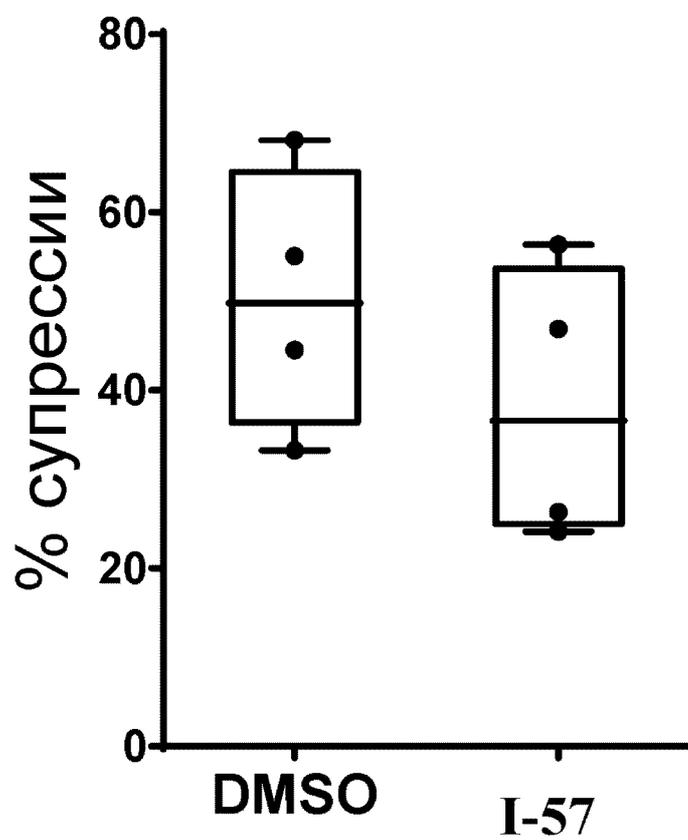
По доверенности



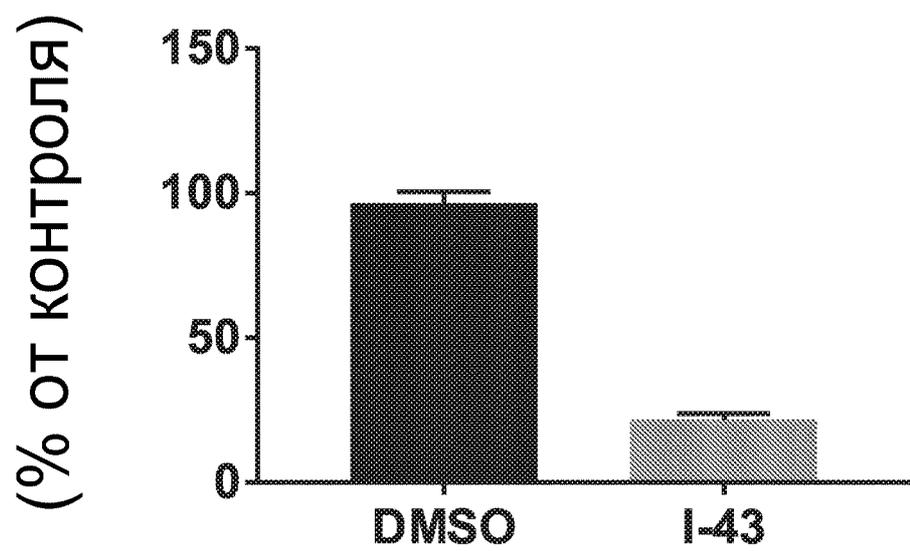
ФИГ. 1



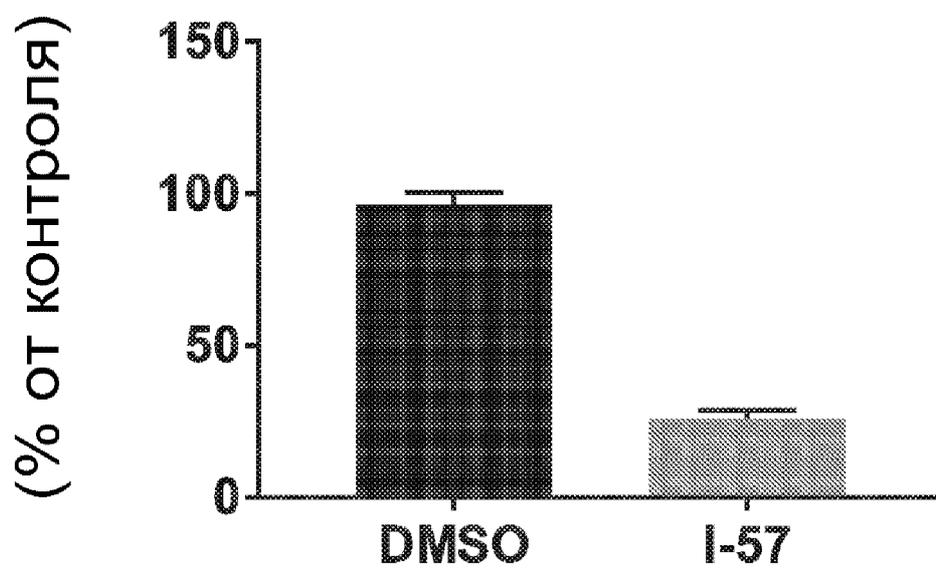
ФИГ. 2



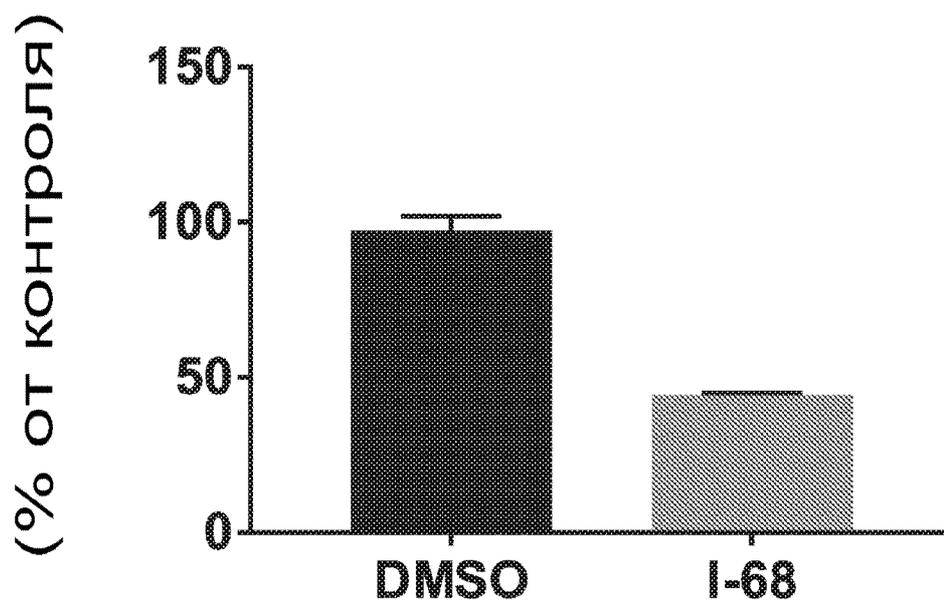
ФИГ. 3



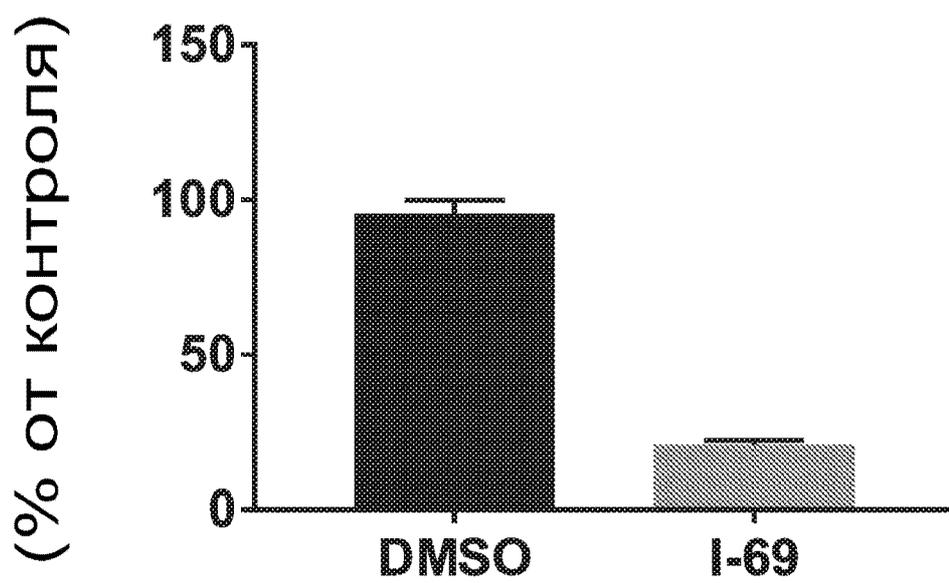
ФИГ. 4



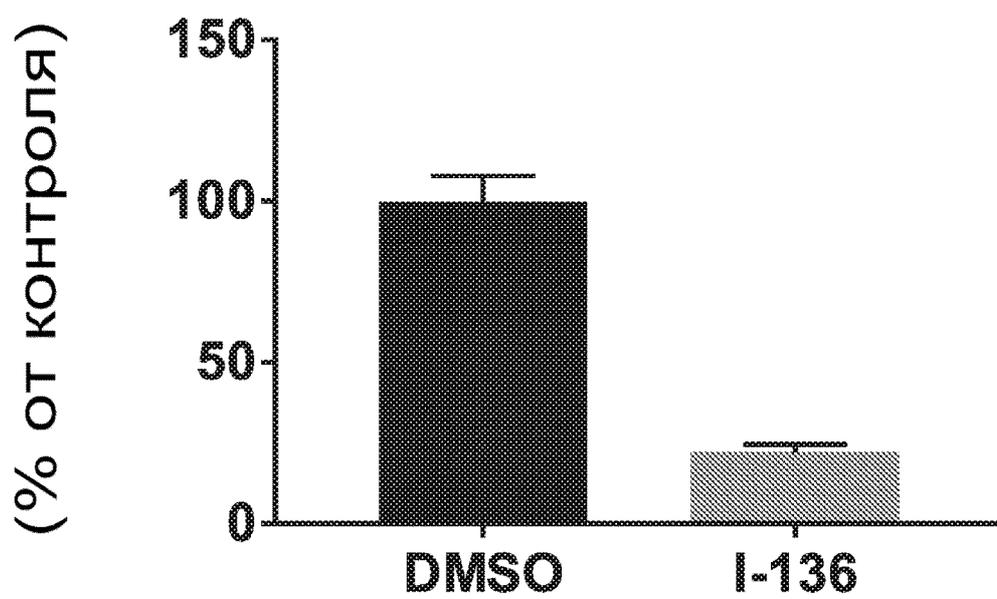
ФИГ. 5



ФИГ. 6

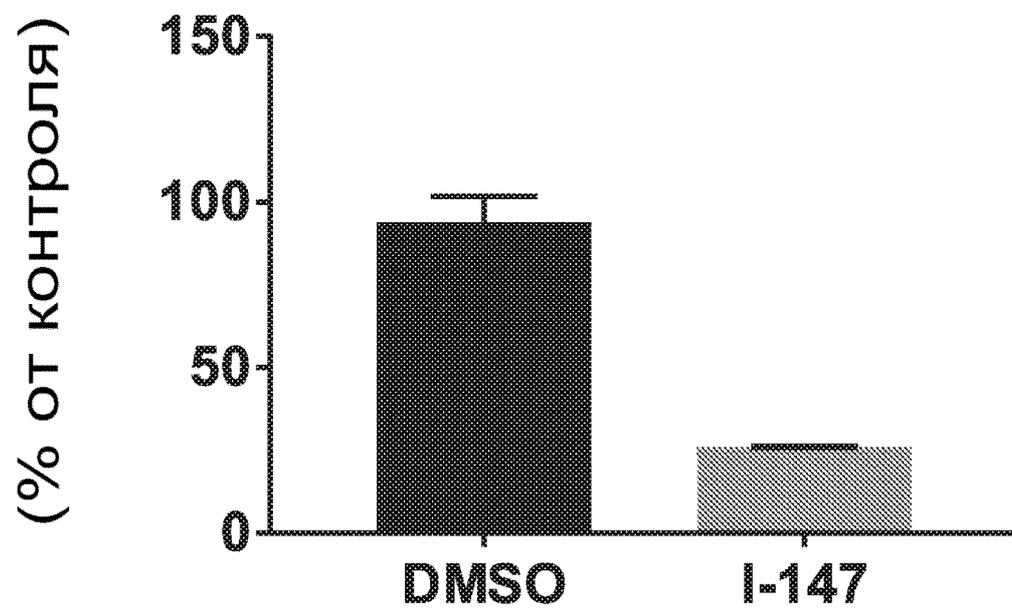


ФИГ. 7

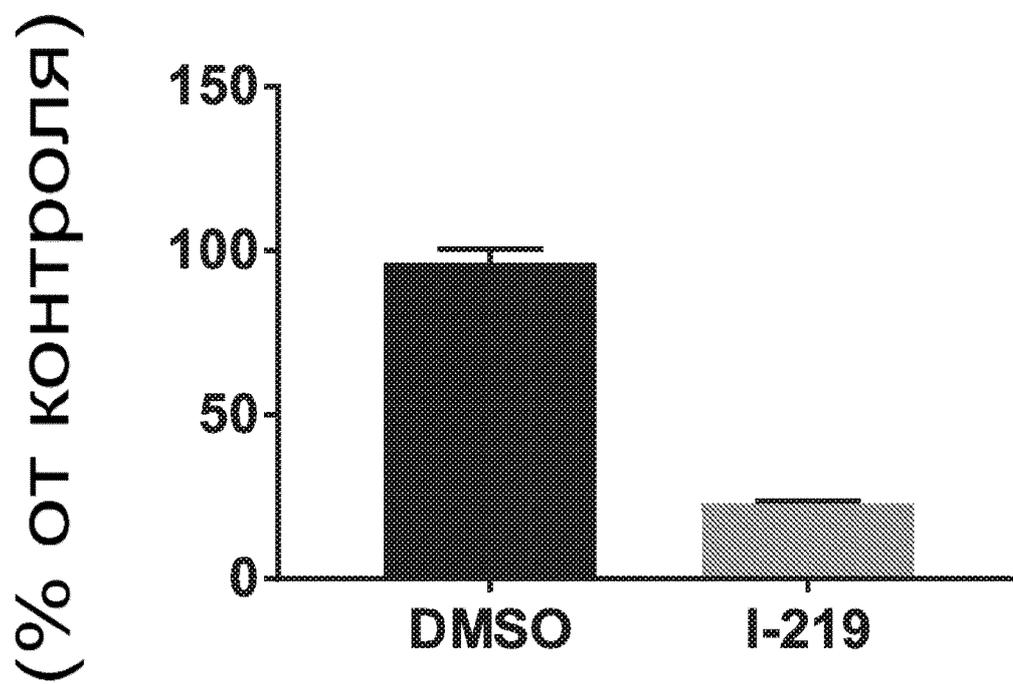


ФИГ. 8

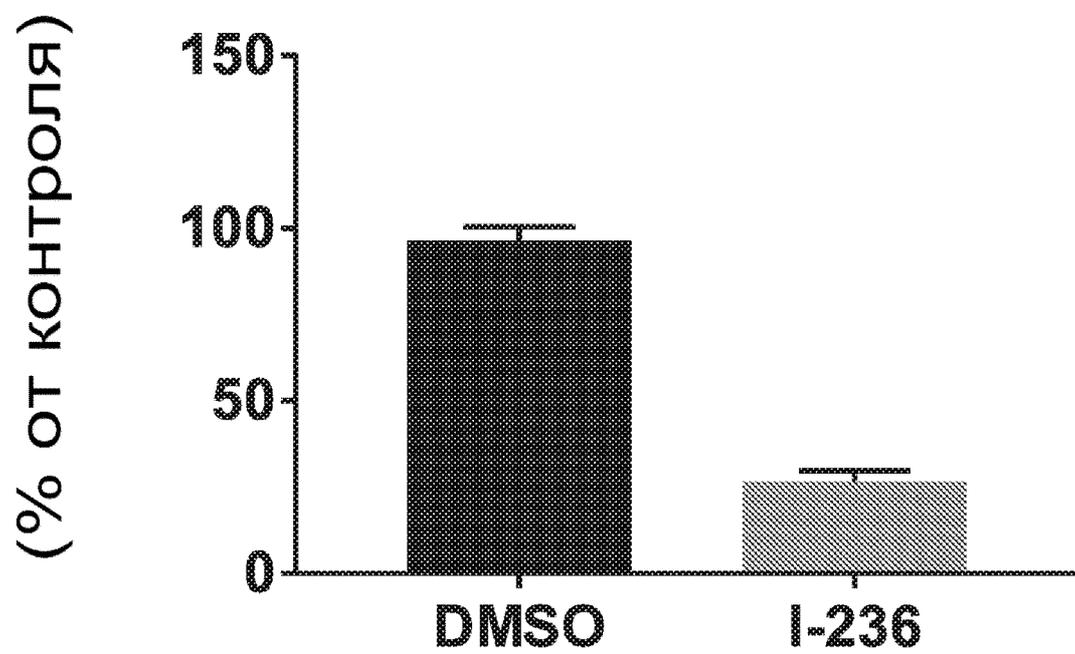
9/11



ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11