

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190213 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.15(22) Дата подачи заявки
2019.07.08(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

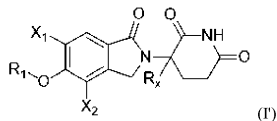
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(5-ГИДРОКСИ-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С БЕЛКОМ С "ЦИНКОВЫМИ ПАЛЬЦАМИ" 2 (IKZF2) СЕМЕЙСТВА IKAROS

(31) 62/695,920; 62/835,543
(32) 2018.07.10; 2019.04.18
(33) US
(86) PCT/IB2019/055804
(87) WO 2020/012334 2020.01.16
(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Эдкок Клэр, Бонацци Симоне,
Черниенко Артем, Лам Филип,
Линкенс Кэтрин Тэйлор, Малик
Хаснейн Ахмед, Томсен Ноэль Мари-
Франс, Виссер Майкл Скотт (US)

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

(57) В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I')



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где R_x , X_1 , X_2 и R_1 являются такими, как определено в данном документе, и его применение в лечении заболеваний, связанных с белком с "цинковыми пальцами" 2 семейства IKAROS (IKZF2).

202190213

A1

A1

202190213

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566013EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(5-ГИДРОКСИ-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С БЕЛКОМ С "ЦИНКОВЫМИ ПАЛЬЦАМИ" 2 (IKZF2) СЕМЕЙСТВА IKAROS РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет предварительных заявок на патент США №№ 62/695920, поданной 10 июля 2018 г., и 62/835543, поданной 18 апреля 2019 г., полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям на основе 3-(5-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и композициям на их основе и их применению в лечении заболеваний или нарушений, связанных с белком с "цинковыми пальцами" 2 семейства IKAROS (IKZF2) или при которых снижение уровней содержания белка IKZF2 или IKZF4 может обеспечивать уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Белок с "цинковыми пальцами" 2 семейства IKAROS (IKZF2) (также называемый Helios) является одним из пяти членов семейства факторов транскрипции Ikaros, обнаруживаемых у млекопитающих. IKZF2 содержит четыре домена с "цинковыми пальцами" возле N-конца, которые участвуют в связывании ДНК, и два домена с "цинковыми пальцами" на С-конце, которые участвуют в димеризации белка. IKZF2 приблизительно на 50% идентичен членам семейства IKAROS - Ikaros (IKZF1), Aiolos (IKZF3) и Eos (IKZF4) с самой высокой гомологией в областях "цинкового пальца" (идентичность 80%+). Эти четыре фактора транскрипции семейства Ikaros связываются с одним и тем же консенсусным сайтом ДНК и могут гетеродимеризоваться друг с другом при совместной экспрессии в клетках. Пятый белок семейства Ikaros - Pegasus (IKZF5) - только на 25% идентичен IKZF2, связывает другой сайт ДНК, в отличие от других членов семейства IKAROS, и не может легко гетеродимеризоваться с другими белками семейства IKAROS. IKZF2, IKZF1 и IKZF3 экспрессируются в основном в гематопоэтических клетках, тогда как IKZF4 и IKZF5 экспрессируются в широком разнообразии тканей. (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). IKZF2 экспрессируются на высоком уровне на уровне mRNA и белка в популяциях регуляторных Т-клеток. Было показано, что нокдаун IKZF2 с помощью siRNA 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 мышинных 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 Т-эффекторные цитокины и принимают на себя Т-эффекторные функции. У мышей-мутантов, нокаутированных по IKZF2, развивается аутоиммунное заболевание в возрасте 6-8 месяцев с повышенным числом активированных CD4 и CD8 Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток и В-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 Т-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 во всем организме 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 Т-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 Т-клетки стали приобретать свойства эффекторных Т-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 сверхэкспрессия 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 видах Т-клеточного лейкоза у взрослых и при остром лимфобластном лейкозе 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 Т-эффекторных клеток, что приводит к чрезмерной токсичности и ограничению терапевтической пользы. Не более 3/4 пациентов, получавших комбинацию антител к PD1 и антител к CTLA4, сообщили о побочных эффектах 3 степени или выше (Национальный

институт рака, Отдел лечения и диагностики рака, Общая терминология для побочных эффектов (СТСАЕ),

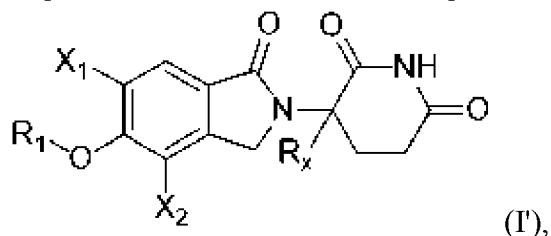
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Таким образом, существует острая необходимость в создании соединений, которые нацелены на Treg в опухолях и не вызывают системную активацию Т-эффекторных клеток.

IKZF2-специфичное средство разрушения 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 по настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для лечения видов рака и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства разрушения IKZF2, предпочтительно, они характеризуются такой активностью при уровне содержания 50 мкМ или ниже, и более предпочтительно они характеризуются такой активностью при уровне содержания 10 мкМ или ниже. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью как средство разрушения в отношении IKZF2, причем эта активность является селективной относительно одного или нескольких из IKZF1, IKZF3, IKZF4 и/или IKZF5. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью как средство разрушения как в отношении IKZF2, так и IKZF4. Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения рака и других заболеваний, при которых такая активность средства разрушения обеспечивает преимущества для пациента. Например, безотносительно к какой-либо теории, авторы настоящего изобретения полагают, что уменьшение уровней содержания IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены новые средства разрушения IKZF2, пригодные для лечения рака и других заболеваний.

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I):

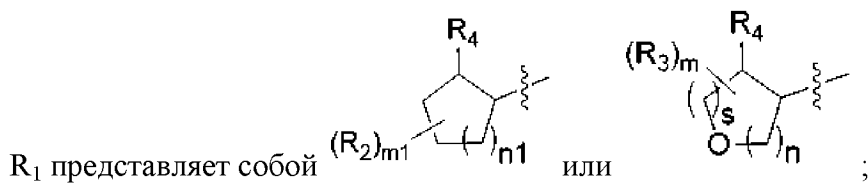


где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил,

(C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил, галоген, -CN, -OH или -NH₂;

R_x представляет собой H или D;



каждый R₂ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил,

(C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -CN, -ОН или -NH₂; или

два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R₂, когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -ОН или -NH₂;

R_4 представляет собой $-OR_5$ или $-NR_6R_6'$;

R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R₆ и R₆' независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₂-C₆)гидроксиалкил,

(C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R₇, и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R₁₂; или

R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 ; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $(C_1-$

C_6)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R_7 представляет собой (C_3 - C_7)циклоалкил, 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6 - C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R_9 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкил, (C_1 - C_6)галогеналкокси, -CN, -OH, -NR₁₃R₁₄, -NH₂, -O(C_3 - C_7)циклоалкил, -O-4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, -O(C_6 - C_{10})арил или -O-5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя R_{10} , и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{11} ; или

два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4 - C_7)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} ; или два R_8 , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6 - C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R_8 вместе с тем же атомом, к которому они присоединены, образуют =O);

каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)галогеналкил, (C_1 - C_6)алкокси,

(C_1 - C_6)галогеналкокси, галоген, (C_3 - C_6)циклоалкил, -OH, -CN, -NH₂ или -NR₁₃R₁₄; или

два R_9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4 - C_7)циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂; или два R_9 , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6 - C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R_{10} независимо в каждом случае выбран из (C_3 - C_7)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6 - C_{10})арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R_{11} независимо в каждом случае выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила,

(C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкокси, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R_{12} независимо в каждом случае представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)галогеналкил, (C_1 - C_6)алкокси,

(C_1 - C_6)галогеналкокси, галоген, -OH, -CN или -NH₂;

два R_{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4 - C_7)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R_{13} и R_{14} независимо выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_3 - C_7)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6 - C_{10})арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

два R_{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4 - C_7)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

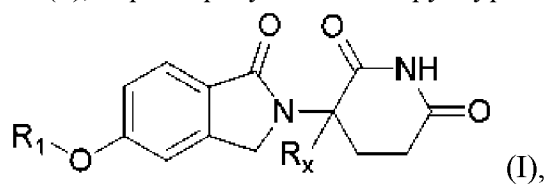
каждый из m и $m1$ независимо равняется 0, 1 или 2;

$n1$ равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где $s+n \leq 4$;

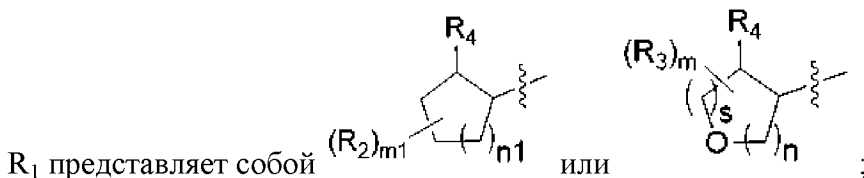
или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам и таутомерам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I'), характеризующихся структурой формулы (I):



где

R_x представляет собой H или D;



каждый R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкил,

(C_1 - C_6)галогеналкокси, галоген, -CN, -OH или -NH₂; или

два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$ или $-NH_2$;

R_4 представляет собой $-OR_5$ или $-NR_6R_6$;

R_5 представляет собой H , (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S ;

каждый из R_6 и R_6 независимо представляет собой H , (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или

R_6 и R_6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O , N и S , и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 ; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O , N и S , и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$;

каждый R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R_9 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-CN$, $-OH$ или $-NH_2$, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_3-C_7) циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S ; или

два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O , N и S ;

каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, $-OH$, $-CN$ или $-NH_2$; или

два R_9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из

O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый из m и m1 независимо равняется 0, 1 или 2;

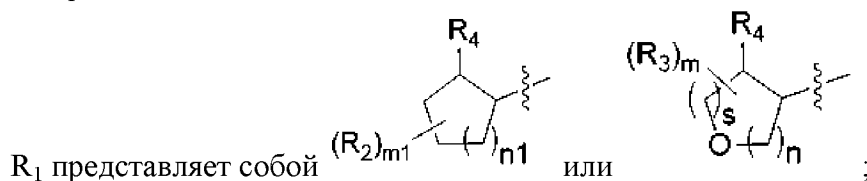
n1 равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где s+n ≤ 4;

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I') или формулы (I''), или формулы (I), где

R_x представляет собой H или D;



каждый R₂ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил,

(C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -CN, -OH или -NH₂; или

два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R₂, когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -OH или -NH₂;

R₄ представляет собой -OR₅ или -NR₆R_{6'};

R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R₆ и R_{6'} независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил,

содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или

R_6 и R_6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 ; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R_9 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, -CN, -OH или -NH₂; или

два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, -OH, -CN или -NH₂; или

два R_9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый из m и $m1$ независимо равняется 0, 1 или 2;

$n1$ равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где $s+n \leq 4$;

или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их 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 настоящего изобретения атомы водорода изотопно обогащены дейтерием (D), и в особенно предпочтительном аспекте настоящего 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 формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, где уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2. 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество, для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, где уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу разрушения IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу модулирования уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом,

соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

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

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

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

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. В одном варианте осуществления рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В еще одном варианте осуществления рак выбран 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 рак 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически

эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение 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 на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его

стереоизомера или таутомера, где рак 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте

осуществления заболевания или нарушение выбраны 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного

лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с

микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 рака, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, при этом рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак выбран 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении рака, при этом рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак выбран 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, при этом рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак выбран 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 нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте

осуществления заболевания или нарушение выбраны 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания IKZF2, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте

осуществления заболевания или нарушение выбраны 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, при этом заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте

осуществления заболевания или нарушение выбраны 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 нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, где заболевание или нарушение представляют собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, где заболевание или нарушение представляют собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, где заболевание или нарушение представляют 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или нарушение представляют 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или нарушение представляют 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание

или нарушение представляют 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или нарушение представляют 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или нарушение представляют 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2, где заболевание или нарушение представляют собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, где рак 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 приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении рака, иммунный ответ на который недостаточен, или рака с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, иммунный ответ на который недостаточен, или рака с иммуногенными свойствами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка

IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата,

пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2,

причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2

заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

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

формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, для применения в лечении заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения

путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

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

формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру в лечении заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения путем модулирования уровней содержания белка IKZF2, причем модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения путем снижения уровней содержания белка IKZF2, причем снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения.

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 на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения

формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с модулированием уровней содержания белка IKZF2.

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

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, введение соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или инфузии.

В настоящем изобретении предусмотрены средства разрушения IKZF2, которые являются терапевтическими средствами в лечении таких заболеваний, как рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, и для лечения связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, которое можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, выбрано из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли парашитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака, саркомы Юинга, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны 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 связанные с IKZF2 заболевание или нарушение представляют собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

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

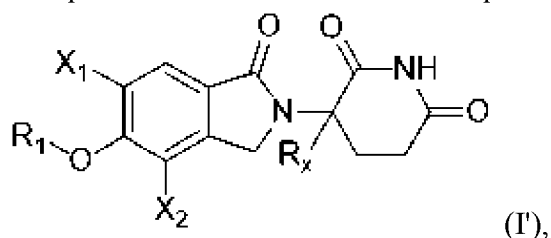
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, способным модулировать уровни содержания белка IKZF2. В настоящем изобретении раскрыты способы лечения, предупреждения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, на которые влияет IKZF2, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. Способы по настоящему изобретению можно использовать в лечении различных связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений путем модулирования уровней содержания белка IKZF2. Модулирование уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения обеспечивает новый подход к лечению, предупреждению или уменьшению тяжести заболеваний, включая без ограничения рак и метастазирование, и других связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений.

В одном аспекте соединения по настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для лечения видов рака и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью в отношении разрушения IKZF2, предпочтительно она характеризуются такой активностью на уровне 50 мкМ или меньше и более предпочтительно характеризуются такой активностью на уровне 10 мкМ или меньше. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью как средство разрушения в отношении IKZF2, причем эта активность является селективной относительно одного или нескольких из IKZF1, IKZF3, IKZF4 и/или IKZF5. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью как средство разрушения как в отношении IKZF2, так и IKZF4. Соединения по настоящему изобретению имеют пригодность в лечении рака и других заболеваний, при которых такая активность в отношении разрушения обеспечивает преимущества для пациента. Например, безотносительно к какой-либо теории, авторы настоящего изобретения полагают, что уменьшение уровней содержания IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены новые средства разрушения IKZF2, пригодные для лечения

рака и других заболеваний.

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



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры, где R_x , X_1 , X_2 и R_1 описаны в данном документе.

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 данном документе, 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 специалисту средней квалификации 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 техники на основании раскрытия и контекста. Тем не менее, в последующем описании и прилагаемой 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 алкиларил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арилалкил-. Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим 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) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). 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 в данном документе 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, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкоксигруппу, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкоксигруппу, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -ОН, -OP(O)(ОН)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, -S(O)₂(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Как используется в данном документе, "необязательно замещенный" также означает замещенный или незамещенный, значение которых 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 конкретно не указано иное, "арил" означает циклическую ароматическую углеводородную группу, содержащую 1-3 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если она содержит два ароматических кольца (бициклическая группа и т. д.), то ароматические кольца арильной группы 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 без ограничения -H, -галоген, -CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -ОН, -OP(O)(ОН)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, -NH₂, -NH((C₁-

C_6 алкил), $-N((C_1-C_6)\text{алкил})_2$, $-S(O)_2-(C_1-C_6)\text{алкил}$, $-S(O)NH(C_1-C_6)\text{алкил}$ и $S(O)N((C_1-C_6)\text{алкил})_2$. Заместители сами необязательно замещены. 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 без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

Если конкретно 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. Как используется в данном документе, гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения 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, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в данном документе, содержат ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил,

дигидробензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

Галоген или "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод.

"Алкил" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкоксигруппа" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, содержащий концевой "О" в цепи, например -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, бутокси-, трет-бутокси- или пентоксигруппы.

"Алкенил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь в алкенильной группе может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, *n*-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа 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. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, бутинил, *n*-изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

"Циклоалкил" или "карбоциклил" означает моноциклическое или полициклическое насыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. (C₃-C₈)циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа 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), и при этом в нем нет делокализованных π электронов (ароматичность), общих для атомов углерода или гетероатомов в кольце. Кольцевая структура гетероциклоалкила может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклильных колец включают без ограничения оксетанил, азетадини, 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.

"Галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

"Галогеналкоксигруппа" означает алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкоксигрупп включают без ограничения трифторметокси-, дифторметокси-, пентафторэтоксид-, трихлорметоксигруппы и т. д.

"Цианогруппа" означает заместитель, содержащий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например, $C\equiv N$.

"Амино" означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота (например $-NH_2$).

"Гидроксиалкил" означает алкильную группу, замещенную одной или несколькими группами $-OH$. Примеры гидроксиалкильных групп включают $HO-CH_2-$, $HO-CH_2CH_2-$ и $CH_2-CH(OH)-$.

"Спирициклоалкил" 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. Спирициклоалкил (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 в по меньшей мере одном из колец). Одно или оба кольца в спирогетероцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или гетероароматического кольца.

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

"Пролекарство" или "производное пролекарства" означают ковалентно связанное производное или носитель исходного соединения или активного лекарственного вещества, которое претерпевает по меньшей мере некоторое биопревращение перед тем, как проявлять свой(свой) фармакологический(фармакологические) эффект(эффекты). Как правило, такие пролекарства имеют метаболически отщепляемые группы и быстро

превращаются *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 способов, известных в данной области, таких как способы, описанные в *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, особенно глава 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 том 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.

Как используется в данном документе, "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению, которое с медицинской точки зрения является подходящим для использования для контакта с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п., соразмерно с разумным соотношением польза/риск, и при этом 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 по настоящему изобретению 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 по настоящему изобретению, которая с медицинской точки зрения является подходящей для использования для контакта с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п. соразмерно с разумным соотношением польза/риск, 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 по настоящему изобретению являются пригодными как в форме свободного основания, так и в форме соли, на практике использование формы соли равнозначно применению формы основания. Перечни подходящих солей можно найти, например, в публикации S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

"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 хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., и органическими кислотами, такими 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 катиона металла, такого 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, соединений четвертичного аммония, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как метиламин, диметиламин,

триметиламин, этиламин, диэтиламин, ТЕА, 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, полиаминные 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 (I) и растворителем, например, водой, этанолом или уксусной кислотой. Это физическое взаимодействие может включать различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В определенных случаях 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 настоящего 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(молекулы) растворителя представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, обсуждаемые ниже, включают их свободное основание или кислоту, их соли, сольваты и пролекарства на их основе 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 для вхождения 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.

"Стереоизомер" или "оптический изомер" означает стабильный изомер, который содержит 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 плоскость плоскополяризованного света. Поскольку в соединениях по настоящему изобретению существуют асимметрические центры и другая химическая структура, что может привести

к стереоизомерии, то в настоящем изобретении рассматриваются стереоизомеры и их смеси. Соединения по настоящему изобретению и их соли содержат асимметрические 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 выделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографические методы, использование хиральных разделяющих средств или непосредственное 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 техники.

"Энантиомеры" означают пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга.

"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 по настоящему изобретению могут присутствовать двойные (олефиновые) углерод-углеродные связи, двойные связи C=N, циклические структуры и тому подобное, в настоящем 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 E- или Z-системы, 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 E- и Z-изомерии 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 по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной таутомерной форме. Как упомянуто выше, соединения по настоящему изобретению 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 техники поймет, что один энантиомер может быть более активным или может проявлять благоприятный эффект 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 по настоящему изобретению на основании данного раскрытия и знаний из 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. патенты 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 необходимым энантиомерным избытком (ее) или энантиомерной чистоты осуществляют одним или несколькими из

множества способов (а) разделения или отделения энантиомеров или (b) 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 разделение 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, GC, HPLC, CE 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 конкретно не указана в названии или структуре соединения.

D. Фармацевтическое введение и термины и понятия лечения

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или примат, отличный от человека, такой как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще одних вариантах осуществления субъектом является человек.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при использовании в сочетании с соединением означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) обеспечивает лечение или предупреждение конкретного заболевания, состояния или нарушения, (ii) ослабляет, уменьшает тяжесть или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения или (iii) предупреждает или задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в данном документе.

Термины "фармацевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означают количество соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для обеспечения лечения заболеваний, состояний или нарушений, при которых полезно использование соединений. Такое количество будет достаточно, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ ткани, системы или пациента, который ожидает исследователь или врач. Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет

варьироваться в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергаемого лечению, и его тяжесть, лекарства, используемые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению или одновременно с ними, а также возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента. Такое терапевтически эффективное количество обычно может быть определено специалистом средней квалификации в данной области с учетом его/ее собственных знаний, предшествующего уровня техники и данного раскрытия.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

"Носитель" охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, 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 данный 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.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любых заболевания или нарушения относится к облегчению или уменьшению 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.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "предупреждающий" или "предупреждение" любых 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 заболевание, состояние или болезнь, если не указано иное.

"Прием", "вводить" или "введение" означает либо непосредственное введение раскрываемого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого 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 раскрытое соединение.

"Соединения по настоящему изобретению", "соединения формулы (I') или формулы (I)", "соединения согласно настоящему изобретению" и эквивалентные выражения (если конкретно не указано иное) относятся к соединениям формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir), (Is) и (It), описанным в данном документе, включая их таутомеры, пролекарства на их основе, их 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 изобретения сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. В общем и предпочтительно, соединения по настоящему изобретению и формулы, обозначающие соединения по настоящему изобретению, 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 соединения, 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 составление в эффективное терапевтическое или диагностическое средство. Например, соединение, которое будет иметь "свободную валентность" или представляет собой карбанион, не является соединением, рассматриваемым в настоящем изобретении.

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

Выход каждой из реакций, описанных в данном документе, выражен в процентах от теоретического выхода. "Рак" означает любой рак, вызванный пролиферацией злокачественных опухолевых клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, виды лейкоза, лимфомы и т. п. Например, виды рака включают без ограничения мезотелиому, виды лейкоза и лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, ассоциированные с человеческим Т-клеточным лимфотрофическим вирусом (HTLV), такие как Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых (ATLL), В-клеточную лимфому, виды острого нелимфоцитарного лейкоза, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, лимфомы и множественную миелому, неходжкинскую лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML) 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 виды рака головы и шеи (например, рак ротовой полости, гортани, носоглотки, пищевода), рак мочеполовой системы (например, предстательной железы, мочевого пузыря, почки, матки, яичника, яичек), рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак молочной железы (трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), 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 с помощью рассматриваемых соединений, включают без ограничения рак скелетной или гладкой мышц, рак желудка, рак тонкой кишки, карцинома прямой кишки, рак слюнной железы, рак эндометрия, рак надпочечника, рак анального канала, рак прямой кишки, рак парашитовидной железы и рак гипофиза.

Дополнительные виды рака в предупреждении, лечении и изучении которых могут быть пригодны описанные в данном документе соединения, представляют собой, например, карциному толстой кишки, семейную аденоматозную полипозную карциному и наследственный неполипозный колоректальный рак или меланому. Кроме того, виды рака включают без ограничения лабиальную карциному, карциному гортани, карциному подглоточника, карциному языка, карциному слюнной железы, карциному желудка, аденокарциному, рак щитовидной железы (медуллярную и папиллярную карциному щитовидной железы), карциному почки, карциному перенхимы почки, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, хориокарциному, карциному яичка, карциному мочевых путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроциты, менингиома, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, множественную

миелому, базалиому, тератому, ретинобластоме, меланоме хориоидеи, семиноме, рабдомиосаркому, краниофарингеоме, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга, плазмочитоме, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), меланоме, трижды негативный рак молочной железы (TNBC), рак носоглотки (NPC), колоректальный рак с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимоме, карциноид, острый миелогенный лейкоз и стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST).

Термин "одновременно" или "одновременный" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств одним и тем же путем и в одно и то же время.

Термин "по отдельности" или "отдельный" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств разными путями и в приблизительно одно и то же время.

Подразумевается, что терапевтическое введение "в течение определенного периода времени" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств одним и тем же или разными путями и в разное время. В некоторых вариантах осуществления введение соединения или одного или нескольких других средств осуществляют до начала введения другого. Таким образом, можно вводить один из активных ингредиентов (т. е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или одно или несколько вторых средств) в течение нескольких месяцев до введения другого активного ингредиента или ингредиентов. В данном случае одновременное введение не происходит. Другой тип терапевтического введения в течение определенного периода времени заключается в введении в течение определенного периода времени двух или более активных ингредиентов комбинации с применением разных частот введения для каждого из активных ингредиентов, посредством чего в определенные моменты времени имеет место одновременное введение всех активных ингредиентов, тогда как в другие моменты времени может быть введена только часть активных ингредиентов комбинации (например, для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств терапевтическое введение в течение определенного

периода времени может быть таким, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер вводят один раз в день и одно или несколько других средств вводят один раз каждые четыре недели).

Соединения можно вводить одновременно (в виде одного препарата или отдельных препаратов), последовательно, по отдельности или в течение определенного периода времени с другим лекарственным средством терапии или способом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

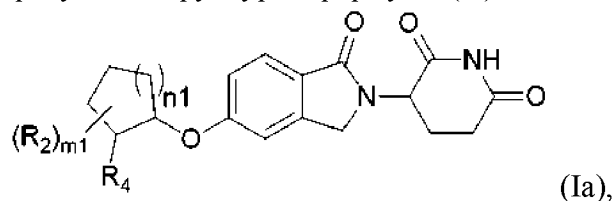
"Связанные с IKZF2 заболевание или нарушение" означает любые заболевание или нарушение, на которые непосредственно или косвенно влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2.

"Связанные с IKZF4 заболевание или нарушение" означает любые заболевание или нарушение, на которые непосредственно или косвенно влияет модулирование уровней содержания белка IKZF4.

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

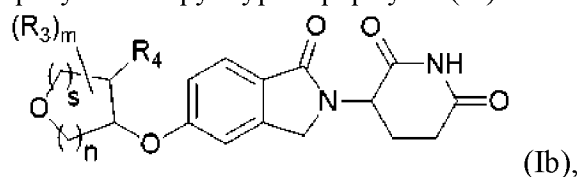
Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, способным модулировать уровни содержания белка IKZF2, которые являются пригодными для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с модулированием уровней содержания белка IKZF2. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, которые являются пригодными для уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ia):



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

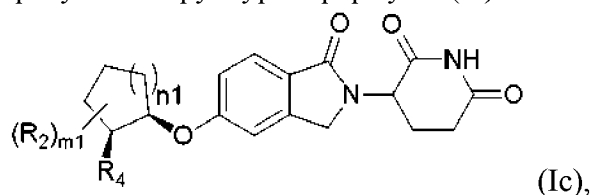
В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ib):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их

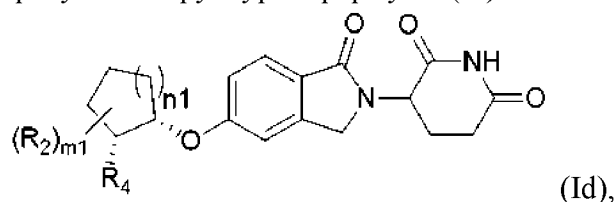
основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ic):



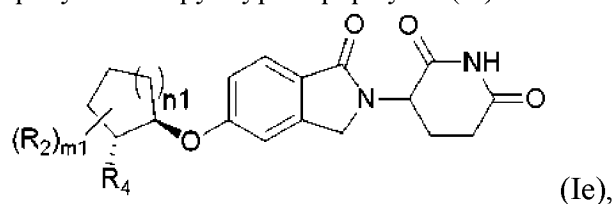
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Id):



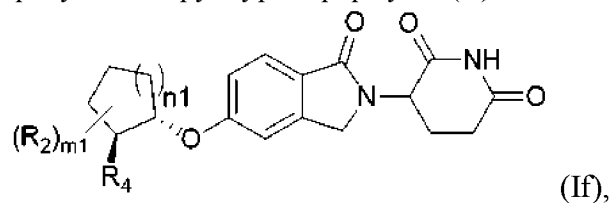
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ie):



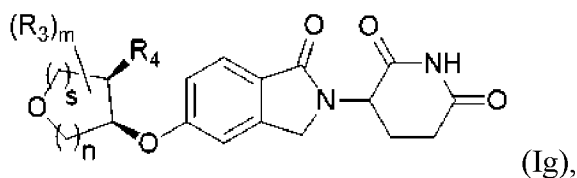
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (If):



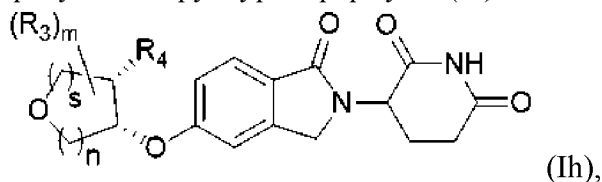
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ig):



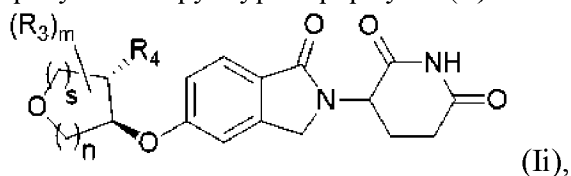
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ih):



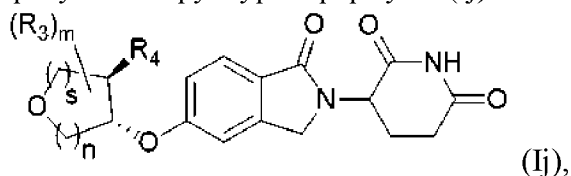
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ii):



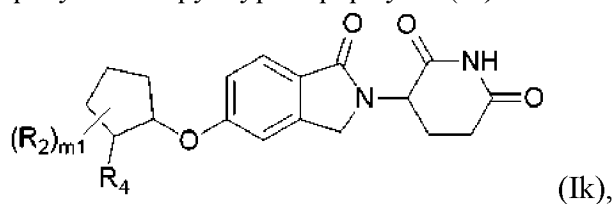
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ij):



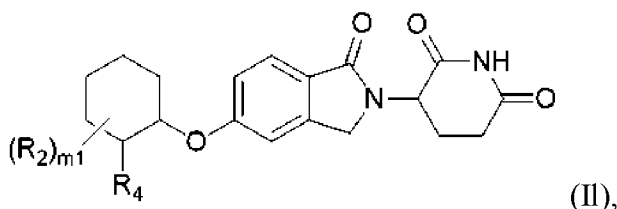
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ik):



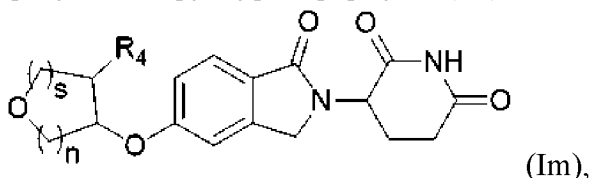
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Il):



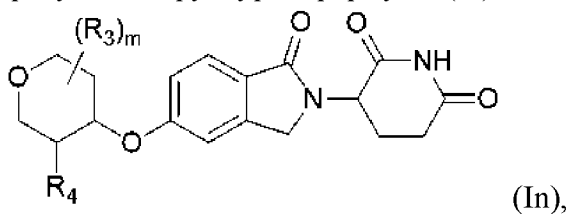
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Im):



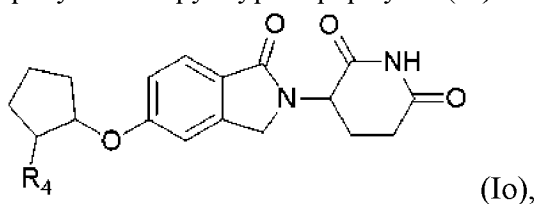
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (In):



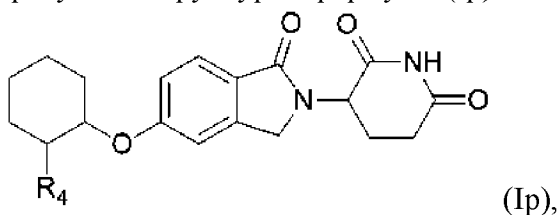
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Io):



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

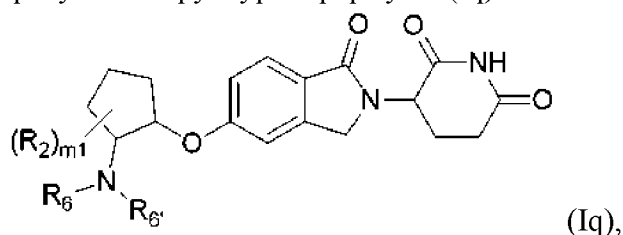
В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ip):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их

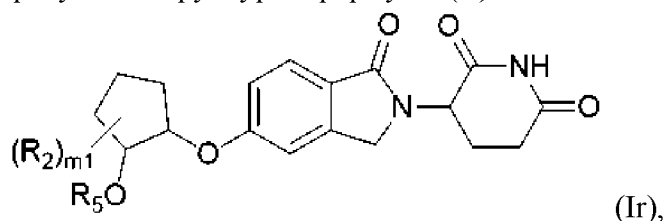
основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Iq):



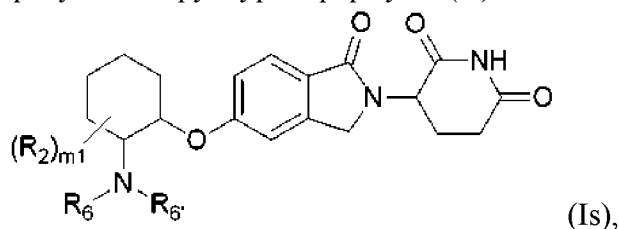
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ir):



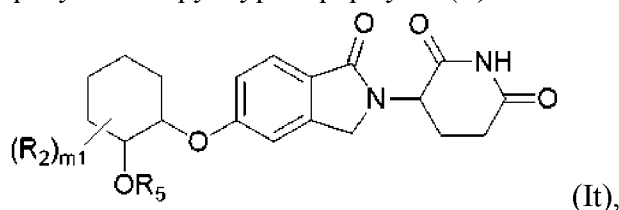
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (Is):



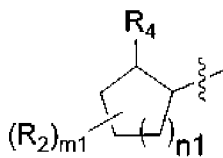
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) характеризуются структурой формулы (It):

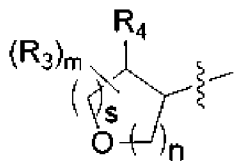


или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул (например, формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io), (p), (Iq), (Ir), (Is) и



. В другом варианте осуществления R₁



В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой H, (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил или галоген. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси или галоген. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) галогеналкил, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) галогеналкил, галоген, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, галоген, -OH или -NH₂. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, галоген, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_2 представляет собой H, (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_2 представляет собой H, (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В еще одном варианте осуществления X_2 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил или галоген. В другом варианте осуществления X_2 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси или галоген. В еще одном варианте осуществления X_2 представляет собой H, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_2 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) галогеналкил, галоген, -CN, -OH или -NH₂. В еще одном варианте осуществления X_2 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) галогеналкил, галоген, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_2 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, галоген, -OH или -NH₂. В еще одном варианте осуществления X_2 представляет собой H, галоген, -OH или -NH₂. В другом варианте осуществления X_2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой, (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил, галоген, -CN, -ОН или -NH₂. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил, галоген, -CN, -ОН или -NH₂, и X_2 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H.

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

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси, галоген, -CN, -ОН или -NH₂. В другом варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси или галоген. В еще одном варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой галоген, -CN, -ОН или -NH₂. В другом варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил или (C_1-C_3) галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, галоген, -CN, -ОН или -NH₂. В другом варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил или (C_1-C_3) галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, галоген или -CN. В другом варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил. В еще одном варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил или -CN. В другом варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил. В еще одном варианте осуществления R_2 независимо в каждом случае представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N

два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил. В еще одном варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил. В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил. В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил.

В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4- или 5-членное

гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и галогена.

В другом варианте осуществления R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещено одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкил, (C₁-C₃)галогеналкокси, галоген, -ОН или -NH₂. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкил, (C₁-C₃)галогеналкокси или галоген. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкил или (C₁-C₃)галогеналкокси. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)галогеналкил или галоген. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой галоген, -ОН или -NH₂. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)галогеналкил, галоген, -ОН или -NH₂. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)галогеналкил, галоген или -ОН. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₃)галогеналкил. В другом

варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_4 представляет собой $-OR_5$. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой $-NR_6R_6$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_5 представляет собой H , (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S . В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S .

В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H, (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H , (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S . В еще одном варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S . В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S .

В другом варианте осуществления R₅ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3

гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R₅ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления R₅ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R₅ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₆-C₁₀)арил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления R₅ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₆-C₁₀)арил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила. В еще одном варианте осуществления R₅ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R₅ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₆-C₁₀)арил, где алкил необязательно замещен одним - тремя (C₆-C₁₀)арилами.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₆ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₂-C₆)гидроксиалкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R₇, и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R₁₂. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)галогеналкил, (C₂-C₆)гидроксиалкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R₇, и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R₁₂. В еще одном варианте осуществления R₆ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₃)галогеналкил, (C₂-C₆)гидроксиалкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный

В другом варианте осуществления R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) гидроксиалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 , и при этом гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R_{12} . В еще

одном варианте осуществления R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_2-C_6) гидроксиалкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 , и при этом циклоалкил и арил необязательно замещены одним - четырьмя R_{12} . В другом варианте осуществления R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 , и при этом циклоалкил и арил необязательно замещены одним - четырьмя R_{12} . В еще одном варианте осуществления R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, где алкил замещен одним - тремя R_7 . В еще одном варианте осуществления R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

В другом варианте осуществления R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 . В еще одном варианте осуществления R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 . В еще одном варианте осуществления R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, где алкил замещен одним - тремя R_7 . В еще одном варианте осуществления R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . В другом варианте осуществления R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7- или 8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .

В другом варианте осуществления R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . В другом варианте осуществления R_6 и R_6' вместе с

В другом варианте осуществления R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя R_8 . В еще одном варианте осуществления R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя R_8 . В другом варианте осуществления R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя R_8 . В еще одном варианте осуществления R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя R_8 . В другом варианте осуществления R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя R_8 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂. В другом варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $(C_1-$

C_6)галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$. В еще одном варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и галогена. В еще одном варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и галогена. В еще одном варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и галогена. В еще одном варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_7

1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, замещенный одним - тремя R_9 . В еще одном варианте осуществления каждый R_7 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, -CN, -OH, $-NR_{13}R_{14}$, $-NH_2$, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкил, -O-4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, $-O(C_6-C_{10})$ арил или -O-5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя R_{10} , и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{11} . В другом варианте осуществления каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, -CN, -OH, $-NR_{13}R_{14}$ и $-NH_2$. В другом варианте осуществления каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой $-NR_{13}R_{14}$, $-NH_2$, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкил, -O-4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, $-O(C_6-C_{10})$ арил или -O-5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, -CN, -OH, $-NR_{13}R_{14}$, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкил, -O-4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, $-O(C_6-C_{10})$ арил или -O-5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкокси необязательно замещен одним или двумя R_{10} , и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{11} .

В другом варианте осуществления каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, -CN, -OH или $-NH_2$, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_3-C_7) циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, -CN или -OH, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_3-C_7) циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил, (C_1-C_4) галогеналкокси, галоген, -CN или -OH, при этом алкокси необязательно замещен (C_3-C_7) циклоалкилом, 4-7-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащими 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и (C_6-C_{10}) ариллом.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} . В другом варианте осуществления два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_6) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} . В другом варианте осуществления два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_5) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} . В другом варианте осуществления два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_6) циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} . В другом варианте осуществления два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_5) циклоалкил или 6-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} . В другом варианте осуществления два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_5) циклоалкил или 4-5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} .

В другом варианте осуществления два R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R₈ вместе с

другом варианте осуществления два R_8 , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил.

В другом варианте осуществления два R_8 вместе с тем же атомом, к которому они присоединены, образуют $=O$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, (C_3-C_6) циклоалкил, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$ или $-NR_{13}R_{14}$. В другом варианте осуществления R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, (C_3-C_6) циклоалкил, $-OH$, $-CN$ или $-NR_{13}R_{14}$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, $-CN$ или $-NH_2$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, $-OH$, $-CN$ или $-NH_2$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или $-CN$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, галоген или $-CN$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, галоген или $-CN$. В еще одном варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$ или $-NH_2$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил или $-CN$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил. В еще одном варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой галоген или $-CN$. В другом варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R_9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$. В другом варианте осуществления два R_9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2

представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₆-C₁₀)арил. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₀ представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R₁₀ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R₁₀ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₀ представляет собой (C₆-C₁₀)арил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -ОН, -СN или -NH₂. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, -ОН, -СN или -NH₂. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или -СN. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, галоген или -СN. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, галоген или -СN. В еще одном варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой галоген, -ОН, -СN или -NH₂. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил или -СN. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил. В еще одном варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой галоген или -СN. В другом варианте осуществления каждый R_{11} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил или галоген.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_{12} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH, -CN или -NH₂. В другом варианте осуществления каждый R_{12} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, -OH, -CN или -NH₂. В другом варианте осуществления каждый R_{12} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или -CN. В другом варианте осуществления каждый R_{12} независимо в каждом случае представляет собой $(C_1-$

осуществления R_{13} представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_{13} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_{13} представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления каждый R_{13} представляет собой (C₆-C₁₀)арил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_{14} выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₇)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила, и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_{14} выбран из (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)галогеналкила. В другом варианте осуществления R_{14} выбран из (C₃-C₇)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_{14} выбран из (C₃-C₇)циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R_{14} выбран из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления R_{14} выбран из (C₃-C₇)циклоалкила и (C₆-C₁₀)арила. В еще одном варианте осуществления R_{14} представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_{14} выбран из (C₃-C₇)циклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R_{14} выбран из 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S и (C₆-C₁₀)арила. В еще одном варианте осуществления R_{14} представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_{14} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_{14} представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R_{14} представляет собой (C₆-C₁₀)арил.

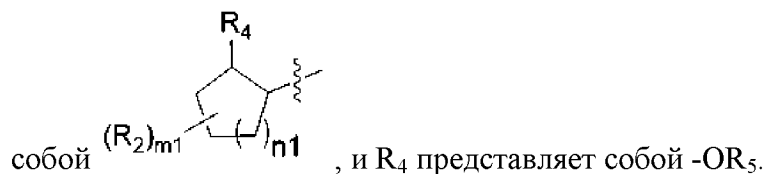
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R_{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R_{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R_{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₆-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R_{15} вместе с атомами, к которым они присоединены,

или 2. В другом варианте осуществления $m1$ равняется 0 или 1. В еще одном варианте осуществления $m1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления $m1$ равняется 0. В еще одном варианте осуществления $m1$ равняется 1. В другом варианте осуществления $m1$ равняется 2.

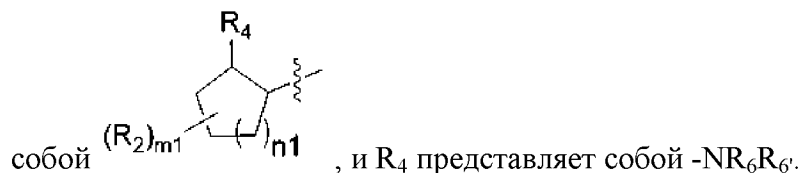
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 2 или 3. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 0. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 1. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 2. В другом варианте осуществления $n1$ равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где $s+n \leq 4$. В другом варианте осуществления каждый из s и n независимо равняется 1 или 2, где $s+n \leq 4$. В другом варианте осуществления каждый из s и n независимо равняется 2 или 3, где $s+n \leq 4$. В другом варианте осуществления s равняется 1, и n равняется 1. В другом варианте осуществления s равняется 2, и n равняется 2. В другом варианте осуществления s равняется 1, и n равняется 2. В другом варианте осуществления s равняется 2, и n равняется 1. В другом варианте осуществления s равняется 3, и n равняется 1. В другом варианте осуществления s равняется 1, и n равняется 3.

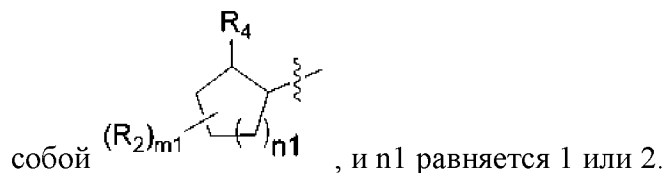
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



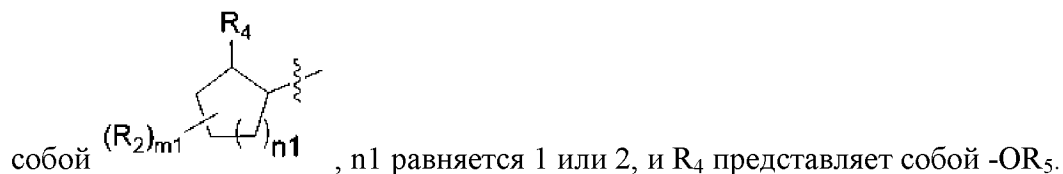
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



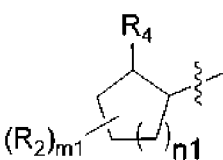
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



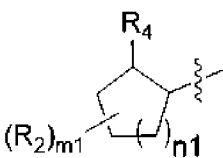
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , $n1$ равняется 1 или 2, и R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$.

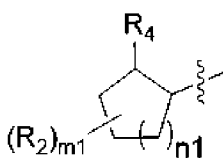
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2 и R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$.

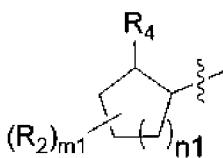
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , $n1$ равняется 1 или 2, и $m1$ равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , $n1$ равняется 1 или 2, $m1$ равняется 0, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

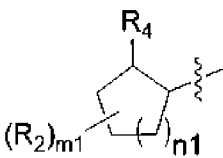
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , $n1$ равняется 1 или 2, $m1$ равняется 0, и R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$.

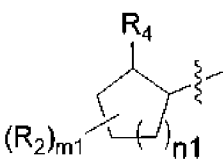
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $m1$ равняется 0, и R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $m1$ равняется 0, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

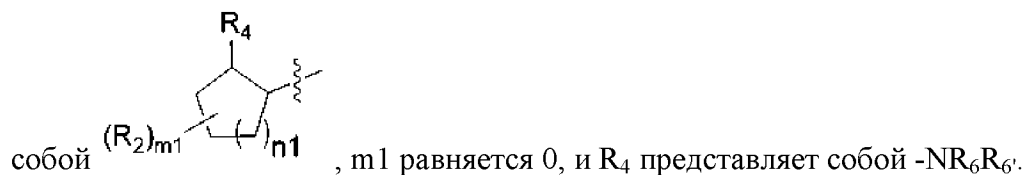
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , и $m1$ равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , $m1$ равняется 0, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

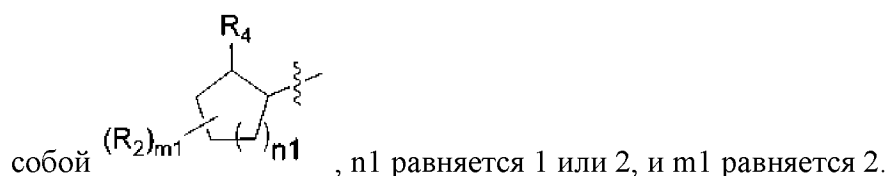


В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2, и $m1$ равняется 0.

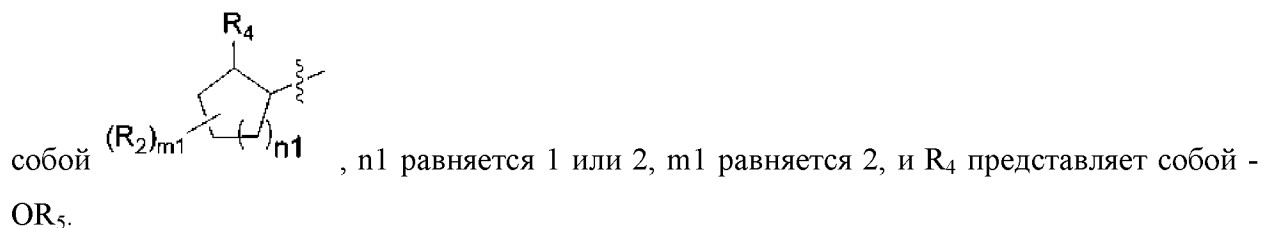
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2, $m1$ равняется 0, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2, $m1$ равняется 0, и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

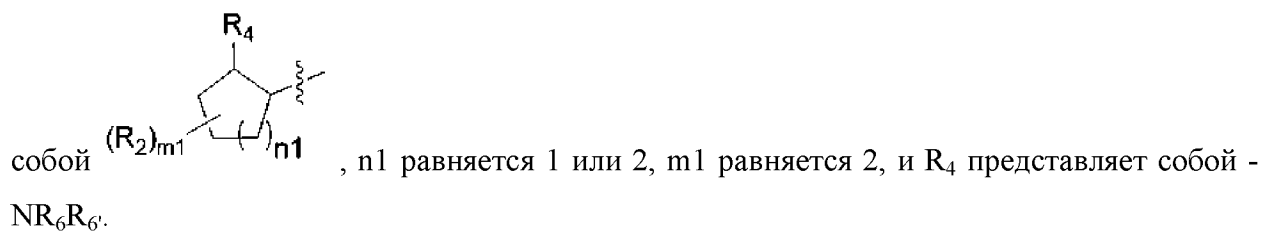
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



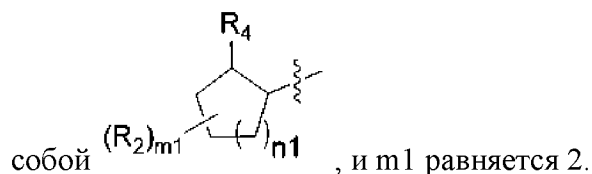
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



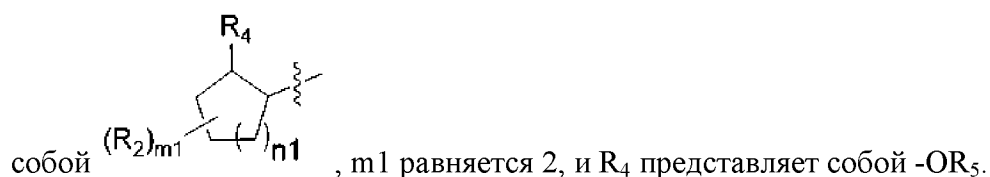
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



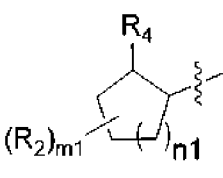
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , $m1$ равняется 2, и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2, и $m1$ равняется 2.

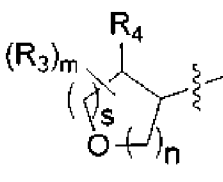
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2, $m1$ равняется 2, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $n1$ равняется 1 или 2, $m1$ равняется 2, и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

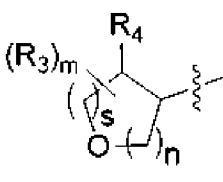
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $m1$ равняется 2, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул $m1$ равняется 2, и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

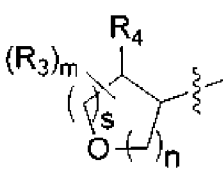
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , n равняется 2, и s равняется 1 или 2.

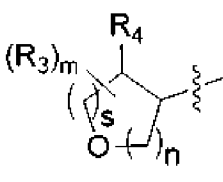
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , и R_4 представляет собой $-OR_5$.

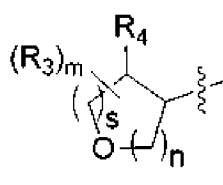
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

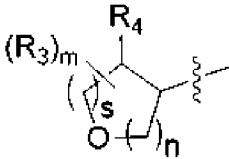
с собой , n равняется 2, s равняется 1 или 2, и m равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

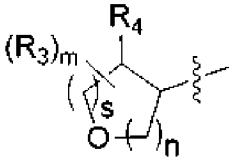
с собой , n равняется 2, s равняется 1 или 2, m равняется 0 или 1, и R_4

представляет собой $-OR_5$.

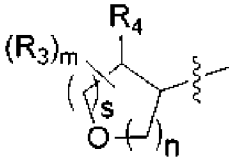
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , n равняется 2, s равняется 1 или 2, m равняется 0 или 1, и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

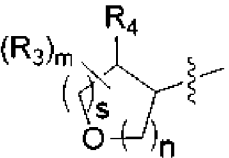
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , n равняется 2, s равняется 1 или 2, m равняется 0 или 1, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

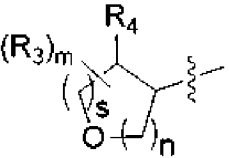
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , n равняется 2, s равняется 1 или 2, m равняется 0 или 1, и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

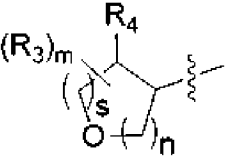
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , и m равняется 0 или 1.

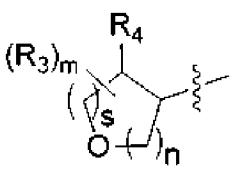
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , m равняется 0 или 1, и R_4 представляет собой $-OR_5$.

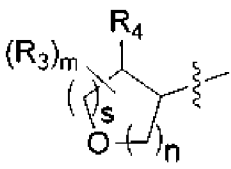
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , m равняется 0 или 1, и R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , m равняется 0 или 1, и R₄ представляет собой -OR₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₁ представляет

с собой , m равняется 0 или 1, и R₄ представляет собой -NR₆R₆'.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равняется 2, s равняется 1 или 2, и m равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равняется 2, s равняется 1 или 2, m равняется 0 или 1, и R₄ представляет собой -OR₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равняется 2, s равняется 1 или 2, m равняется 0 или 1, и R₄ представляет собой -NR₆R₆'.

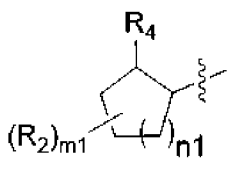
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равняется 2, s равняется 1 или 2, и R₄ представляет собой -OR₅.

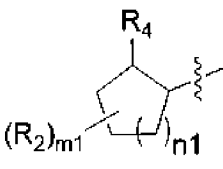
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равняется 2, s равняется 1 или 2, и R₄ представляет собой -NR₆R₆'.

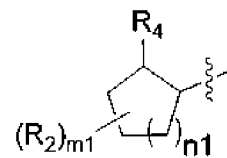
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул m равняется 0 или 1, и R₄ представляет собой -OR₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул m равняется 0 или 1, и R₄ представляет собой -NR₆R₆'.

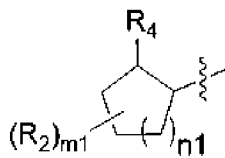
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₁ представляет

с собой , m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -OR₅, и R₅ представляет собой H, (C₆-C₁₀)арил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте

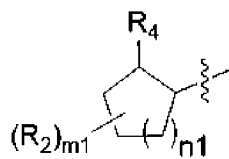
осуществления R₁ представляет собой , m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -OR₅, и R₅ представляет собой H, (C₆-C₁₀)арил, или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C₆-C₁₀)арилами.



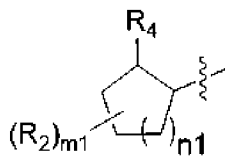
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и $n1$ равняется 0, 1 или 2. В другом варианте



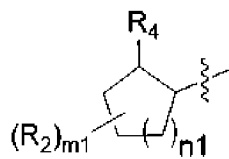
осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой



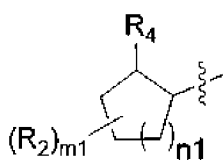
$(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и $n1$ равняется 0. В другом варианте

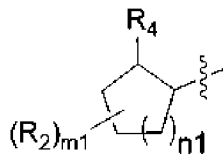


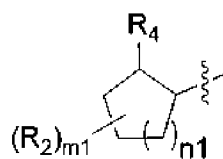
осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и $n1$ равняется 1. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой

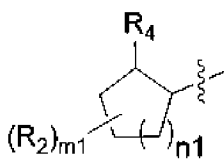


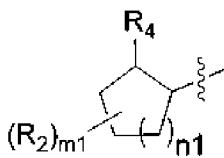
$(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и $n1$ равняется 2.

В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 0, 1

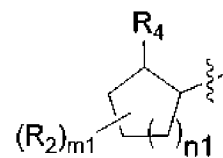
или 2. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 1 или

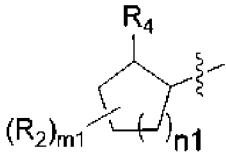
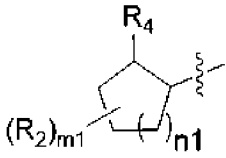
2. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 0. В другом

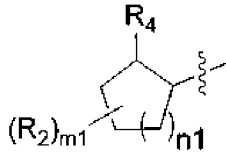
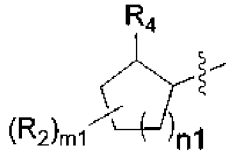
варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 1. В другом

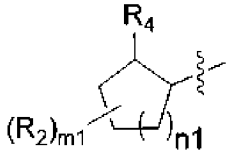
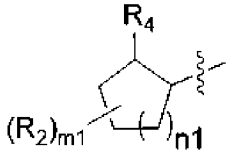
варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 2.

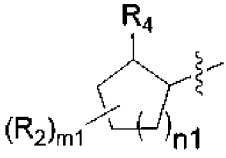
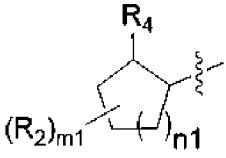
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

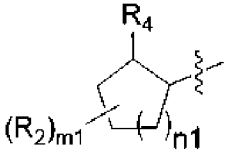
собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления

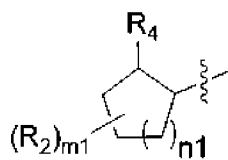
 R₁ представляет собой , m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -OR₅, и R₅ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C₆-C₁₀)арилами.

 В другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -OR₅, R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и n₁ равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления R₁

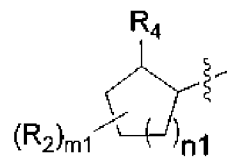
 представляет собой , m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -OR₅, R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и n₁ равняется 1 или 2.

 В другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -OR₅, R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и n₁ равняется 0. В другом варианте осуществления R₁ представляет собой

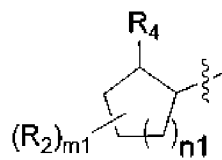
, m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -OR₅, R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и n₁ равняется 1. В другом варианте осуществления



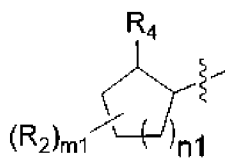
R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и $n1$ равняется 2.



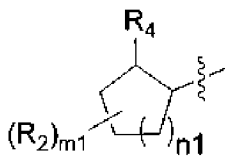
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 0, 1, или 2. В



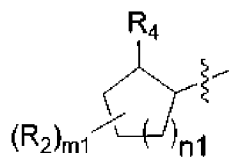
другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 1, или 2. В другом варианте



осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 0. В другом варианте осуществления R_1

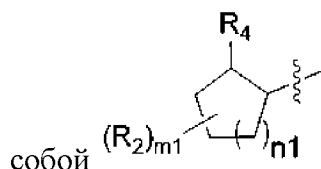


представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 1. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой

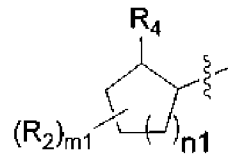


$(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-OR_5$, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами, и $n1$ равняется 2.

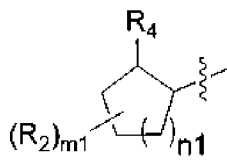
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



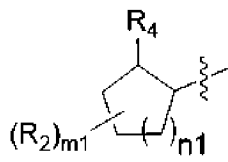
собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .



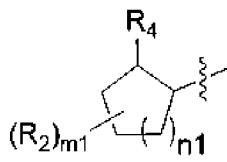
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , и $n1$ равняется 0, 1, или 2. В другом варианте



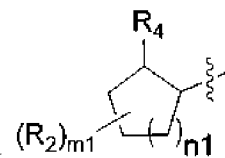
осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой



$(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , и $n1$ равняется 0. В другом варианте

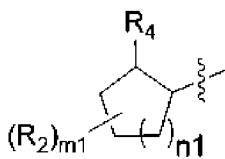


осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , и

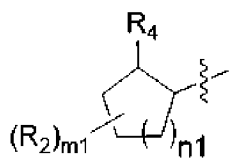


$n1$ равняется 1. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , и $n1$ равняется 2.

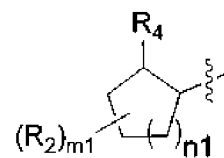
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . В другом варианте осуществления R_1 представляет собой

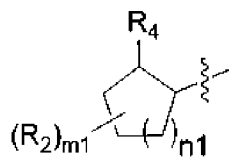


$(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 .

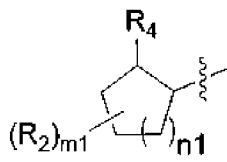


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7

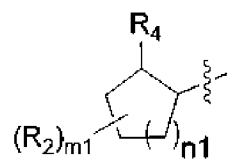
представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой



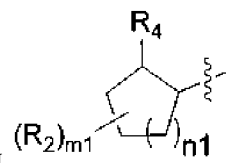
, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления



R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 0.

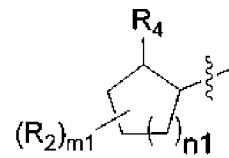


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$

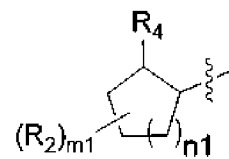


равняется 1. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет

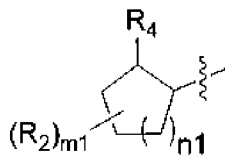
собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R₇; или R₆ и R_{6'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R₈, R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или двумя R₉, и n1 равняется 2.



В другом варианте осуществления R₁ представляет собой $(R_2)_{m1}$, m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, каждый из R₆ и R_{6'} независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R₇; или R₆ и R_{6'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R₈, и R₇ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил или (C₆-C₁₀)арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R₉.

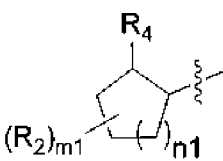


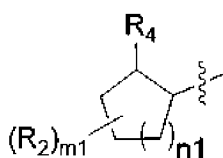
В другом варианте осуществления R₁ представляет собой $(R_2)_{m1}$, m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, каждый из R₆ и R_{6'} независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R₇; или R₆ и R_{6'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R₈, R₇ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил или (C₆-C₁₀)арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R₉, и n1 равняется 0, 1 или 2. В другом варианте

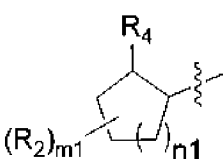


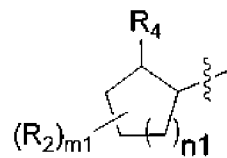
осуществления R₁ представляет собой $(R_2)_{m1}$, m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, каждый из R₆ и R_{6'} независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R₇; или R₆ и R_{6'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R₈, R₇ представляет собой (C₃-

C_7)циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления R_1 представляет

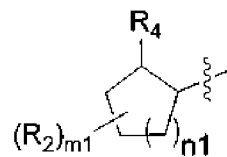
с собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 0.

В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1. В другом варианте

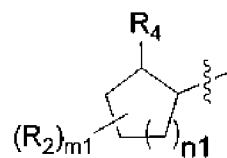
осуществления R_1 представляет собой , $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 2.



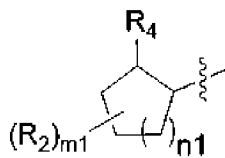
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил.



В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 0, 1 или 2.

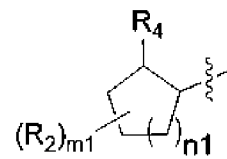


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления

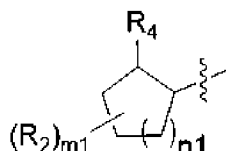


R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное

кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 0.

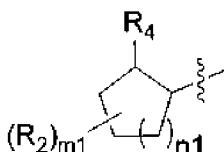


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 1. В другом варианте осуществления R_1

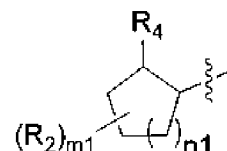


представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, каждый из R_6 и $R_{6'}$ независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 2.

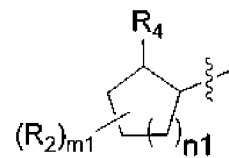
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



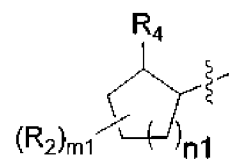
собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя



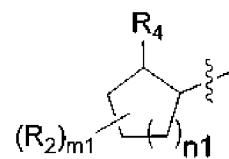
R_7 . В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .



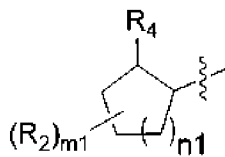
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 .



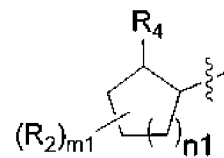
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 0, 1 или 2.



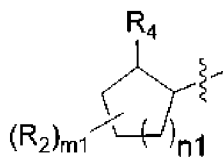
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте



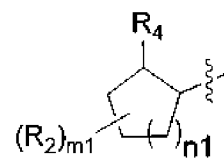
осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 0.



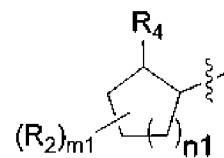
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, при этом циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1. В другом варианте



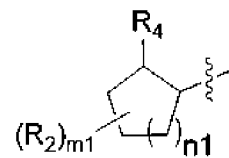
осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 2.



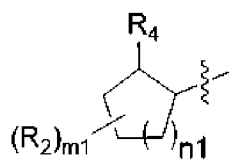
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 .



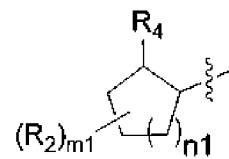
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 0, 1 или 2.



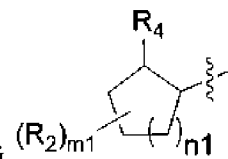
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой



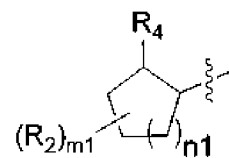
, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 0.



В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$

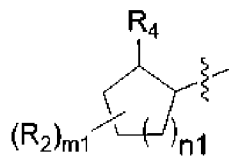


равняется 1. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 2.

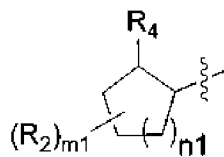


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H, (C_1-C_6) галогеналкил

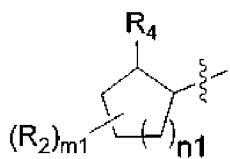
или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H, (C₁-C₆)галогеналкил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил. В другом варианте осуществления R₁ представляет собой



, m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H, (C₁-C₆)галогеналкил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H, (C₁-C₆)галогеналкил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, и n1 равняется 1 или 2. В другом

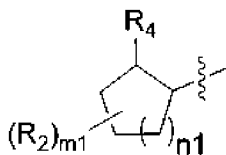


варианте осуществления R₁ представляет собой , m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H, (C₁-C₆)галогеналкил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H, (C₁-C₆)галогеналкил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, и n1 равняется 1. В другом варианте осуществления R₁

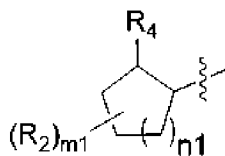


представляет собой , m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H, (C₁-C₆)галогеналкил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H, (C₁-C₆)галогеналкил или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, и n1 равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₁ представляет

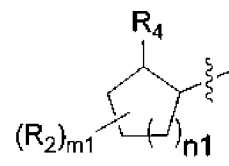


собой , m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, и R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте

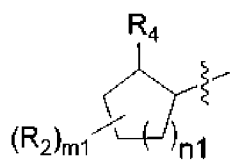


осуществления R₁ представляет собой , m1 равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный

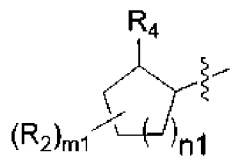
одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 .



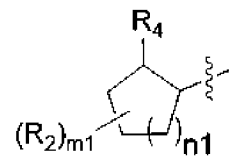
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой



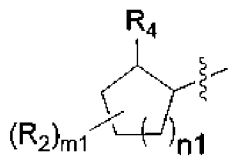
, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 1. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой



, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 , и $n1$ равняется 2.

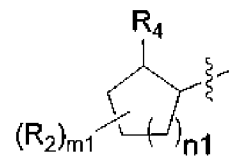


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_1

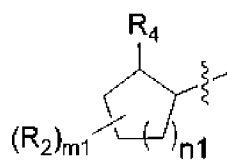


представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6

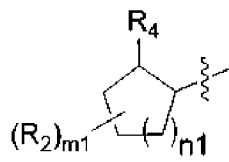
представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или двумя R₉.



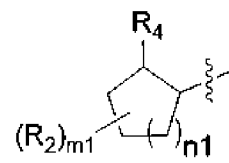
В другом варианте осуществления R₁ представляет собой (R₂)_{m1}, m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или двумя R₉, и n₁ равняется 1 или 2. В другом варианте



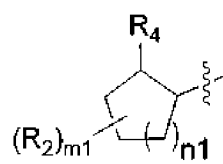
осуществления R₁ представляет собой (R₂)_{m1}, m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или двумя R₉, и n₁ равняется 1. В другом варианте осуществления R₁ представляет собой



(R₂)_{m1}, m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или двумя R₉, и n₁ равняется 2.

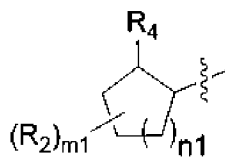


В другом варианте осуществления R₁ представляет собой (R₂)_{m1}, m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил. В

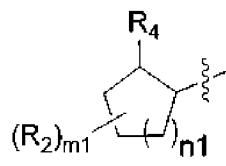


другом варианте осуществления R₁ представляет собой (R₂)_{m1}, m₁ равняется 0, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно

замещенный одним - тремя R_7 , R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 1 или 2.

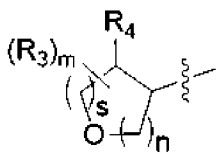


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 1. В

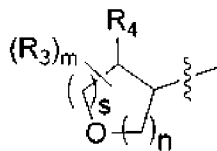


другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, и $n1$ равняется 2.

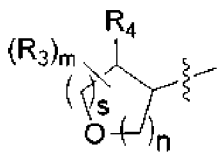
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет



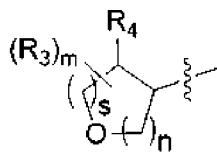
собой $(R_3)_m$, m равняется 0, n равняется 1, и s равняется 1. В другом варианте



осуществления R_1 представляет собой $(R_3)_m$, m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, и R_4 представляет собой $-OR_5$. В другом варианте осуществления R_1

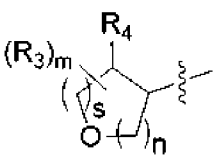


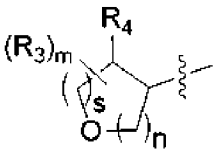
представляет собой $(R_3)_m$, m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, R_4 представляет собой $-OR_5$, и R_5 представляет собой H, (C_6-C_{10}) арил или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами. В другом варианте

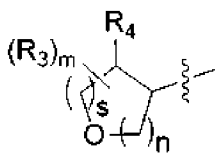


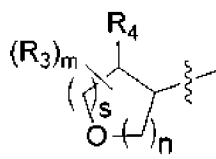
осуществления R_1 представляет собой $(R_3)_m$, m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, R_4 представляет собой $-OR_5$, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами.

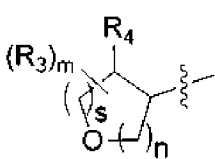
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

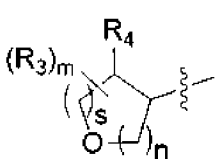
с собой , m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, и R₄ представляет собой

-NR₆R_{6'}. В другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, и R₆ представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте

осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R_{6'} представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R₁

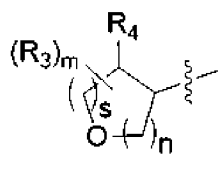
представляет собой , m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R₇ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил или (C₆-C₁₀)арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R₉.

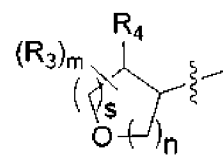
В другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или несколькими R₉.

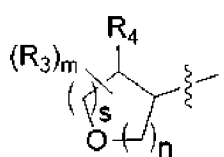
В другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 1, s равняется 1, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой Н или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет

собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил.

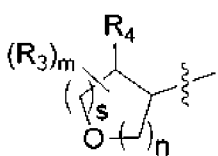
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

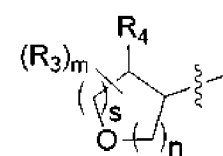
собой , m равняется 0, n равняется 2, и s равняется 1. В другом варианте

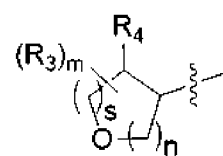
осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, и R_4 представляет собой $-OR_5$. В другом варианте осуществления R_1

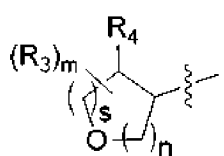
представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, R_4 представляет собой $-OR_5$, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

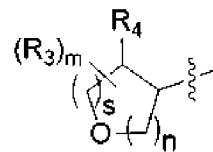
собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, и R_4 представляет собой

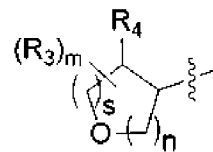
$-NR_6R_{6'}$. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте

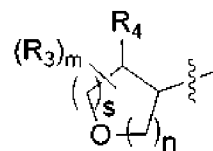
осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_1

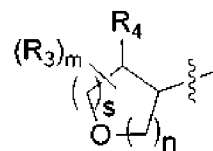
представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, R_4

представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 .

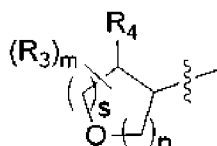


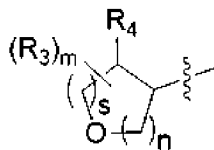
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или несколькими R_9 .

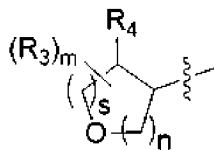


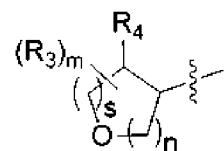
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил.

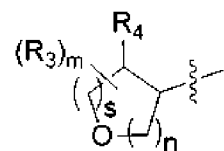
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

с собой , m равняется 0, n равняется 2, и s равняется 2. В другом варианте

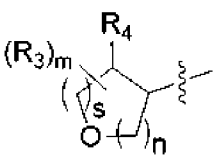


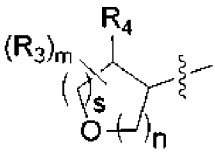
осуществления R_1 представляет собой , n равняется 2, s равняется 2, и R_4 представляет собой $-OR_5$. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой

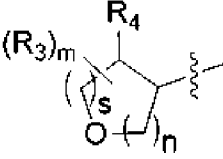


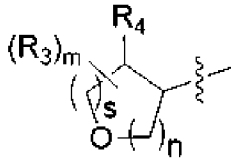
, m равняется 0, n равняется 2, s равняется 2, R_4 представляет собой $-OR_5$, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C_6-C_{10}) арилами.

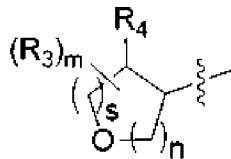
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет

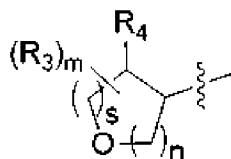
с собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 2, и R_4 представляет собой

$-NR_6R_{6'}$. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте

осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и $R_{6'}$ представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_1

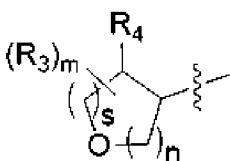
представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 .

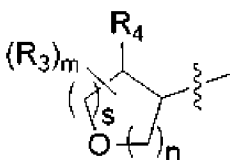
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или несколькими R_9 .

В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, R_6 представляет

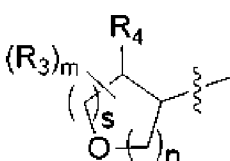
собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R₇ представляет собой (C₆-C₁₀)арил.

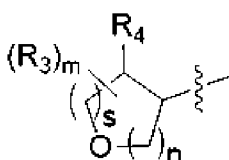
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₁ представляет

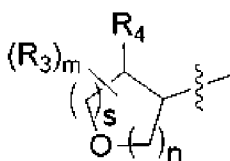
собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, и R₄ представляет

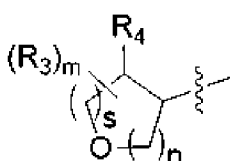
собой -OR₅. В другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, R₄ представляет собой -OR₅, и R₅ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя (C₆-C₁₀)арилами.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₁ представляет

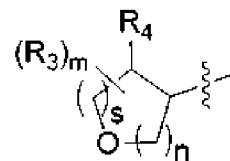
собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, и R₄ представляет

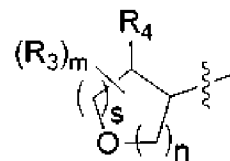
собой -NR₆R_{6'}. В другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, и R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В

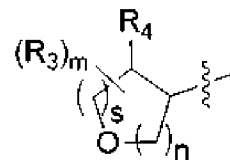
другом варианте осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇, и R_{6'} представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте

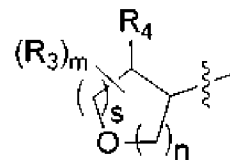
осуществления R₁ представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, R₄ представляет собой -NR₆R_{6'}, R₆ представляет собой H или (C₁-

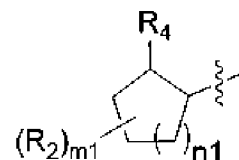
C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или (C_6-C_{10}) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним или двумя R_9 .

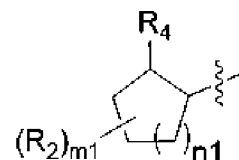


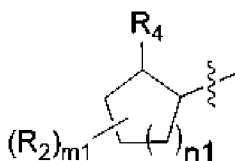
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или несколькими R_9 .

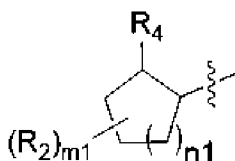


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m равняется 0, n равняется 2, s равняется 1 или 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , и R_7 представляет собой (C_6-C_{10}) арил.

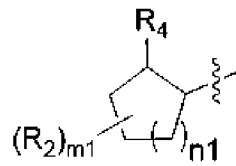


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m_1 равняется 0, n_1 равняется 1, 2 или 3, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, и R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , или R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . В другом варианте осуществления R_1

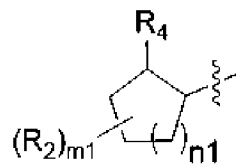


представляет собой , m_1 равняется 0, n_1 равняется 2 или 3, R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$, и R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , R_6' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , или R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они

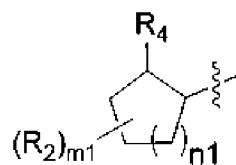
присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .



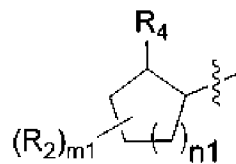
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, $n1$ равняется 1 или 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .



В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, $n1$ равняется 1, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .

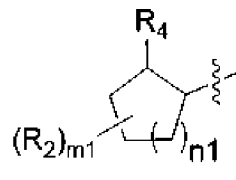


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$ равняется 0, $n1$ равняется 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .

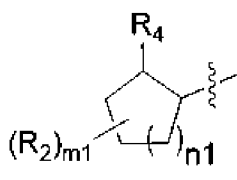


В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, $m1$

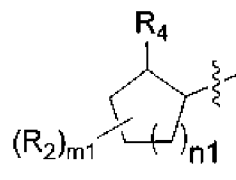
равняется 0, n_1 равняется 3, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , $R_{6'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 , или R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .



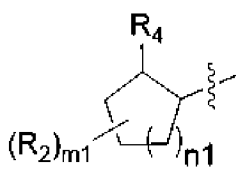
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, m_1 равняется 0, n_1 равняется 1, 2 или 3, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . В еще одном варианте осуществления



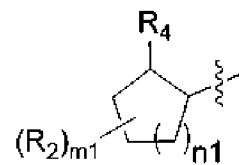
R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, m_1 равняется 0, n_1 равняется 2 или 3, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .

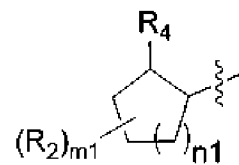


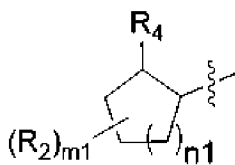
В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(R_2)_{m1}$, m_1 равняется 0, n_1 равняется 1 или 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . В еще одном варианте осуществления R_1

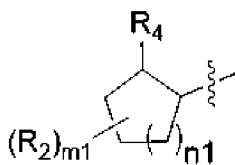


представляет собой $(R_2)_{m1}$, m_1 равняется 0, n_1 равняется 1, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .



В другом варианте осуществления R_1 представляет собой , m_1 равняется 0, n_1 равняется 2, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 . В еще одном варианте осуществления R_1

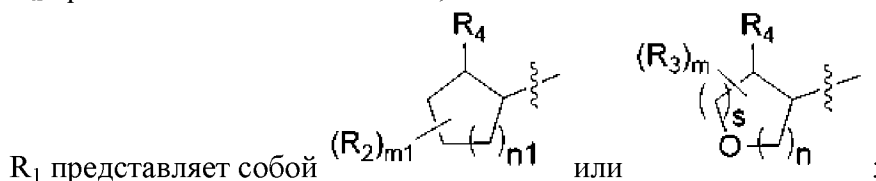


представляет собой , m_1 равняется 0, n_1 равняется 3, R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$, и R_6 и $R_{6'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 .

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I'), где каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил,

(C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил, галоген, $-CN$, $-OH$ или $-NH_2$;

R_x представляет собой H или D;



каждый R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-CN$, $-OH$ или $-NH_2$; или

два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$;

каждый R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$ или $-NH_2$;

R_4 представляет собой $-OR_5$ или $-NR_6R_6'$;

R_5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R_6 и R_6' независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_2-C_6) гидроксиалкил,

(C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 , и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R_{12} ; или

R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 ; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$;

каждый R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R_9 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-CN$, $-OH$, $-NR_{13}R_{14}$, $-NH_2$, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-O$ -4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, $-O(C_6-C_{10})$ арил или $-O$ -5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя R_{10} , и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{11} ; или

два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R_{15} ; или два R_8 , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R_8 вместе с тем же атомом, к которому они присоединены, образуют $=O$;

каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, $-CN$, или $-NH_2$; или

два R_9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$; или два R_9 , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R_{10} независимо в каждом случае выбран из (C_3-C_7) циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R_{11} независимо в каждом случае выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила,

(C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, $-CN$ или $-NH_2$;

два R_{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R_{13} и R_{14} независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_7) циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

два R_{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из m и $m1$ независимо равняется 0, 1 или 2;

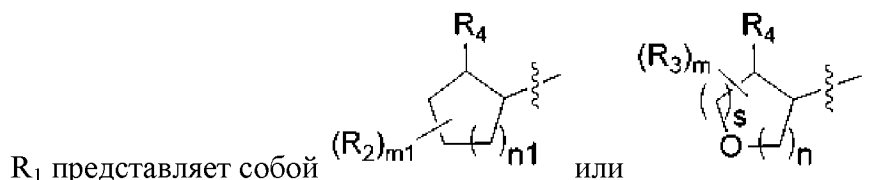
$n1$ равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где $s+n \leq 4$;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1, характеризующееся формулой (I), где

R_x представляет собой H или D;



каждый R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-CN$, $-OH$ или $-NH_2$; или

два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$;

каждый R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$ или $-NH_2$;

R_4 представляет собой $-OR_5$ или $-NR_6R_6'$;

R_5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R_6 и R_6' независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R_7 ; или

R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R_8 ; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NH_2$;

каждый R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, 4-7-членное

гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R₉;

каждый R₈ независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, -CN, -ОН или -NH₂, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₃-C₇)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

два R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R₉ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, галоген, -ОН, -CN или -NH₂; или

два R₉ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -ОН, -CN и -NH₂;

каждый из m и m1 независимо равняется 0, 1 или 2;

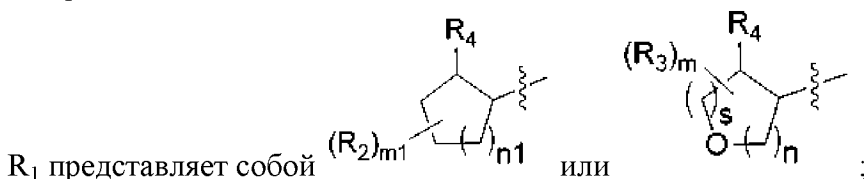
n1 равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где s+n ≤ 4;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

Вариант осуществления 2А. Соединение согласно варианту осуществления 1, характеризующееся формулой (I), где

R_x представляет собой H или D;



каждый R₂ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил,

(C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -CN, -ОН или -NH₂; или

два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R₂, когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, обязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и обязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH или -NH₂;

R_4 представляет собой -OR₅ или -NR₆R₆';

R_5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил обязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R_6 и R_6' независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил обязательно замещен одним - тремя R_7 ; или

R_6 и R_6' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, обязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и обязательно замещенное одним - четырьмя R_8 ; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, обязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и обязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R_7 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил обязательно замещены одним - четырьмя R_9 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, -CN, -OH или -NH₂; или

два R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R_9 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, галоген, -OH, -CN или -NH₂; или

два R_9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил

или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

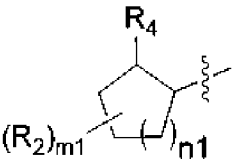
каждый из m и m1 независимо равняется 0, 1 или 2;

n1 равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где $s+n \leq 4$;

или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 3. Соединение согласно любому из вариантов

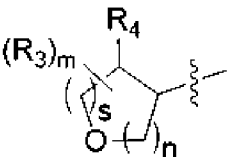
осуществления 1, 2 и 2А, где R₁ представляет собой .

Вариант осуществления 4. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 2А, где n1 равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 5. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 2А, где m1 равняется 0.

Вариант осуществления 6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 2А, где m1 равняется 2.

Вариант осуществления 7. Соединение согласно любому из вариантов

осуществления 1, 2 и 2А, где R₁ представляет собой .

Вариант осуществления 8. Соединение согласно варианту осуществления 7, где n равняется 2, и s равняется 1 или 2.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно варианту осуществления 7 или 8, где m равняется 0 или 1.

Вариант осуществления 10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 2А, характеризующееся формулой (Ia) или формулой (Ib), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

Вариант осуществления 11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 2А, характеризующееся формулой (Ic), формулой (Id), формулой (Ie), формулой (If), формулой (Ig), формулой (Ih), формулой (Ii) или формулой (Ij), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

Вариант осуществления 12. Соединение согласно любому из вариантов

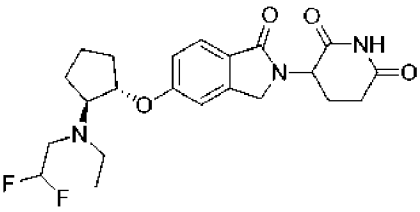
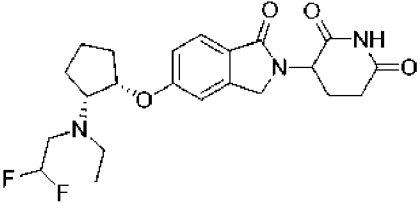
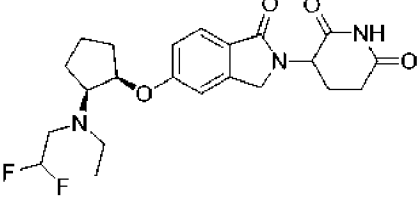
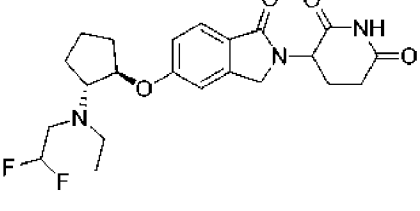
осуществления 1, 2 и 2A, характеризующееся формулой (Ik), формулой (Il), формулой (Im), формулой (In), формулой (Io) или формулой (Ip), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

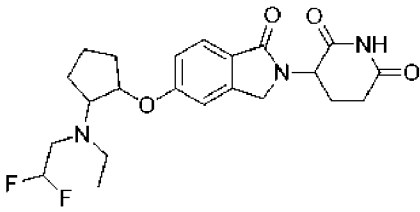
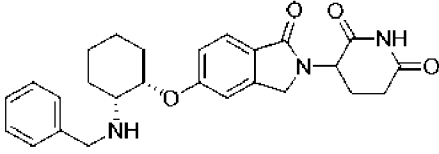
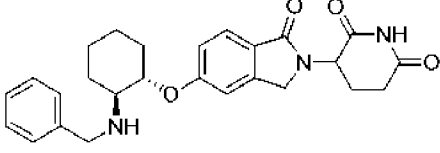
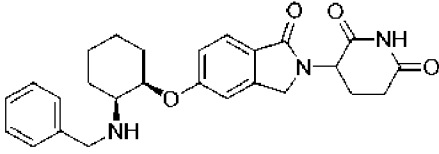
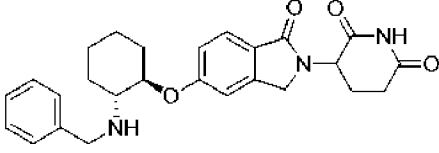
Вариант осуществления 13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12 и 2A, где R_4 представляет собой $-OR_5$.

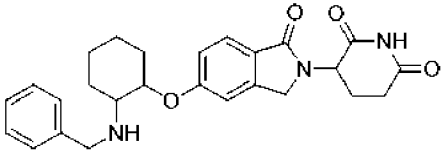
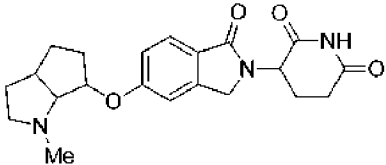
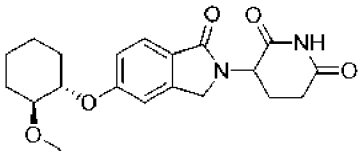
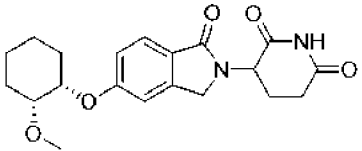
Вариант осуществления 14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12 и 2A, где R_4 представляет собой $-NR_6R_6'$.

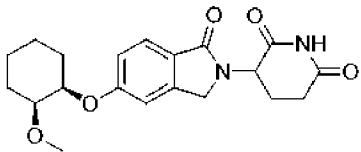
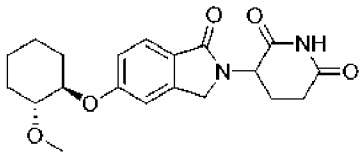
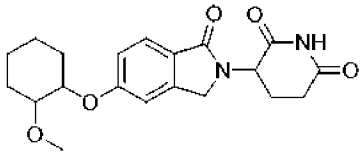
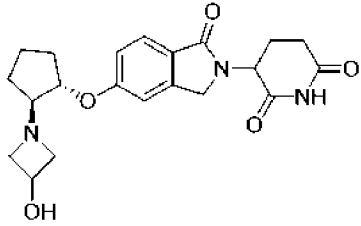
Вариант осуществления 15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, и 2A, характеризующееся формулой (Iq), формулой (Ir), формулой (Is) или формулой (It), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

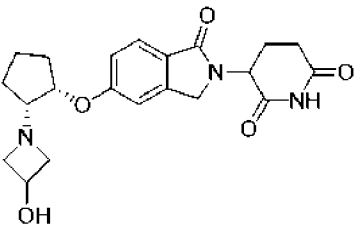
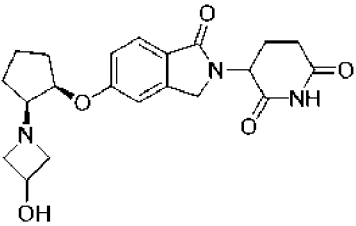
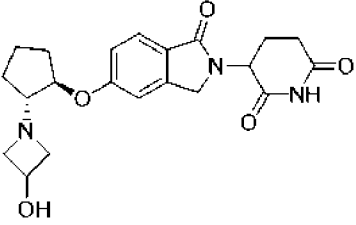
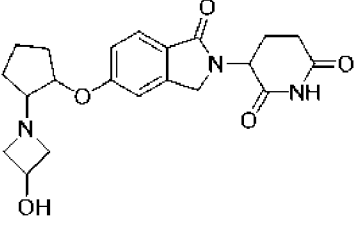
Вариант осуществления 16. Соединение согласно варианту осуществления 1, выбранное из следующих соединений:

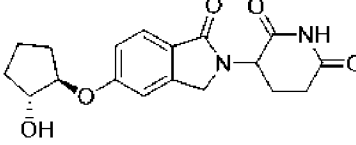
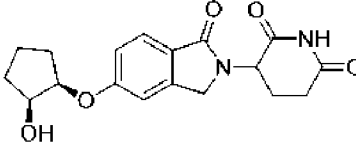
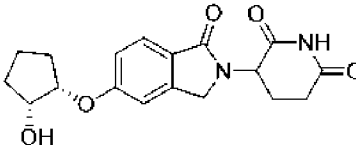
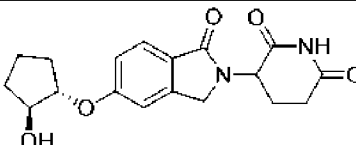
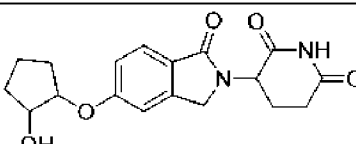
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

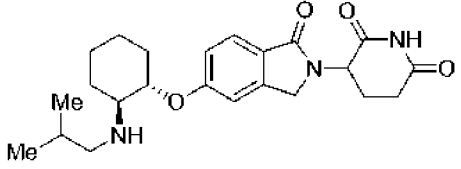
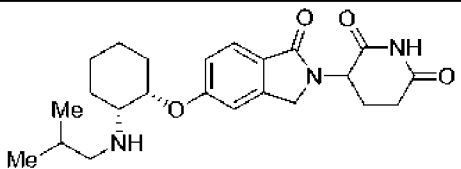
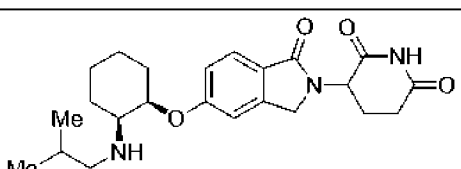
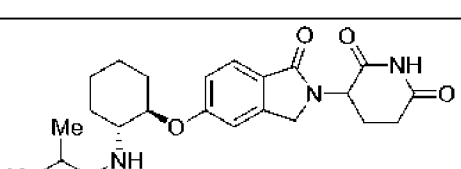
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


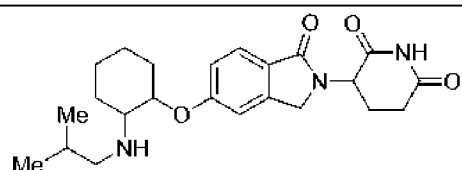
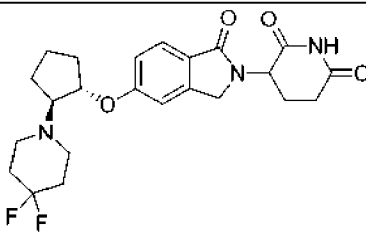
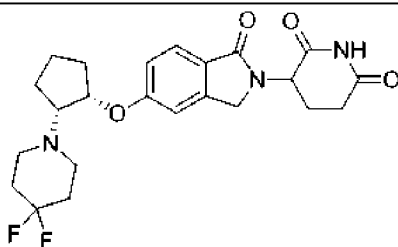
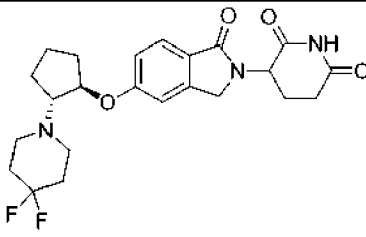
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2R)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((1-метилоктагидроциклопента[b]пиррол-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

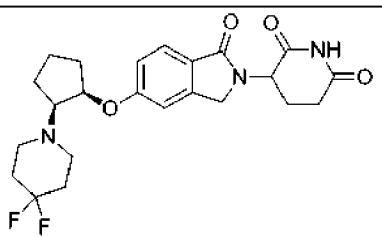
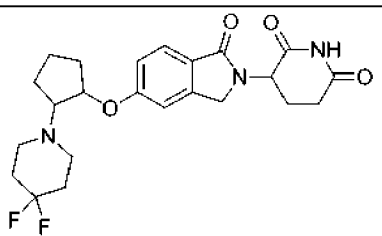
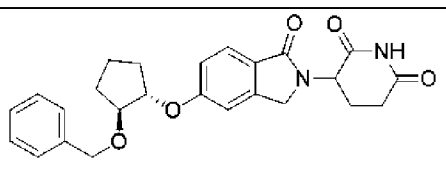
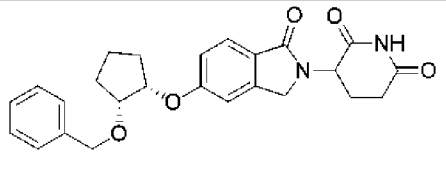
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

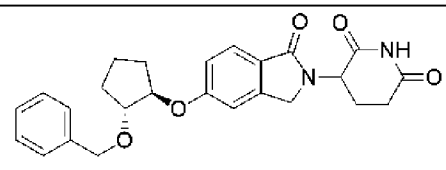
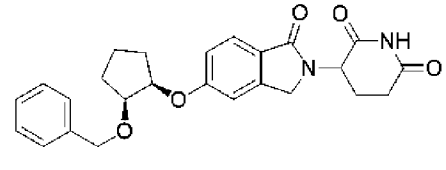
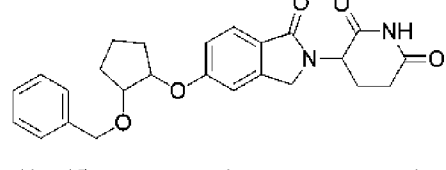
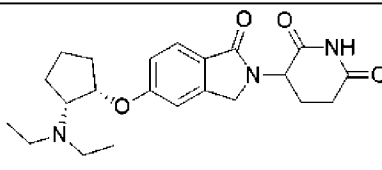
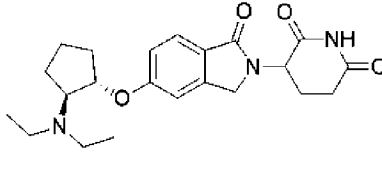
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

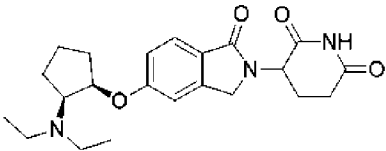
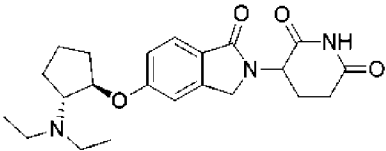
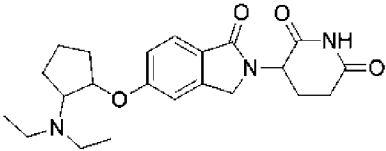
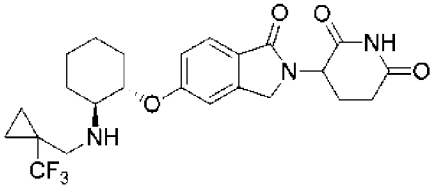
Структура соединения/название соединение
дион;  3-(5-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


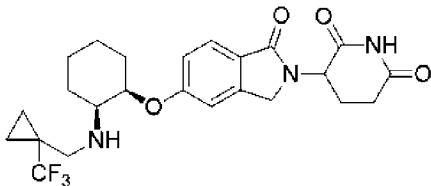
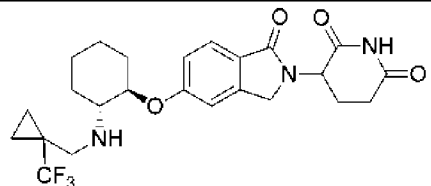
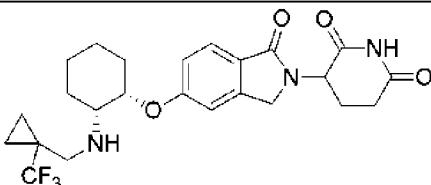
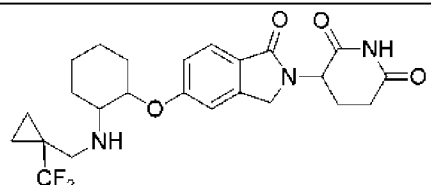
Структура соединения/название соединение
3-(5-((2-гидроксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(изобутиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(изобутиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(изобутиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(изобутиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

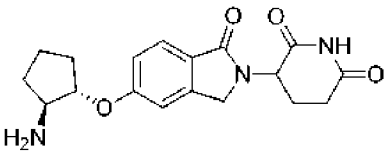
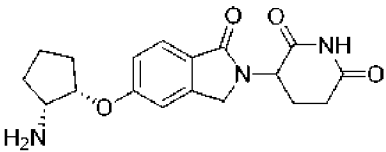
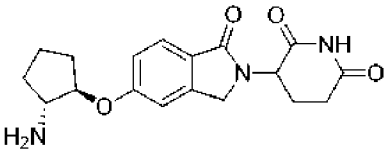
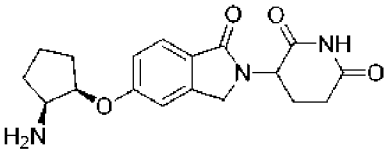
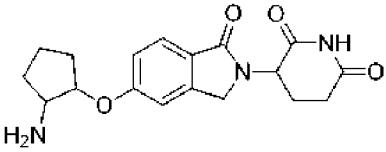
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(изобутиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

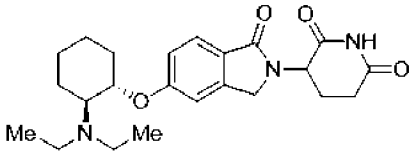
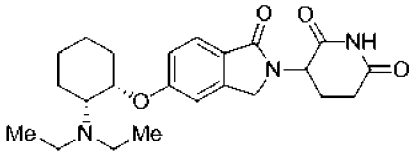
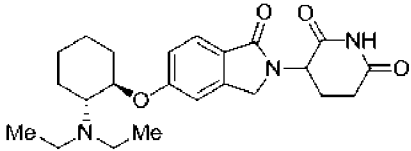
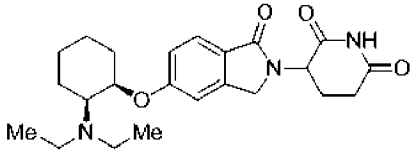
Структура соединения/название соединение
дион;  3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

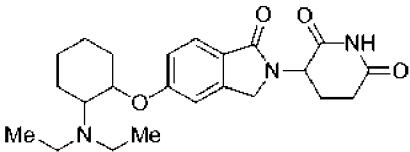
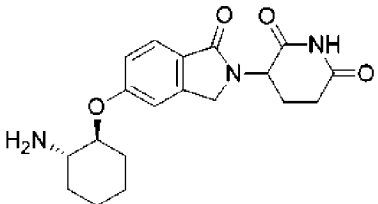
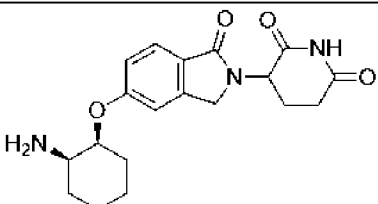
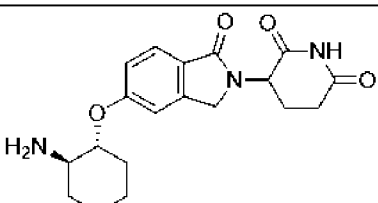
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

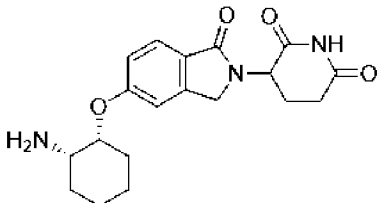
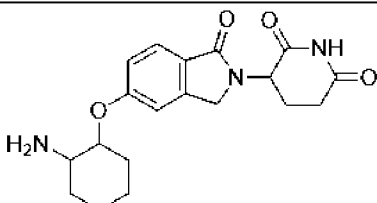
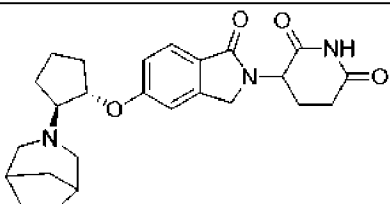
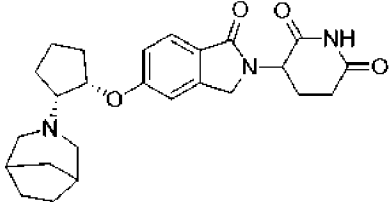
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((диэтиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((диэтиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-((диэтиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(((1- (трифторметил)циклопропил)метил)ами но)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

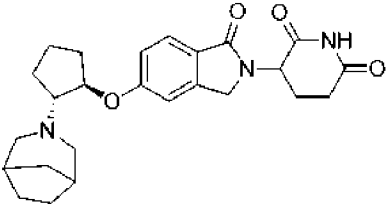
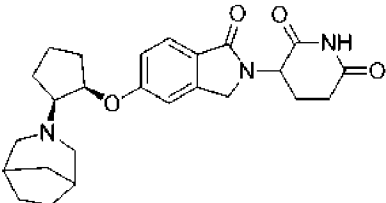
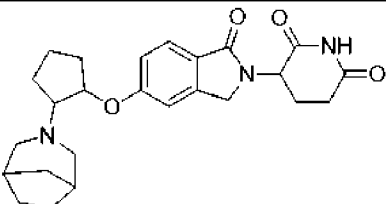
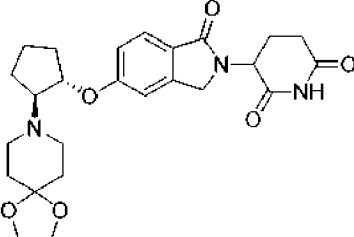
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(((1- (трифторметил)циклопропил)метил)ами но)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(((1- (трифторметил)циклопропил)метил)ами но)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(((1- (трифторметил)циклопропил)метил)ами но)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-(((1- (трифторметил)циклопропил)метил)ами но)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

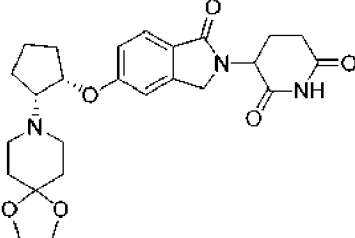
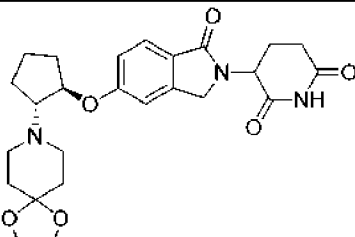
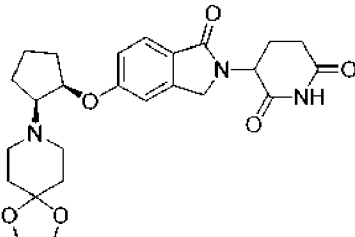
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

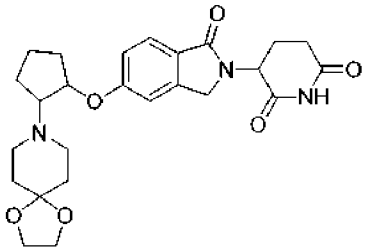
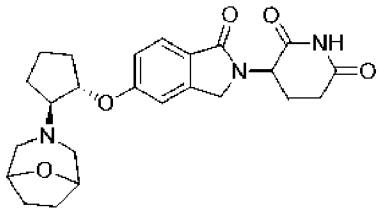
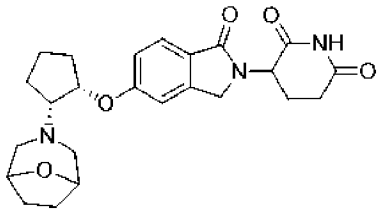
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

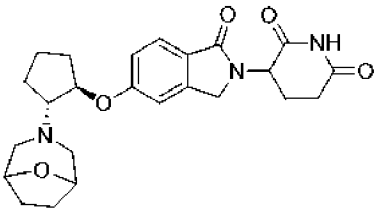
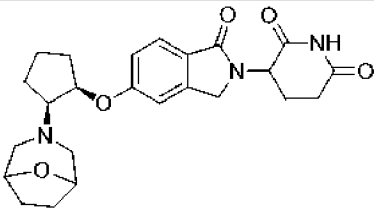
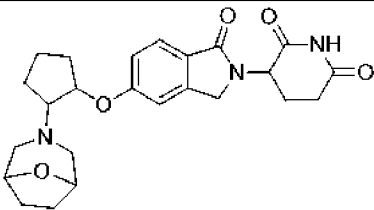
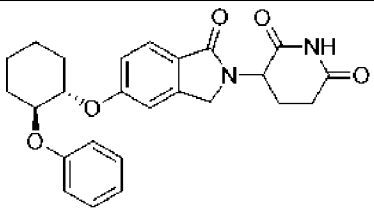
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

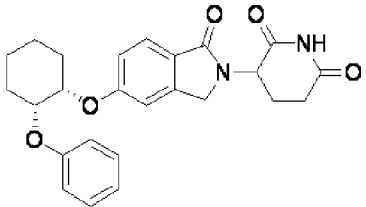
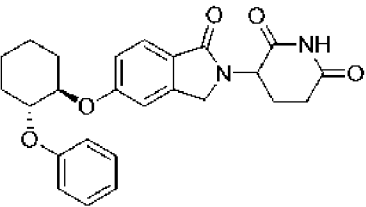
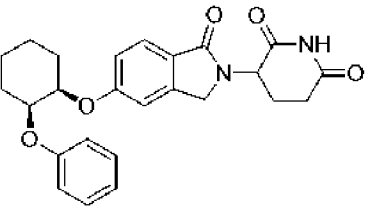
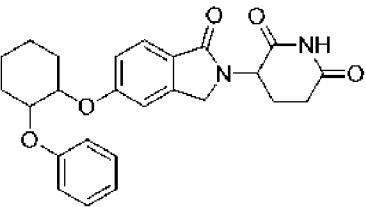
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

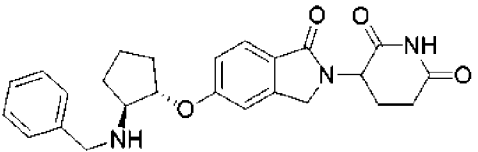
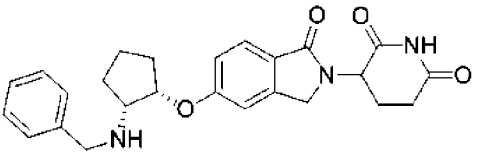
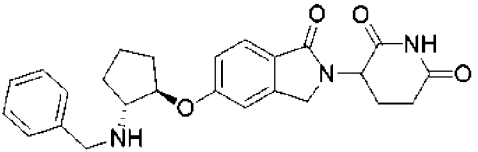
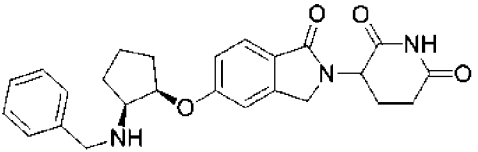
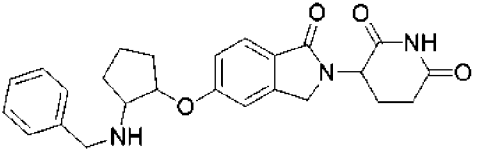
Структура соединения/название соединение
дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


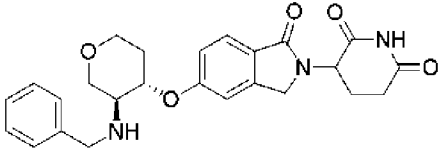
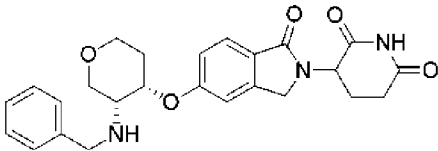
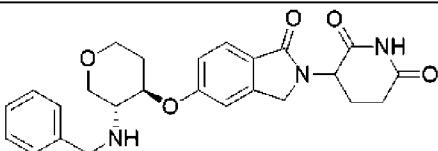
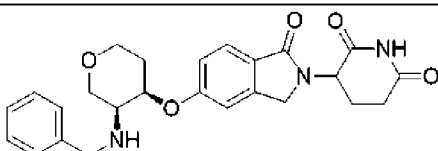
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-

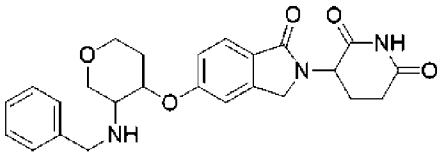
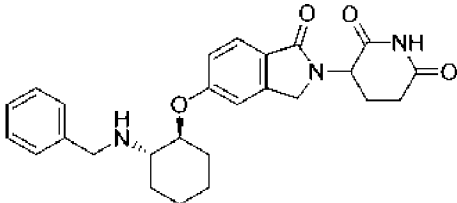
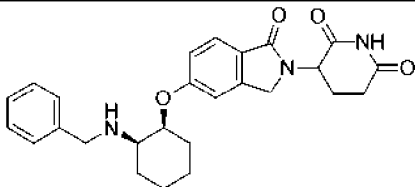
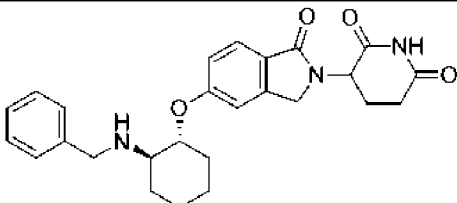
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((2-(1,4-диокса-8- азаспиро[4.5]декан-8- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-окса-3- азабицикло[3.2.1]октан-3- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-окса-3- азабицикло[3.2.1]октан-3- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

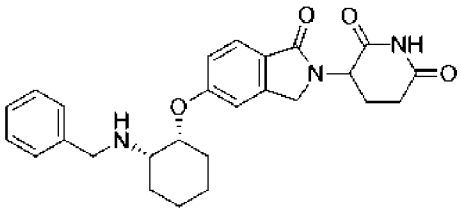
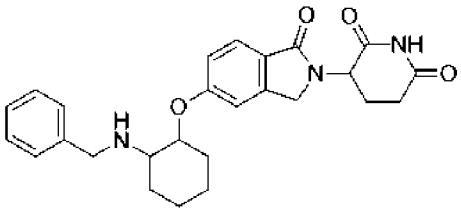
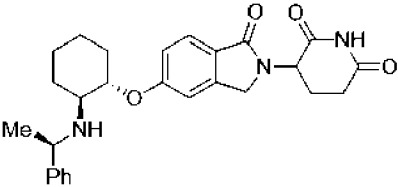
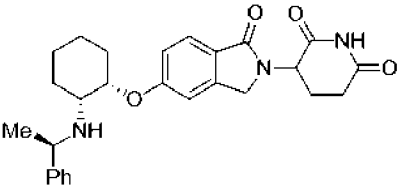
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-окса-3- азабицикло[3.2.1]октан-3- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-окса-3- азабицикло[3.2.1]октан-3- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((2-(8-окса-3- азабицикло[3.2.1]октан-3- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2- азабицикло[3.2.1]октан-3- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

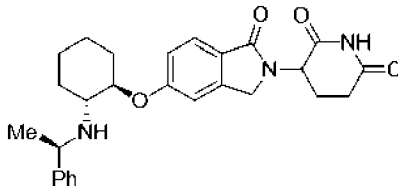
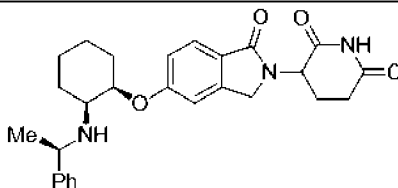
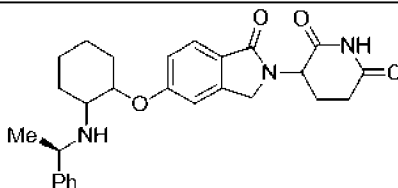
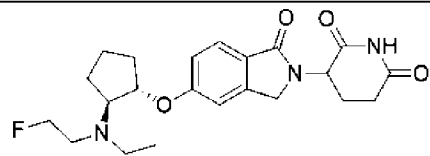
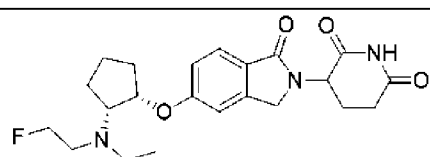
Структура соединения/название соединение
феноксициклогексил)окси)изоиндолин- 2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2- феноксициклогексил)окси)изоиндолин- 2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2- феноксициклогексил)окси)изоиндолин- 2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2- феноксициклогексил)окси)изоиндолин- 2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2- феноксициклогексил)окси)изоиндолин- 2-ил)пиперидин-2,6-дион;

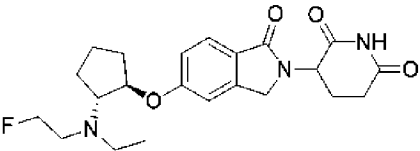
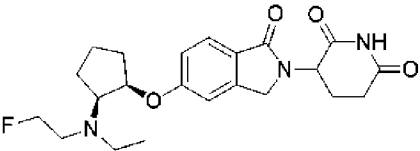
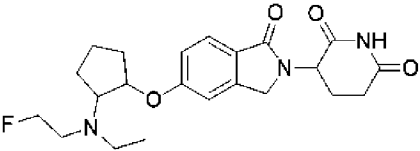
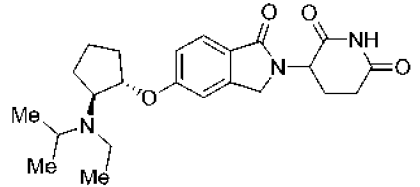
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2- (бензиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2- (бензиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- (бензиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2- (бензиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2- (бензиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

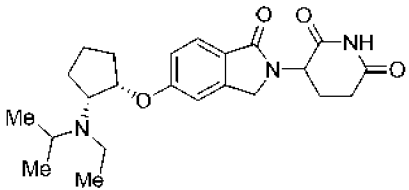
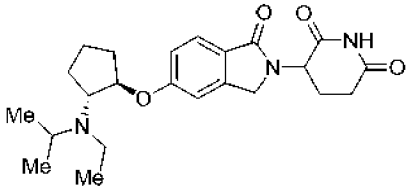
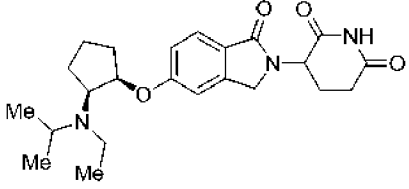
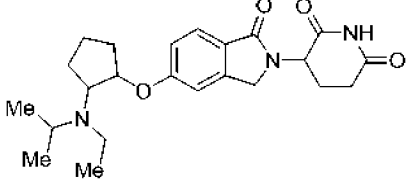
Структура соединения/название соединение
(бензиламино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((3S,4S)-3- (бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4- ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4S)-3- (бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4- ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4R)-3- (бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4- ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3S,4R)-3- (бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4- ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

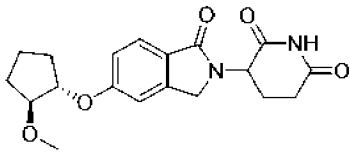
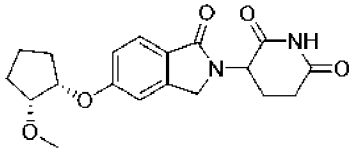
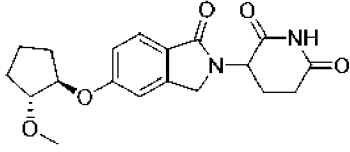
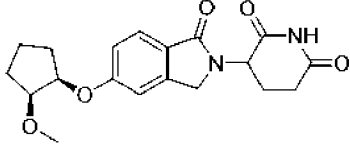
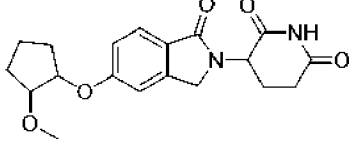
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((3-(бензиламино)тетрагидро-2H- пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2- (бензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2- (бензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- (бензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

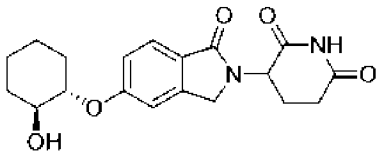
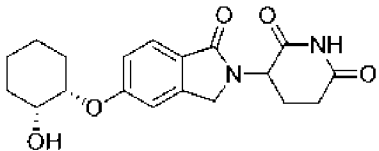
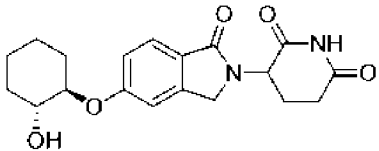
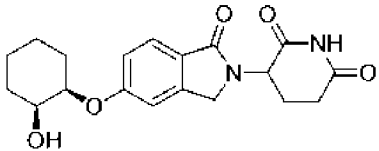
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

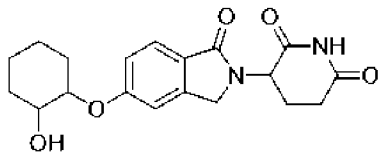
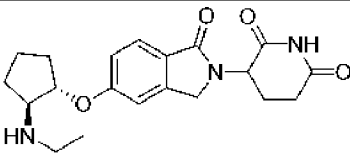
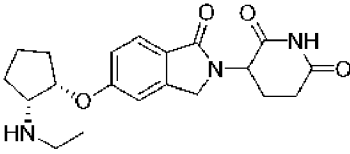
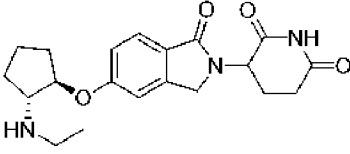
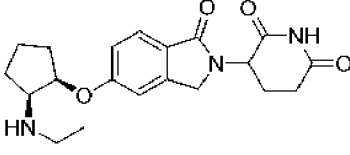
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

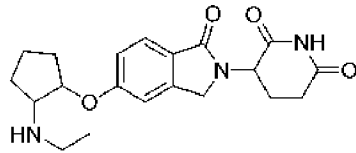
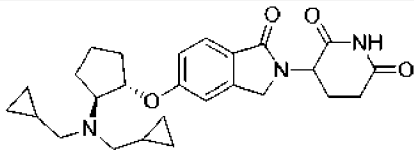
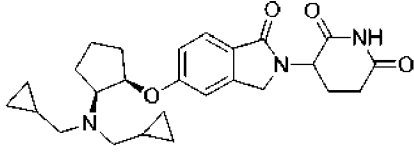
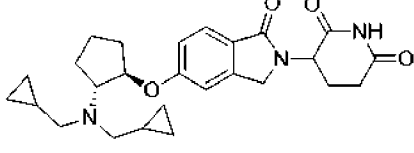
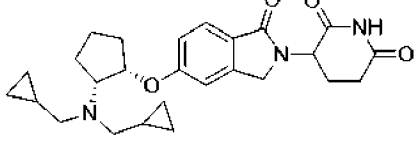
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(2- фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(2- фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(этил(2- фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2- (этил(изопропил)амино)циклопентил)окс и)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин- 2,6-дион;

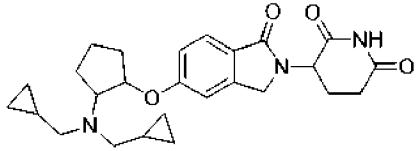
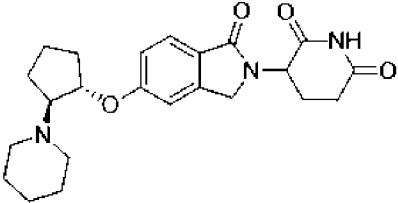
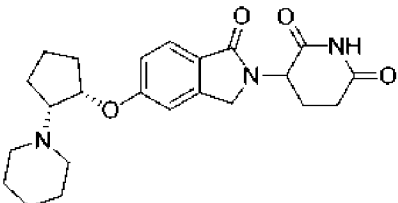
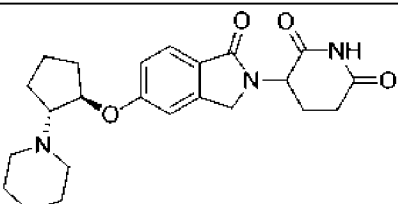
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2- (этил(изопропил)амино)циклопентил)окс и)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин- 2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- (этил(изопропил)амино)циклопентил)окс и)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин- 2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2- (этил(изопропил)амино)циклопентил)окс и)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин- 2,6-дион;
 3-(5-((2- (этил(изопропил)амино)циклопентил)окс и)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин- 2,6-дион;

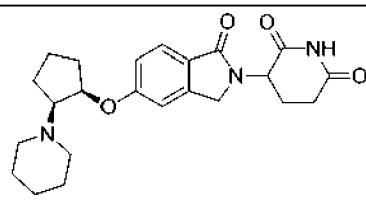
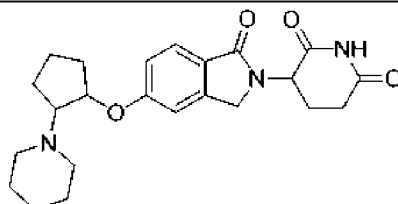
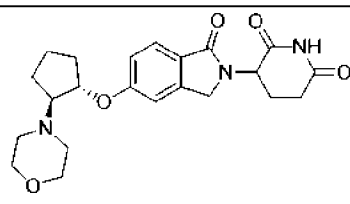
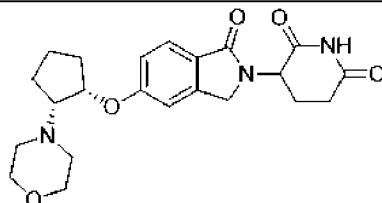
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-метоксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-метоксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-метоксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-метоксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

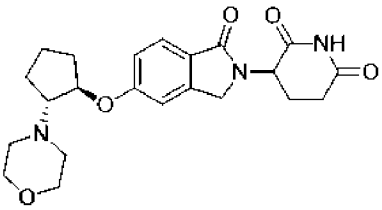
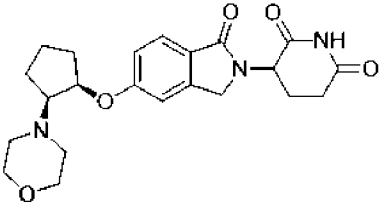
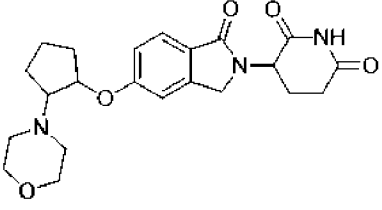
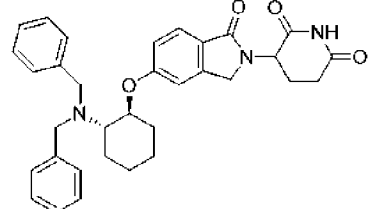
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

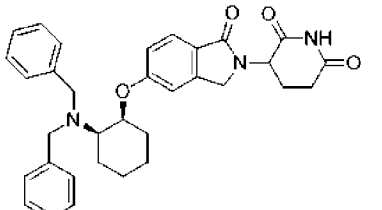
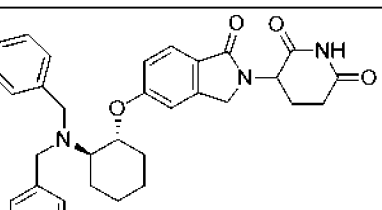
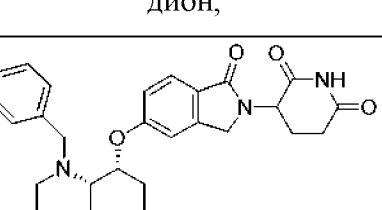
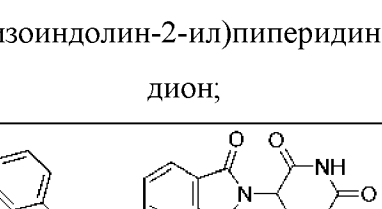
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(бис(циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бис(циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(бис(циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бис(циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2R)-2-(бис(циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(бис(циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

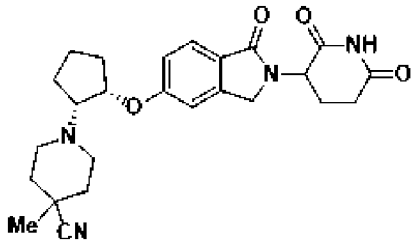
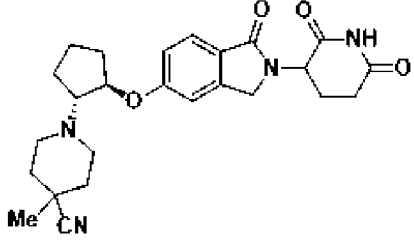
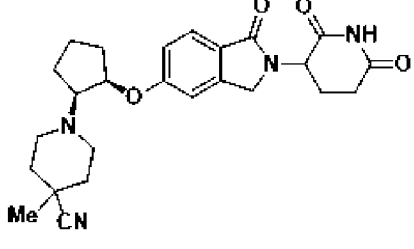
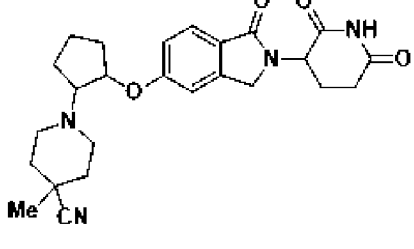
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

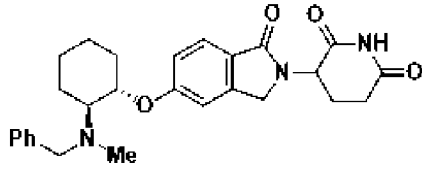
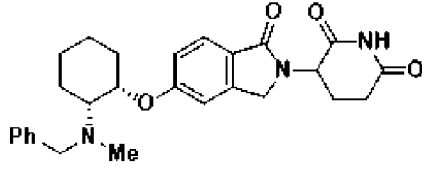
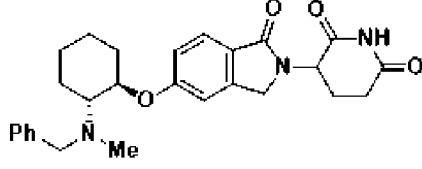
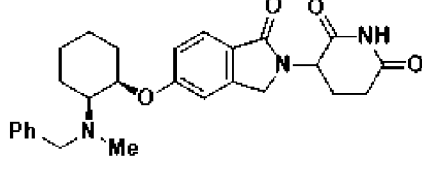
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2- морфолиноциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2- морфолиноциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-морфолиноциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2- (дибензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

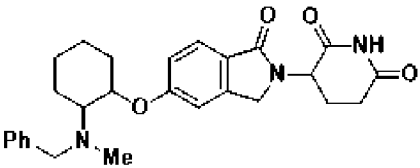
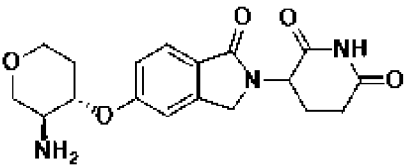
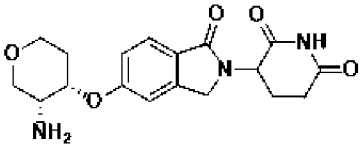
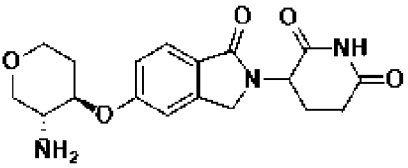
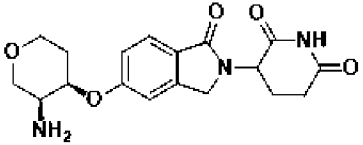
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2- (дибензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- (дибензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2- (дибензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2- (дибензиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

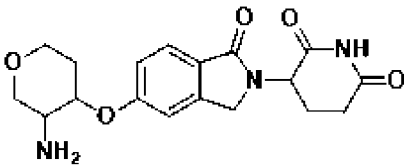
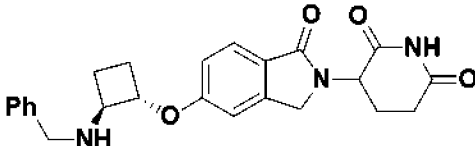
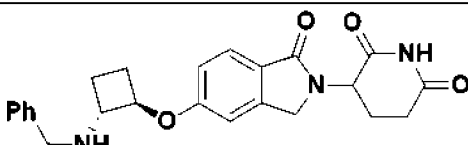
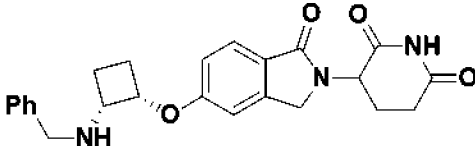
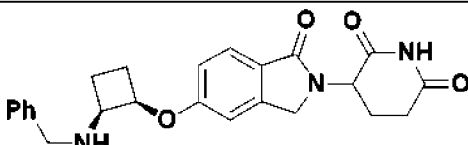
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
<i>цис</i>-3-(5-((2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
<i>транс</i>-3-(5-((2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-(((1S,2S)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-(((1S,2R)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

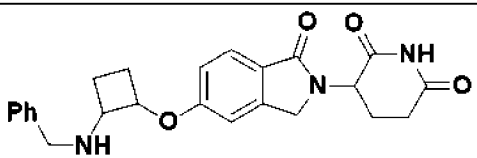
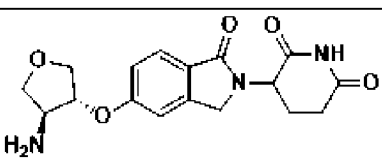
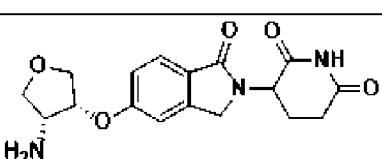
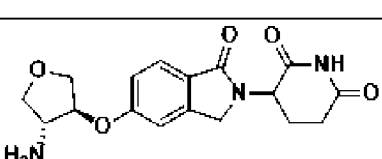
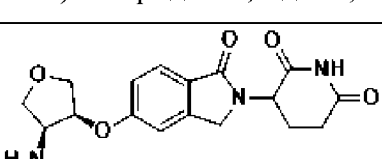
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2R)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-(((1R,2S)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-((2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
1-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил;

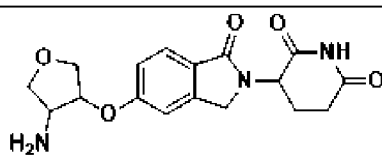
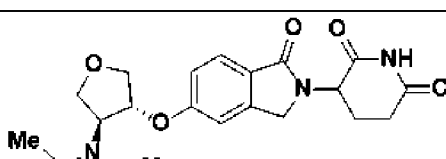
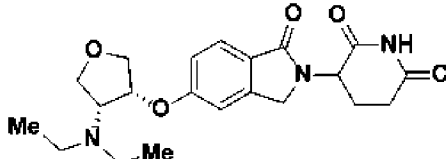
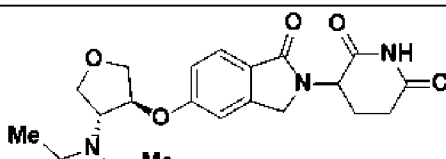
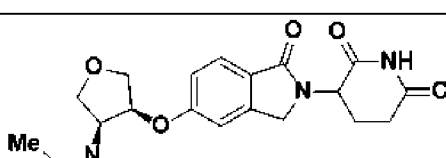
Структура соединения/название соединение
 1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил;
 1-((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил;
 1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил;
 1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил;

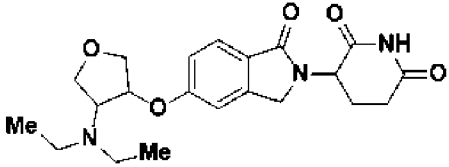
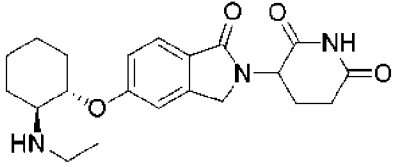
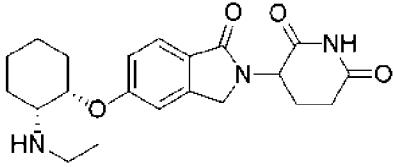
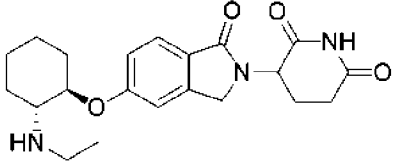
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

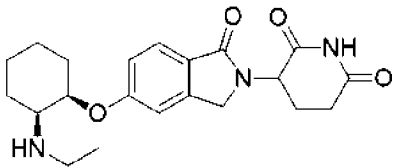
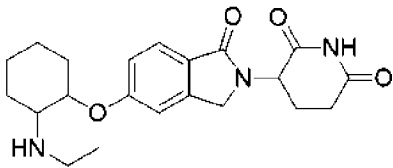
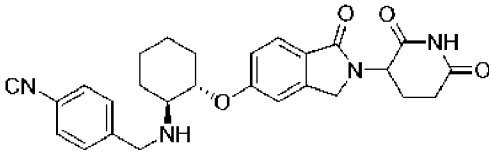
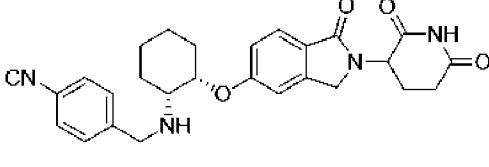
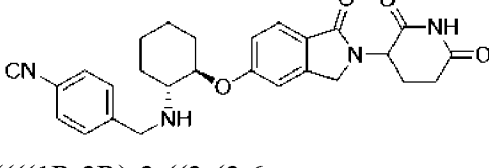
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3S,4S)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4S)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3S,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

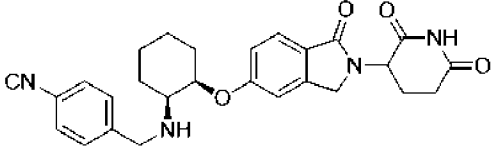
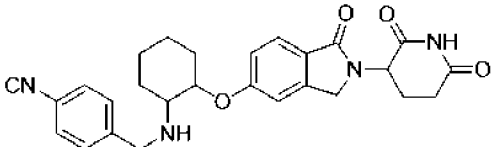
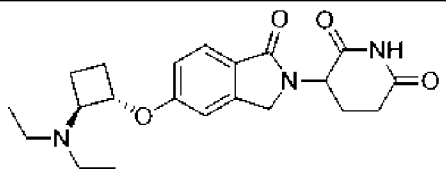
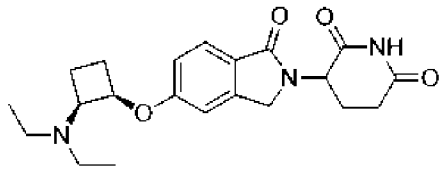
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((1S,2S)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((1R,2R)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((1S,2R)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((1R,2S)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

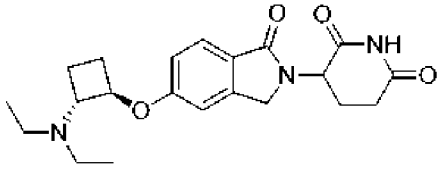
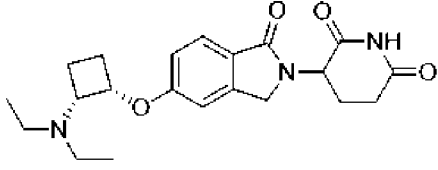
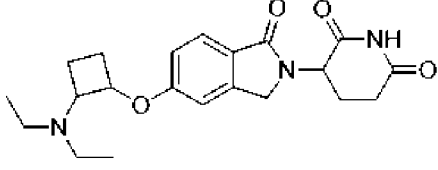
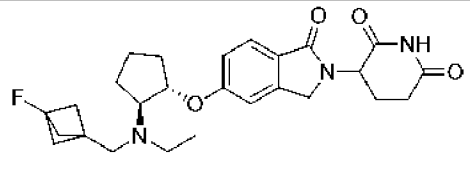
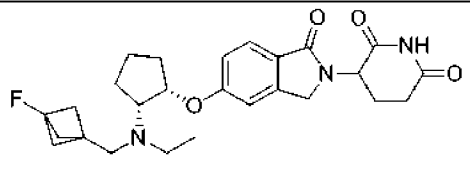
Структура соединения/название соединение
(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3S,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-

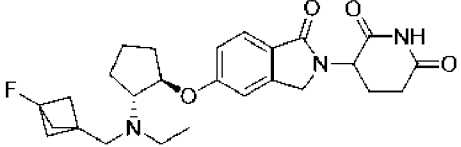
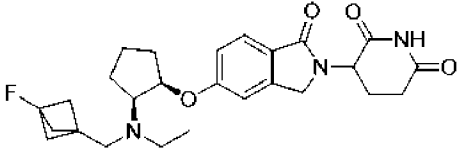
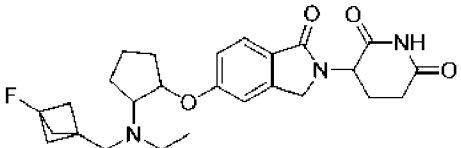
Структура соединения/название соединение
ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4S)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3R,4R)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((3S,4R)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


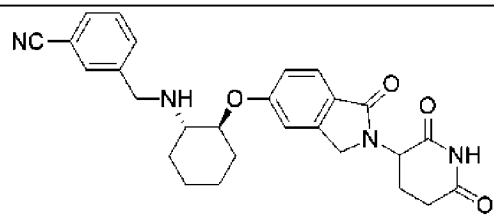
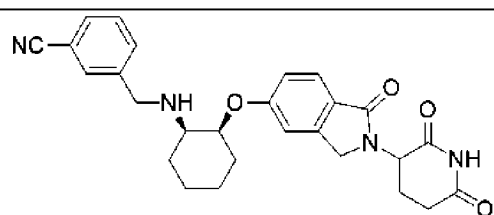
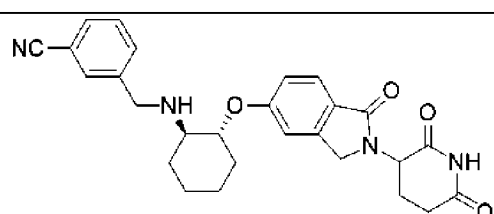
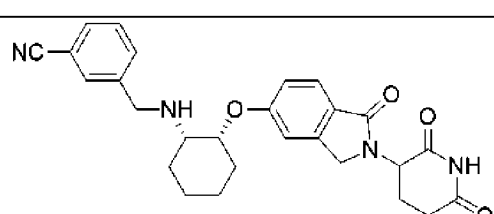
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((3S,4S)-4-((диэтиламино)тетрагидрофуран-3- ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((4-(диэтиламино)тетрагидрофуран- 3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2- (этиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2- (этиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- (этиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

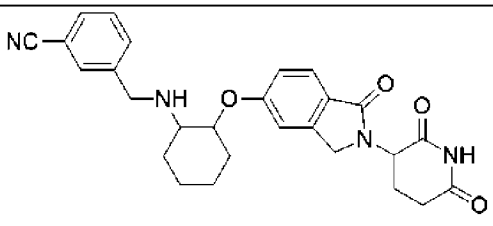
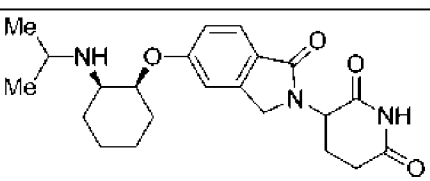
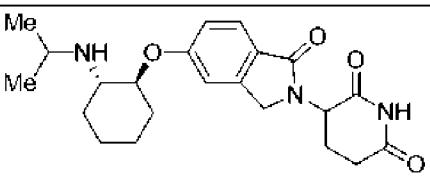
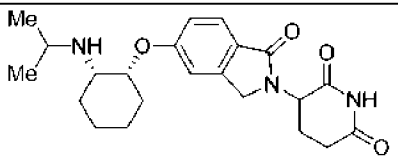
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2- (этиламино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(этиламино)циклогексил)окси)- 1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин- 3-ил)-1-оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензо нитрил;
 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин- 3-ил)-1-оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензо нитрил;
 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-

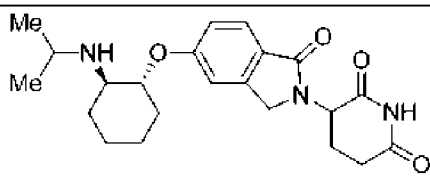
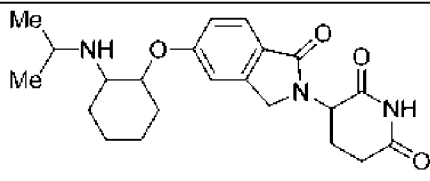
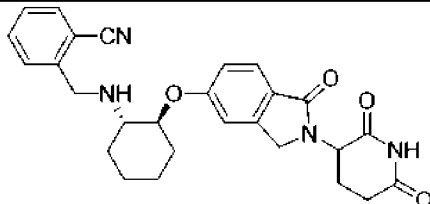
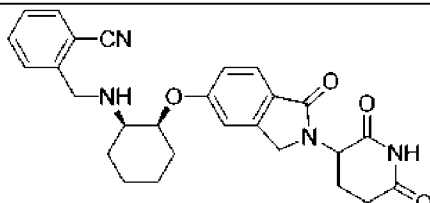
Структура соединения/название соединение
3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 3-(5-((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((1R,2S)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

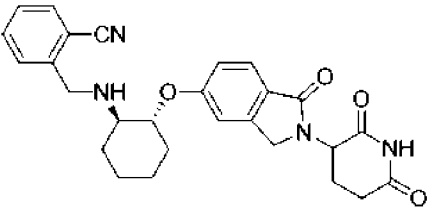
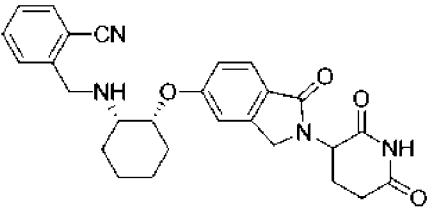
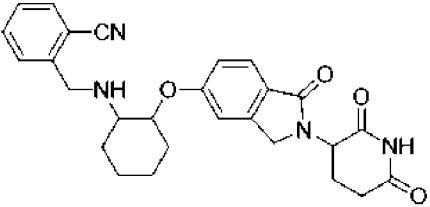
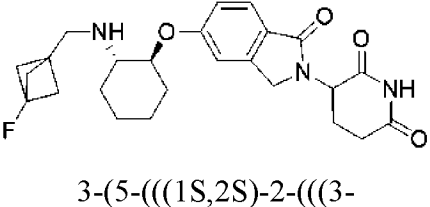
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

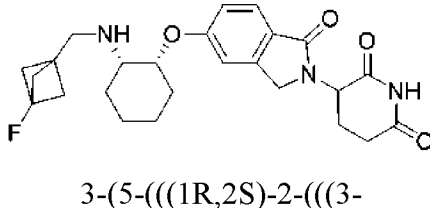
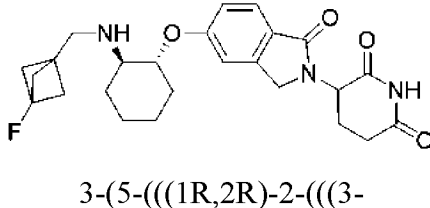
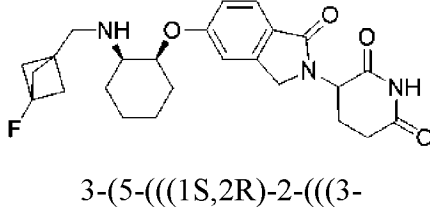
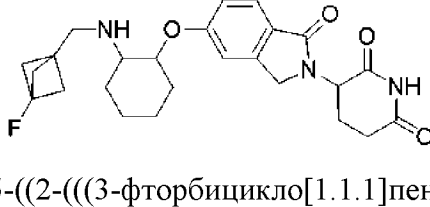
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2R)-2-(этил((3-фторбицкло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этил((3-фторбицкло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этил((3-фторбицкло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(этил((3-фторбицкло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

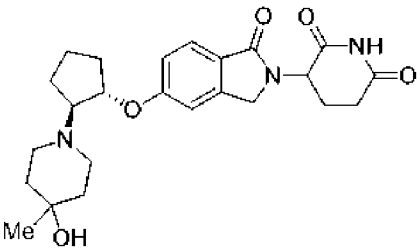
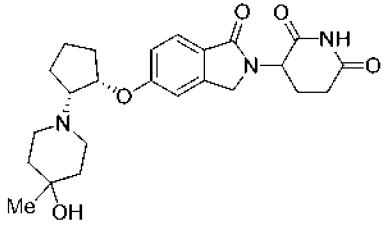
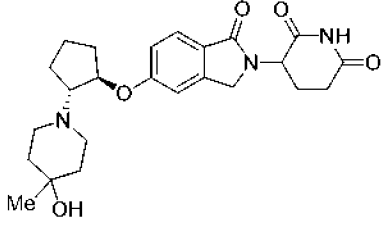
Структура соединения/название соединение
 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;

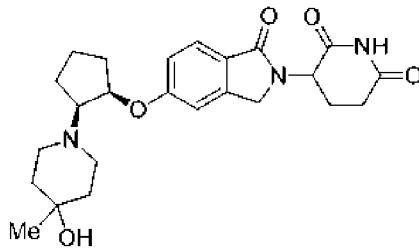
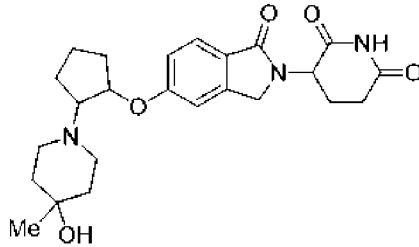
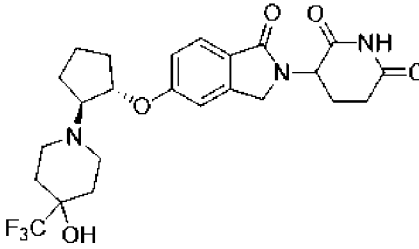
Структура соединения/название соединение
 3-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

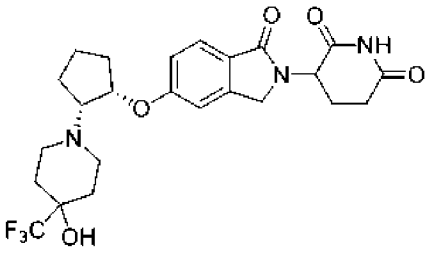
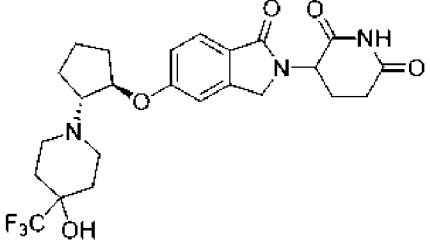
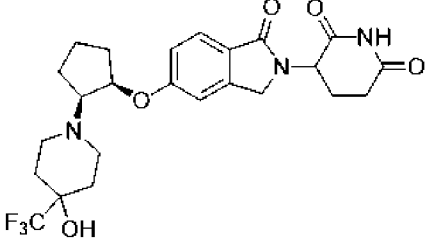
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 2-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 2-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;

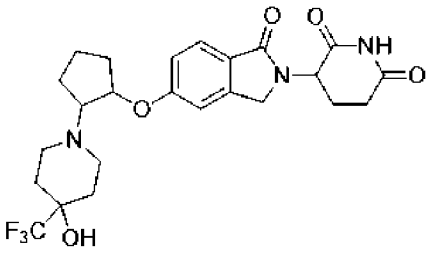
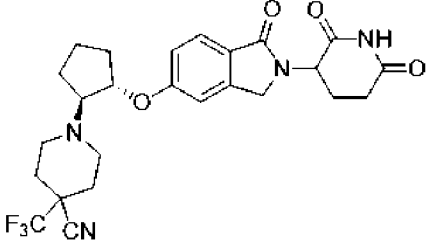
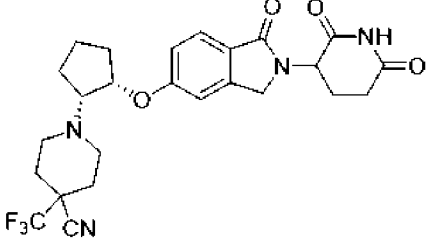
Структура соединения/название соединение
 2-(((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 2-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 2-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

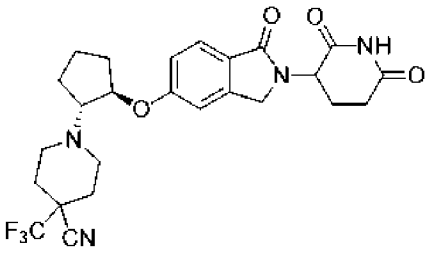
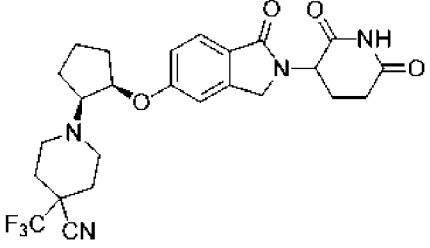
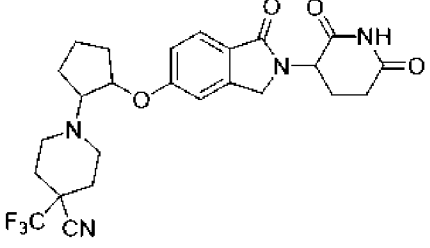
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

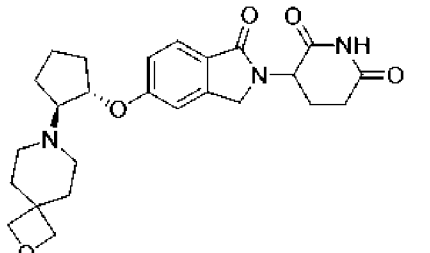
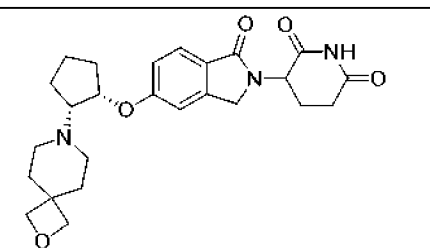
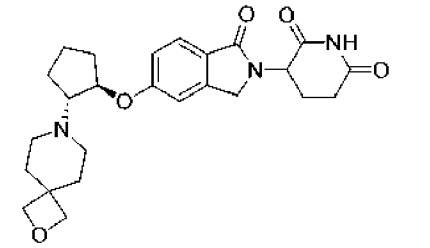
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

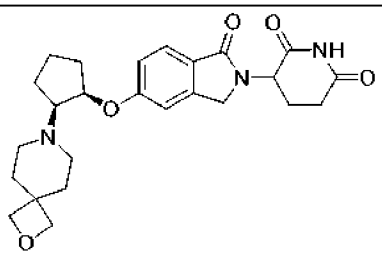
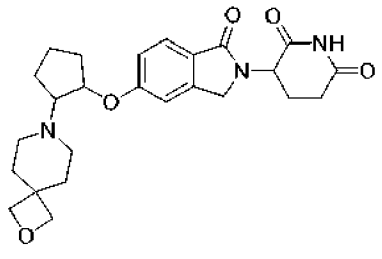
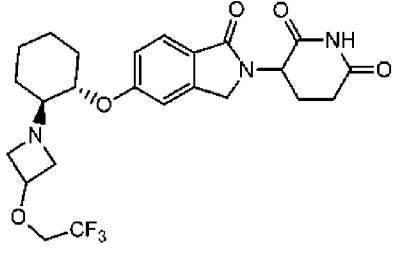
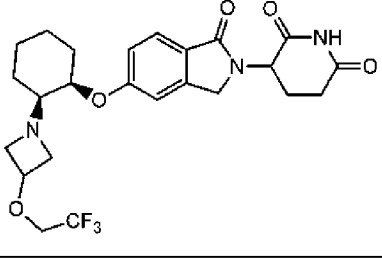
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

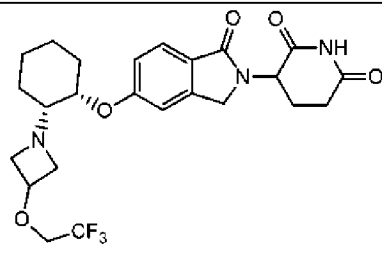
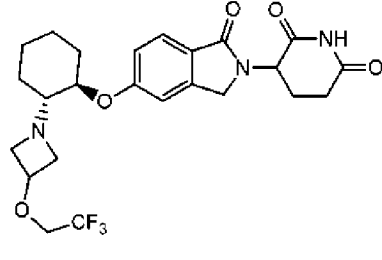
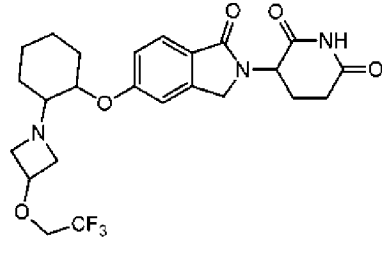
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

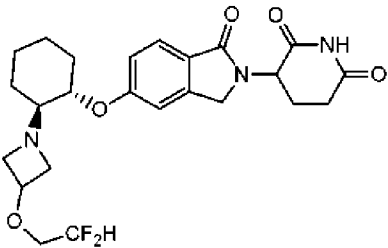
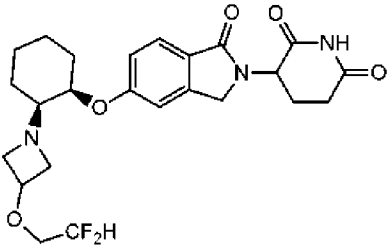
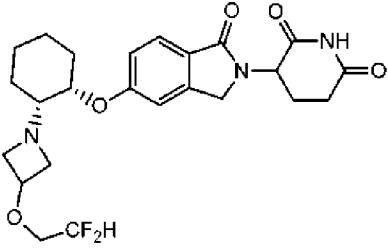
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрил;
 1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрил;

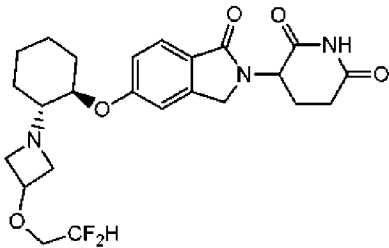
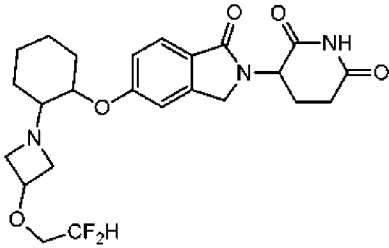
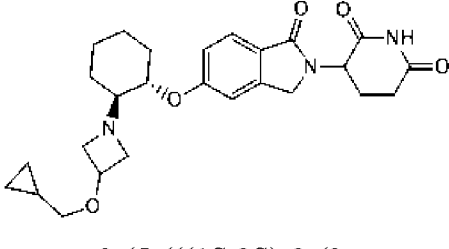
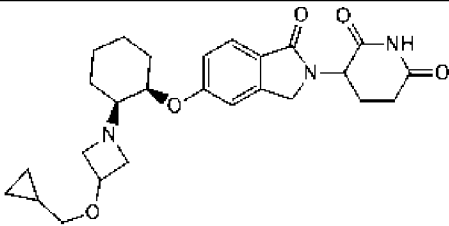
Структура соединения/название соединение
 1-((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрил;
 1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрил;
 1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрил;

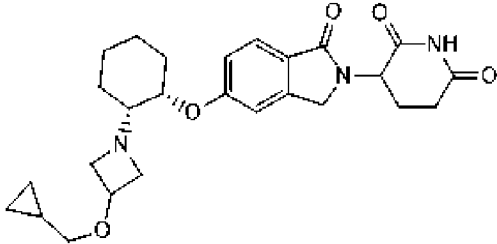
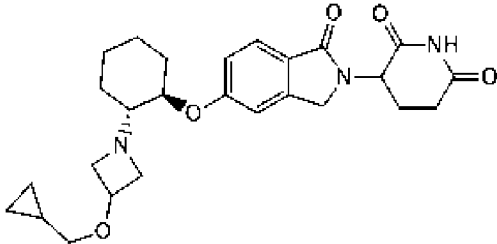
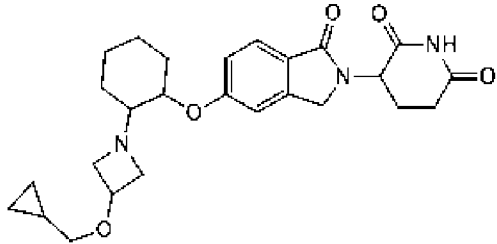
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

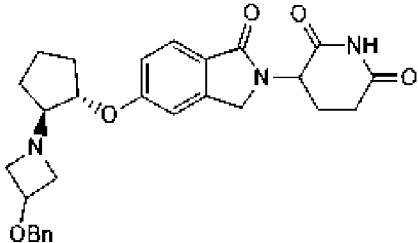
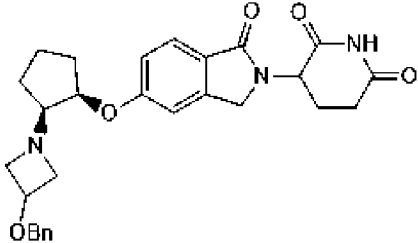
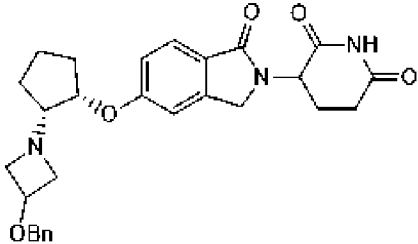
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

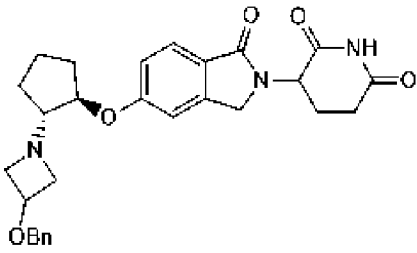
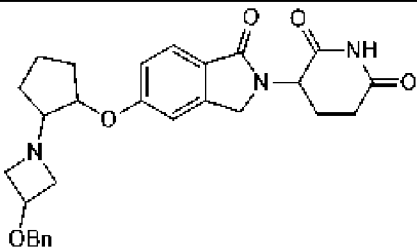
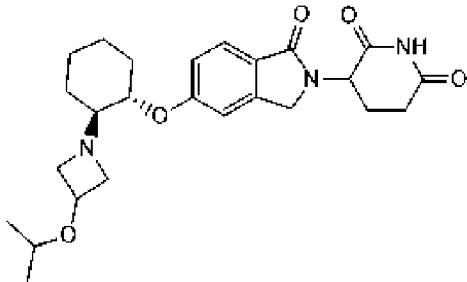
Структура соединения/название соединение
3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

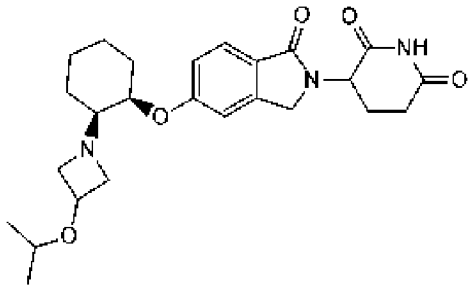
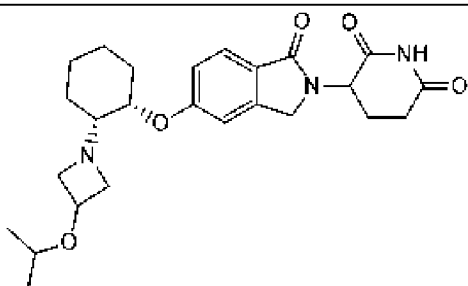
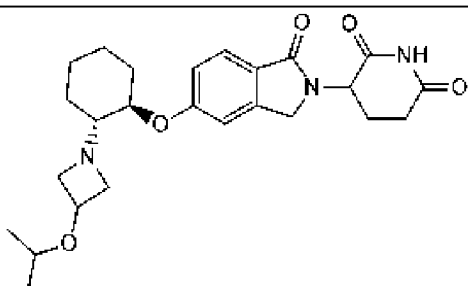
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2- дифторэтокс)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2- дифторэтокс)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2- дифторэтокс)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

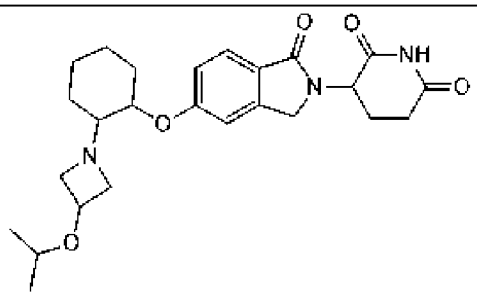
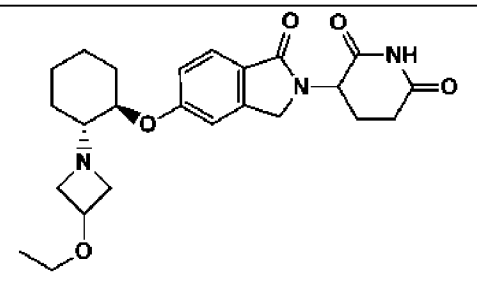
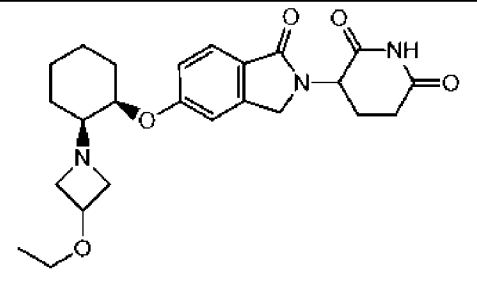
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2- дифторэтокс)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(3-(2,2-дифторэтокс)азетидин- 1-ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3- (циклопропилметокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;


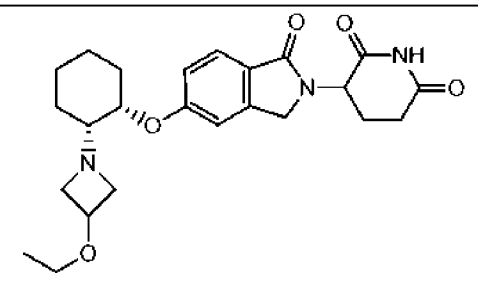
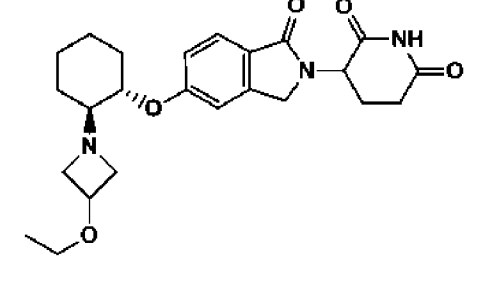
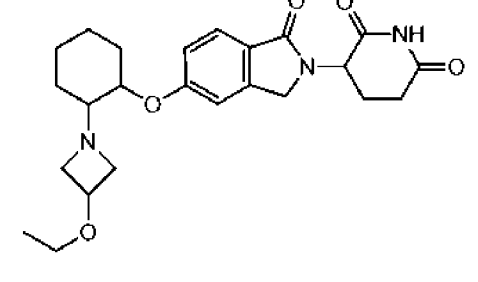
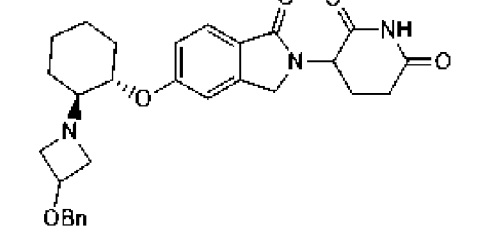
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2S)-2-(3-((циклопропилметокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-((циклопропилметокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-((циклопропилметокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-((циклопропилметокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

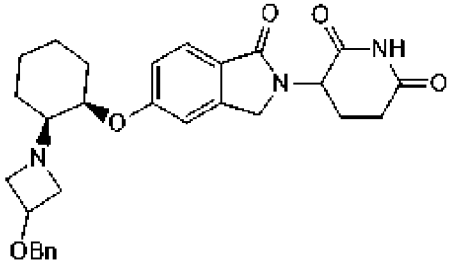
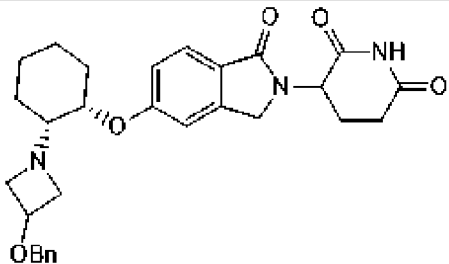
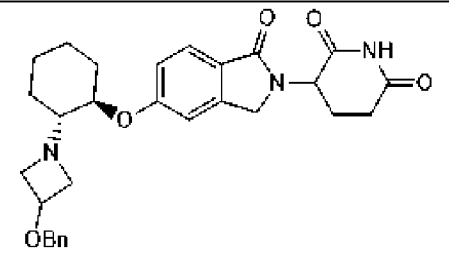
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(бензилокси)азетидин- 1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-((бензилокси)азетидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-((бензилокси)азетидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

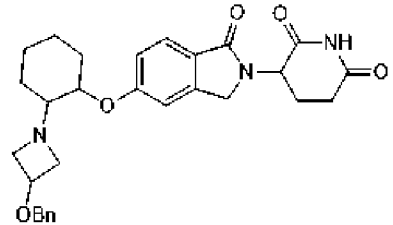
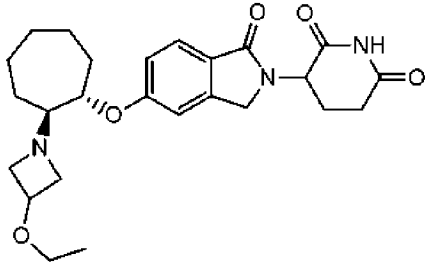
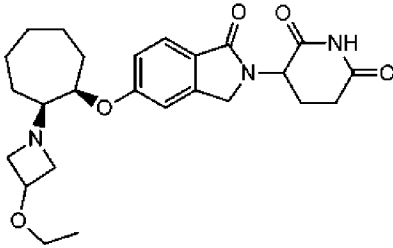
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

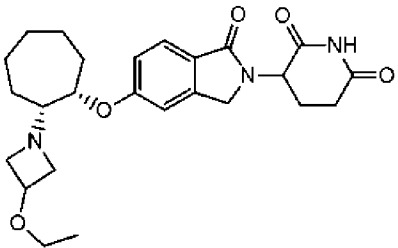
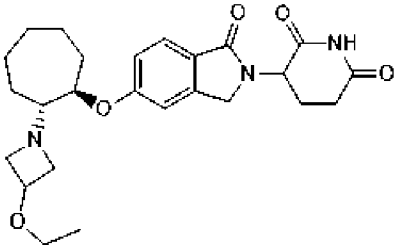
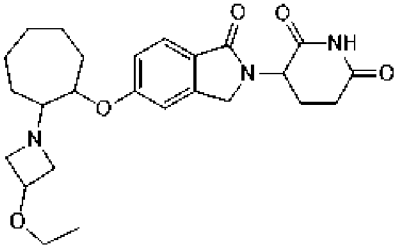
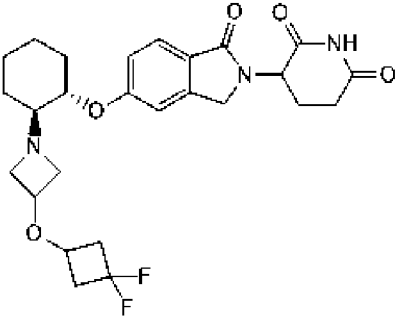
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

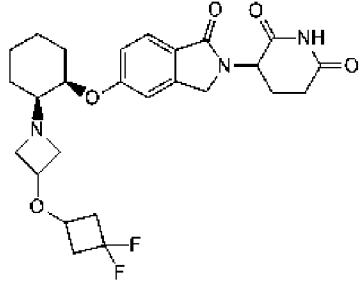
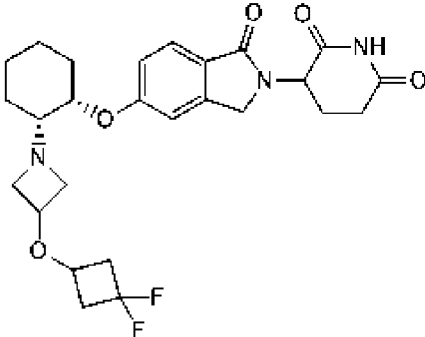
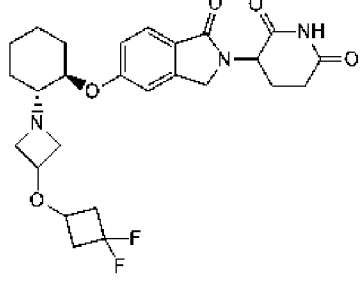
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

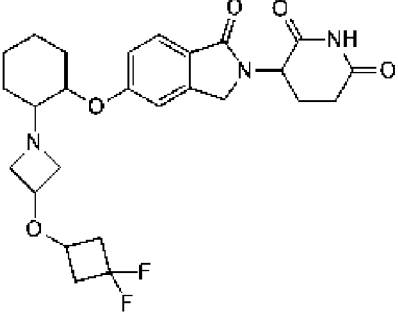
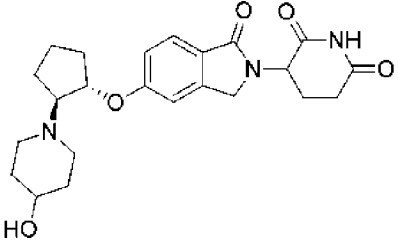
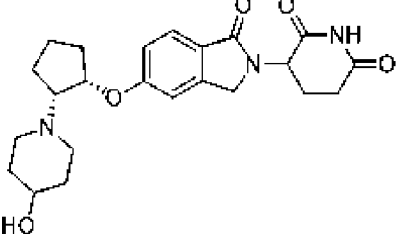
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-бензилоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

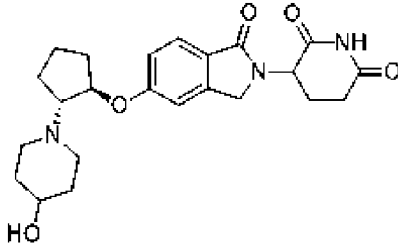
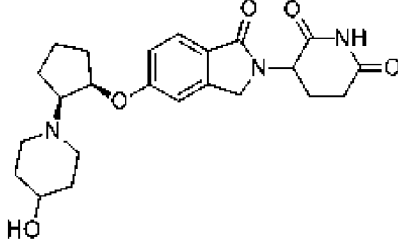
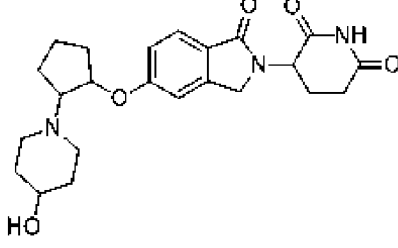
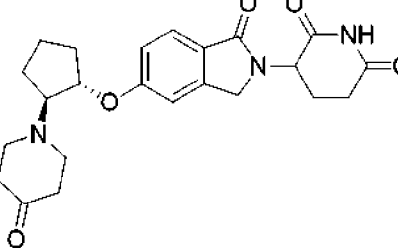
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

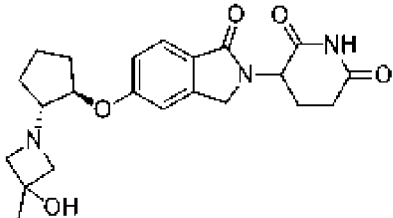
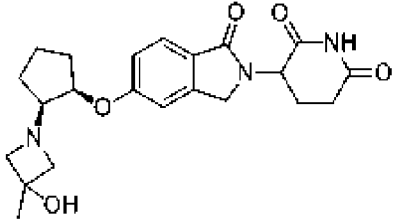
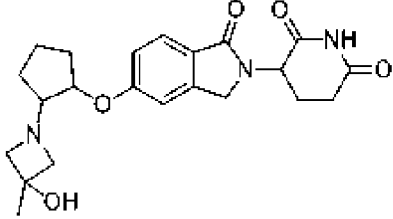
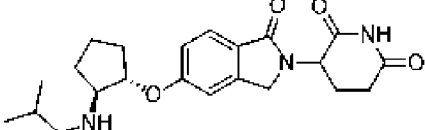
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-этоксиазетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-этоксиазетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

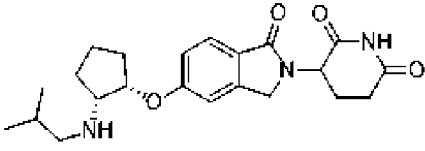
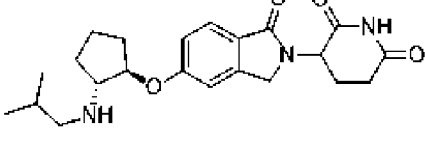
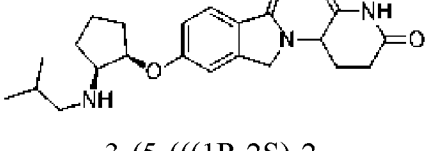
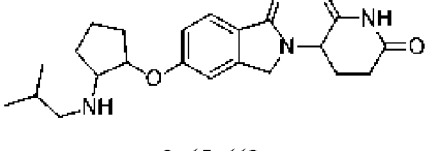
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-этоксiazетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


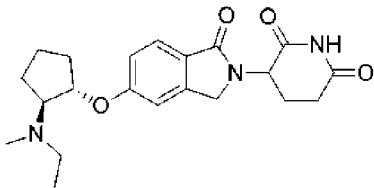
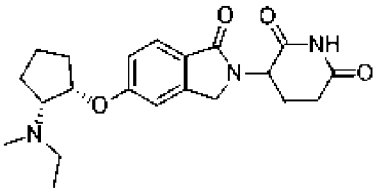
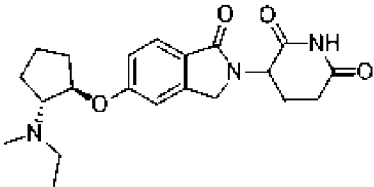
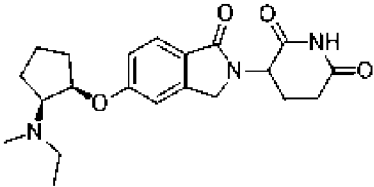
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-дифторциклобутокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3,3-дифторциклобутокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3,3-дифторциклобутокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


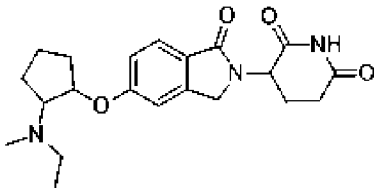
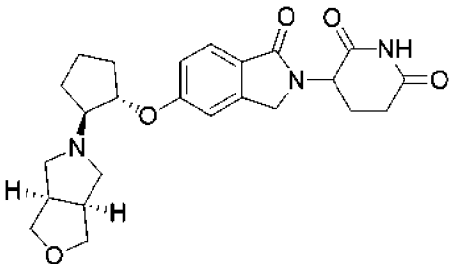
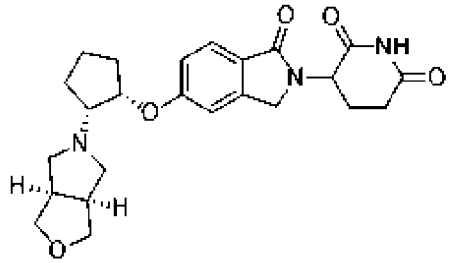
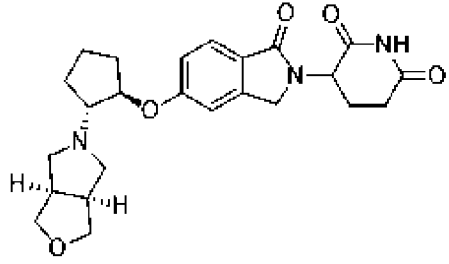
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3,3- дифторциклобутокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3,3- дифторциклобутокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин- 1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-гидроксипиперидин- 1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

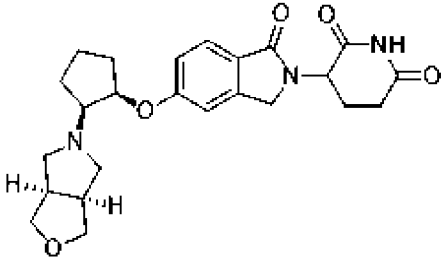
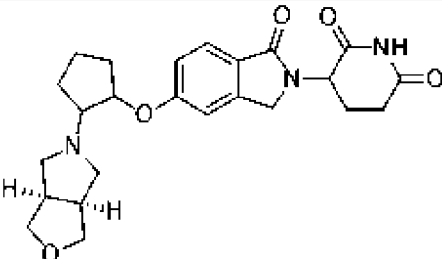
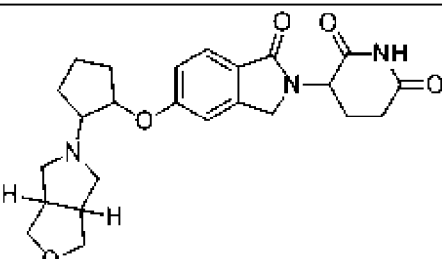
Структура соединения/название соединение
дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-гидроксипиперидин- 1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-гидроксипиперидин- 1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((2-(4-гидроксипиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;


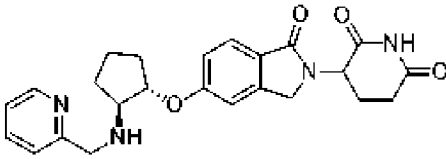
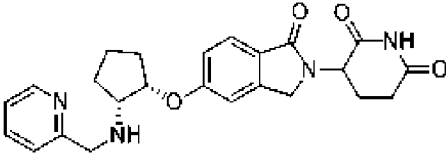
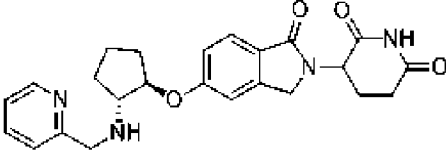
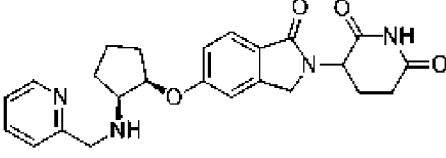
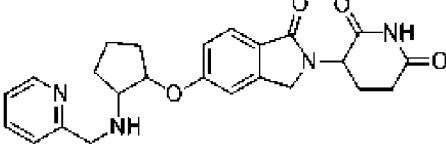
Структура соединения/название соединение
1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(изобутиламино)циклопентил)окси)-1-

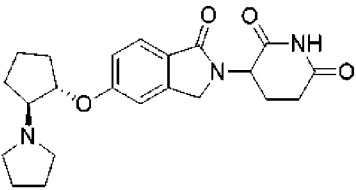
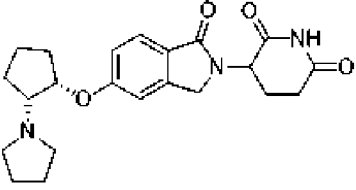
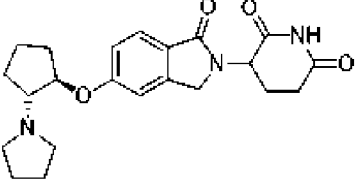
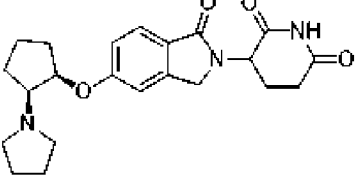
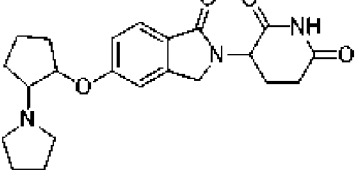
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(изобутиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(изобутиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(изобутиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(изобутиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

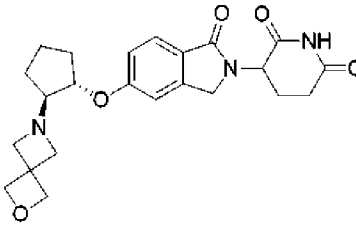
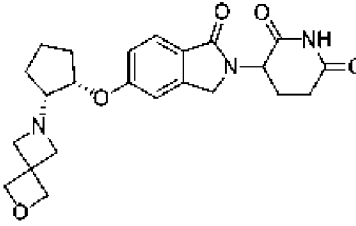
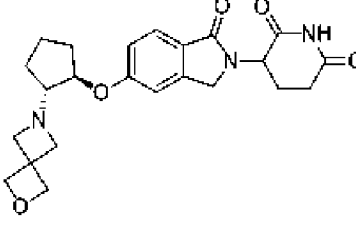
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

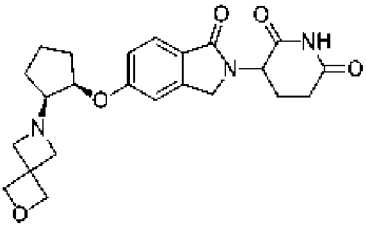
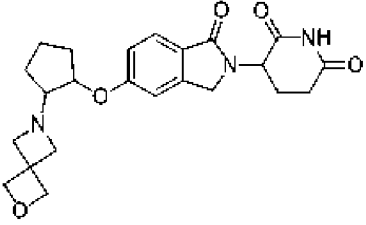
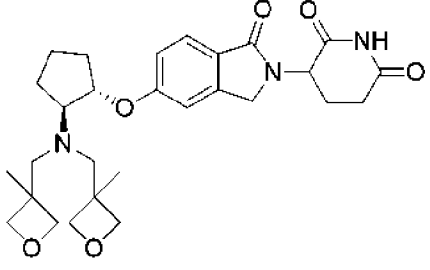
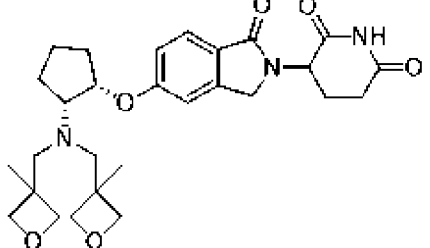
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((3aR,6aS)-

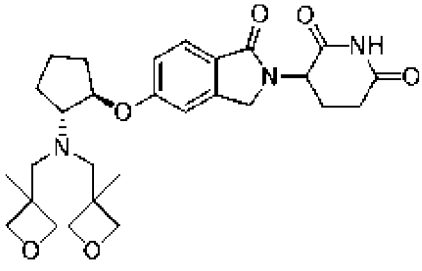
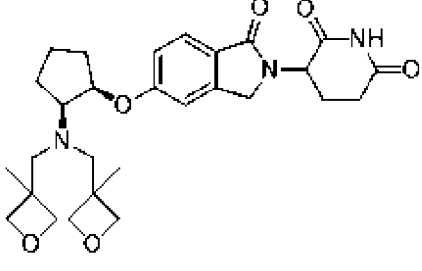
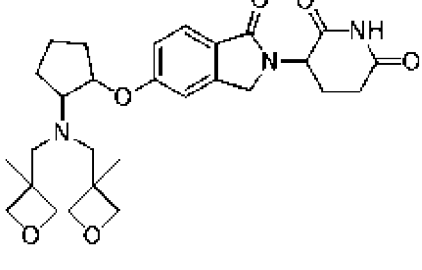
Структура соединения/название соединение
тетрагидро-1H-фуро[3,4-с]пиррол-5(3H)- ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((3aR,6aS)- тетрагидро-1H-фуро[3,4-с]пиррол-5(3H)- ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-((3aR,6aS)-тетрагидро- 1H-фуро[3,4-с]пиррол-5(3H)- ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-(тетрагидро-1H-фуро[3,4- с]пиррол-5(3H)- ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

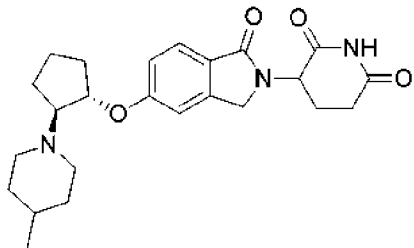
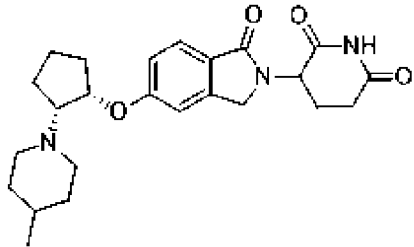
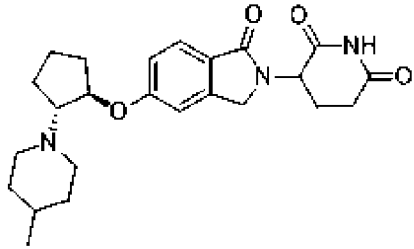
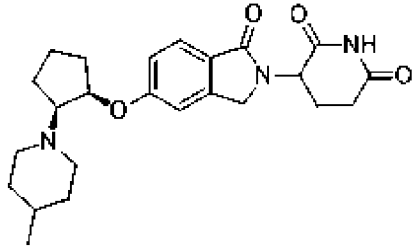
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклопентил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклопентил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклопентил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклопентил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-((пиридин-2- илметил)амино)циклопентил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

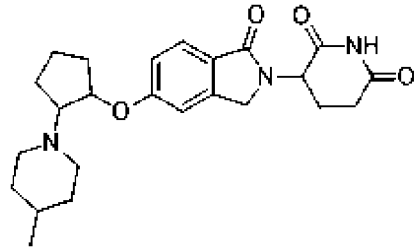
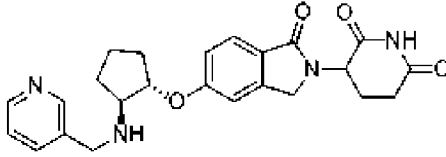
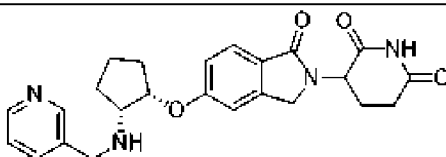
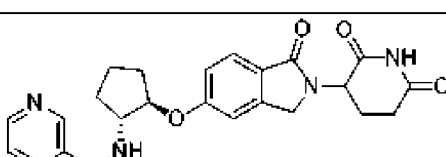
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-(пирролидин-1-

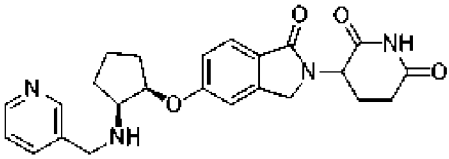
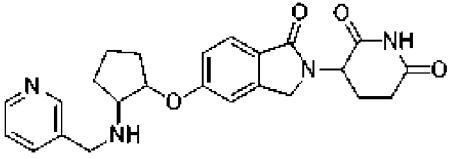
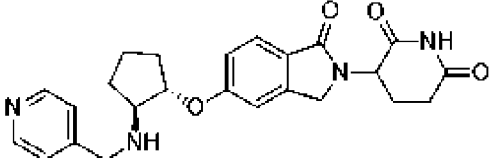
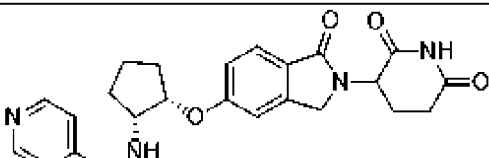
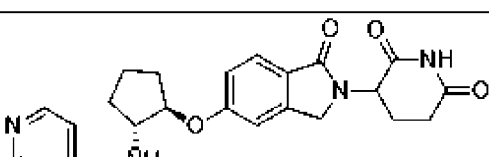
Структура соединения/название соединение
ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

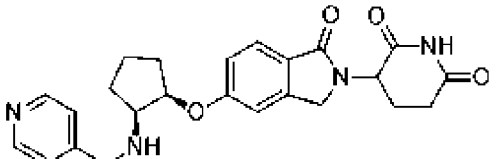
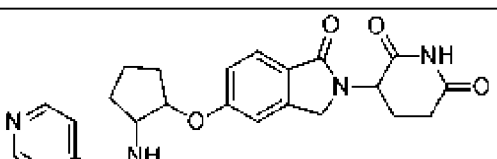
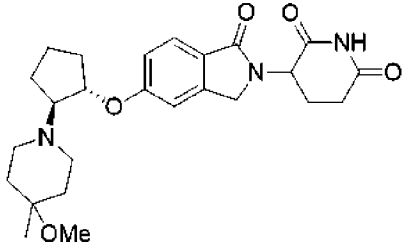
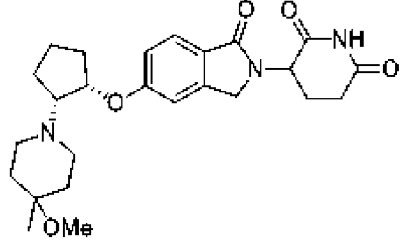
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(бис((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


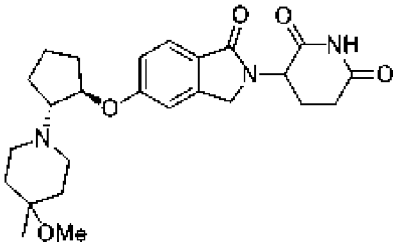
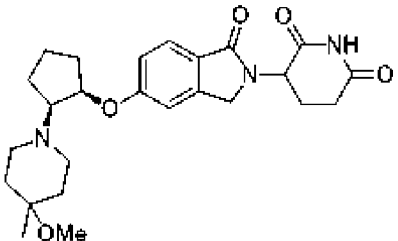
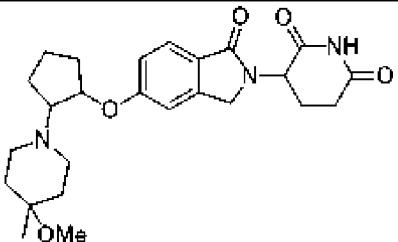
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2R)-2-(бис((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(бис((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бис((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(бис((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

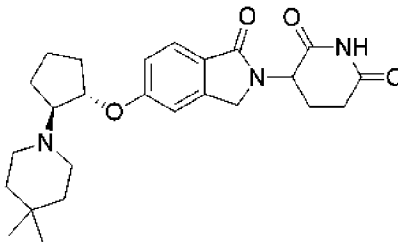
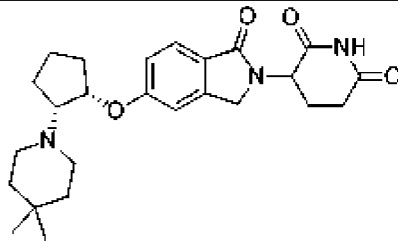
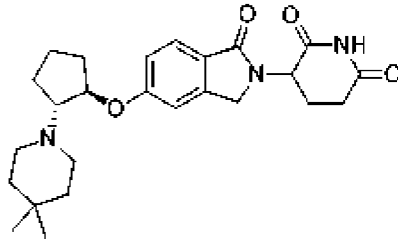
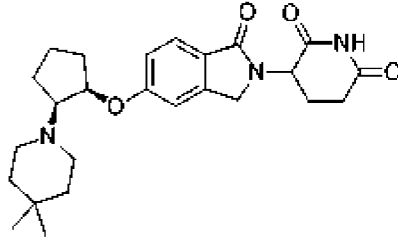
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

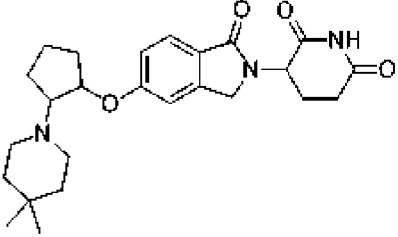
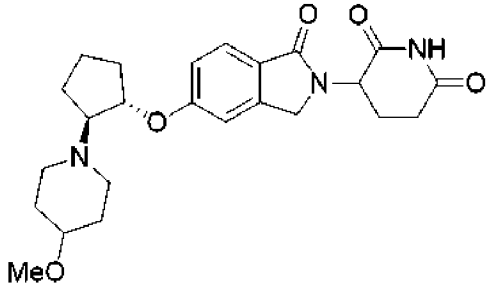
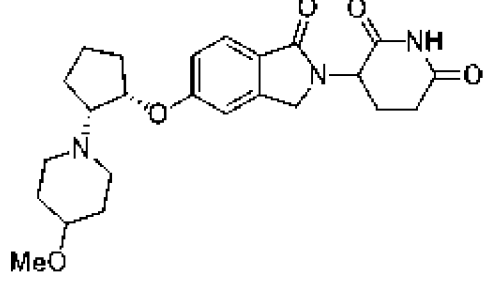
Структура соединения/название соединение
ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

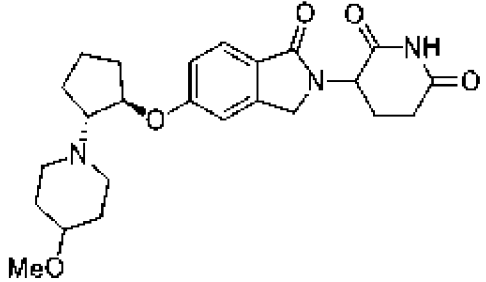
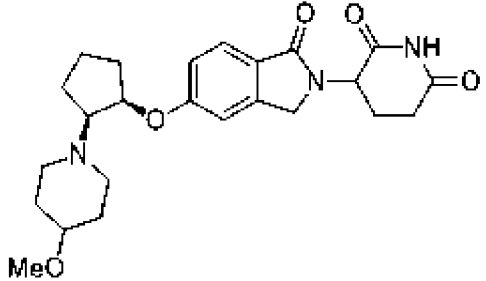
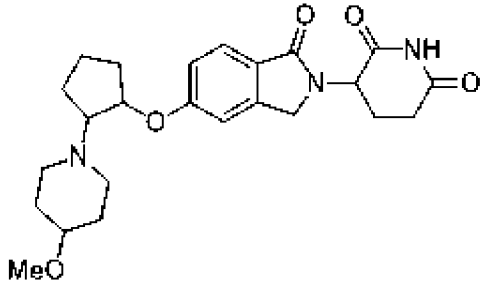
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-((пиридин-3-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

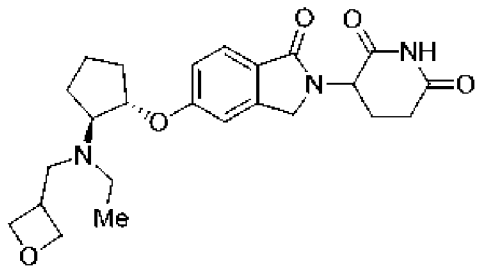
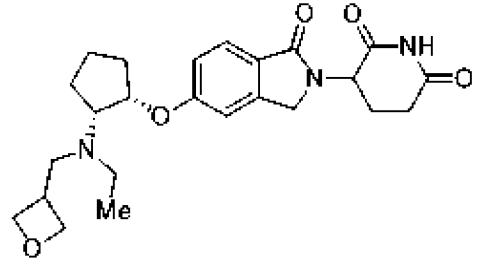
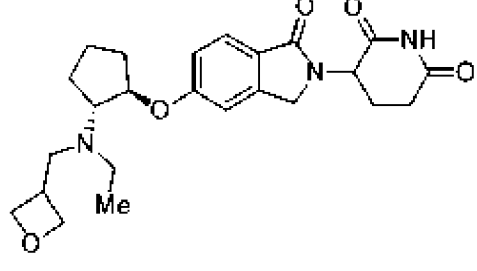
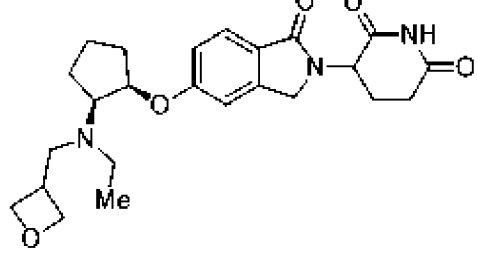
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-((пиридин-4-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

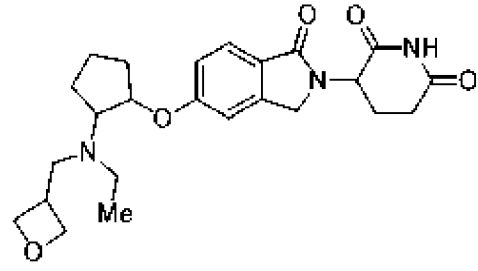
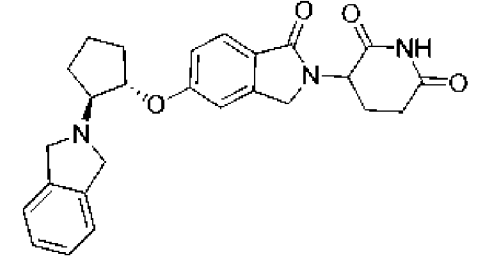
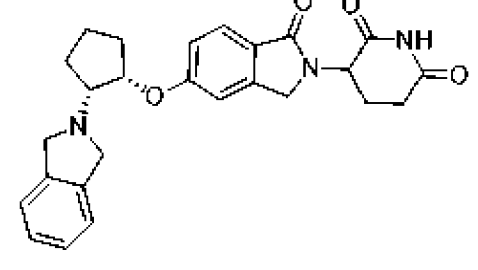
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

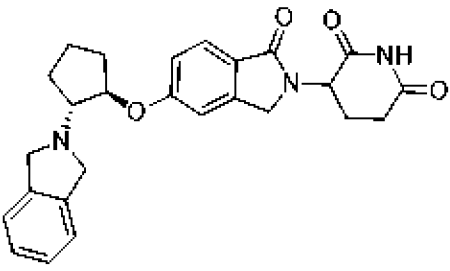
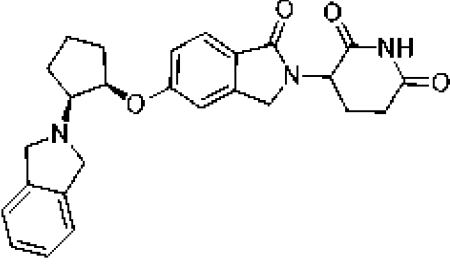
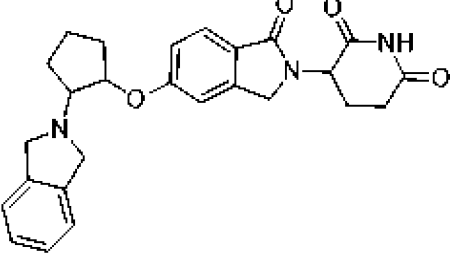
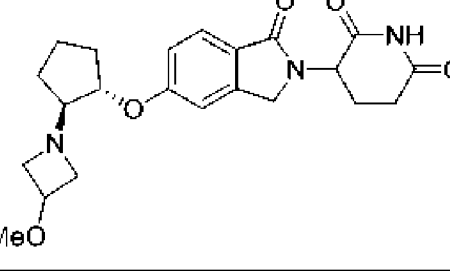
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

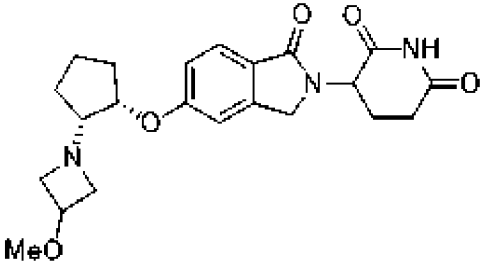
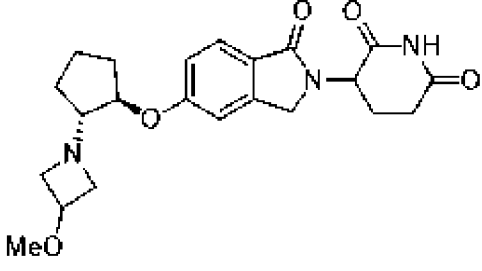
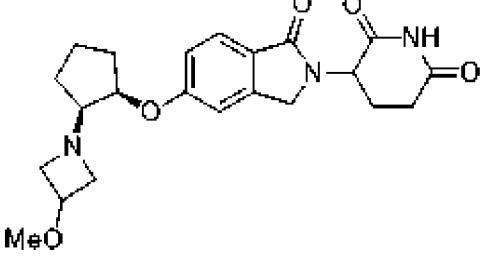
Структура соединения/название соединение
1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(4,4-диметилпиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-метоксиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-метоксиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

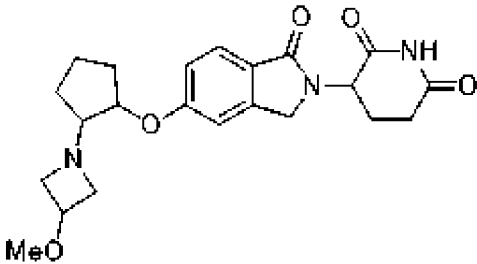
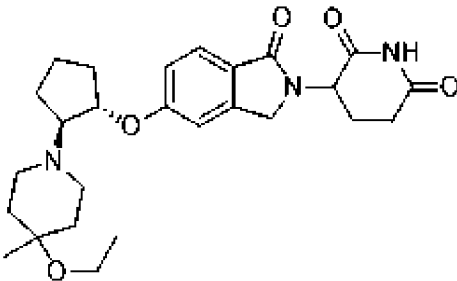
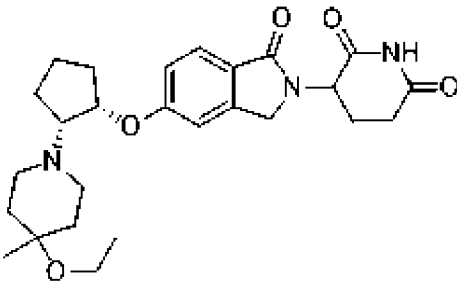
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-метоксиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-метоксиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(4-метоксиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион

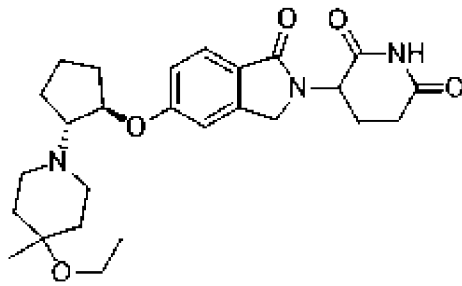
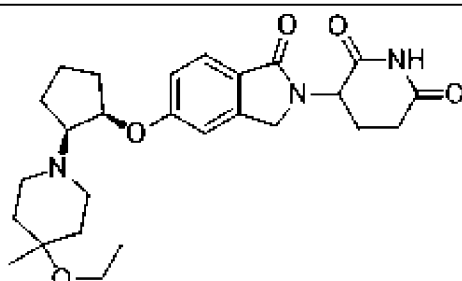
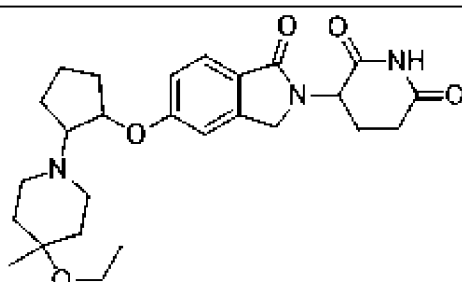
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(оксетан-3-илметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(оксетан-3-илметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(оксетан-3-илметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


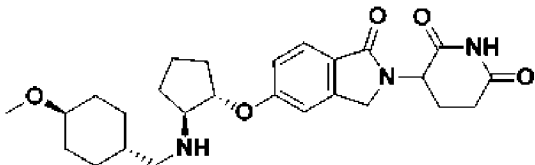
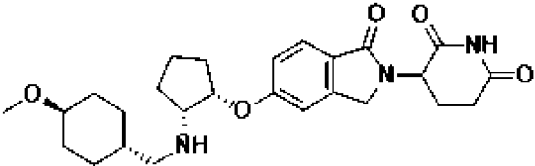
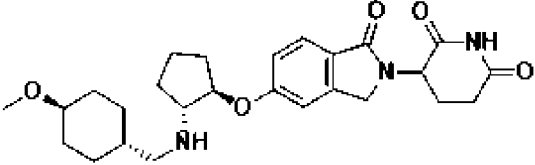
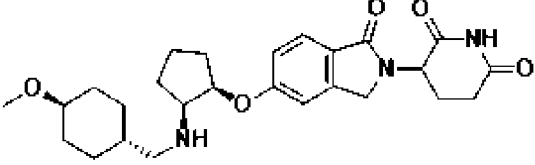
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(оксетан-3-илметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(этил(оксетан-3-илметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(изоиндолин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(изоиндолин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

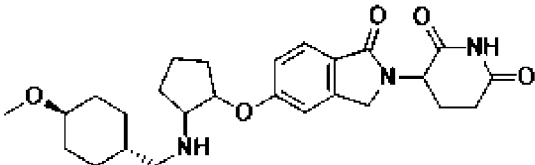
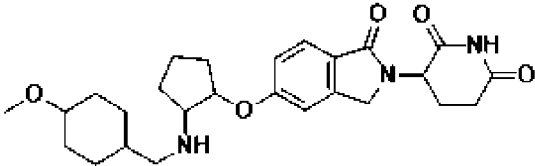
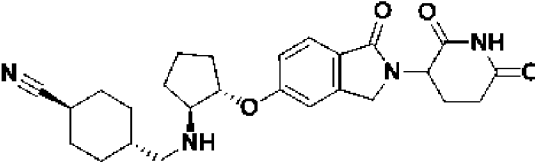
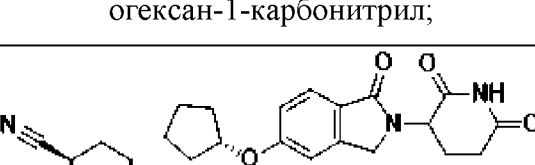
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(изоиндолин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(изоиндолин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(изоиндолин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


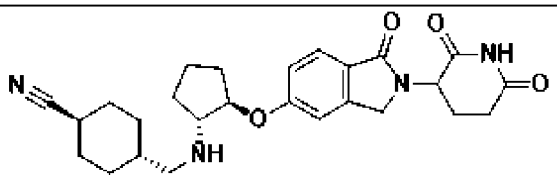
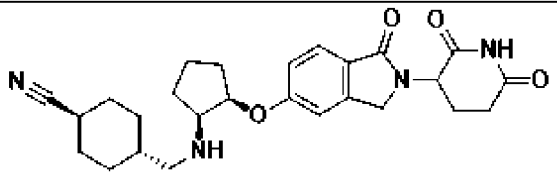
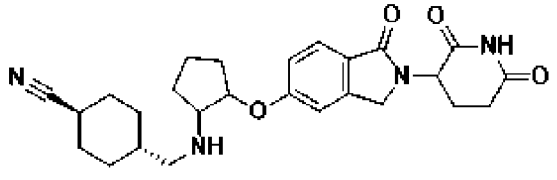
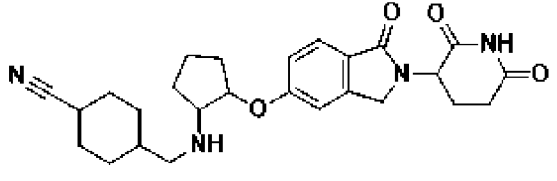
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-метоксизетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-метоксизетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-метоксизетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-метоксизетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

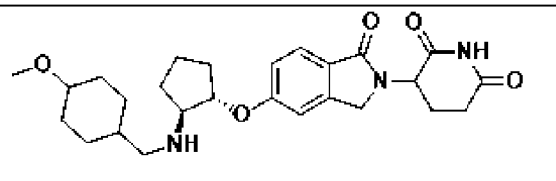
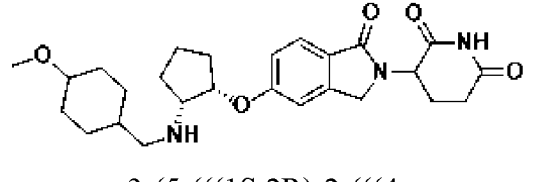
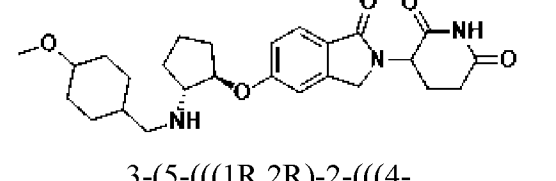
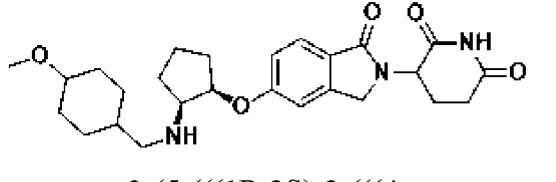
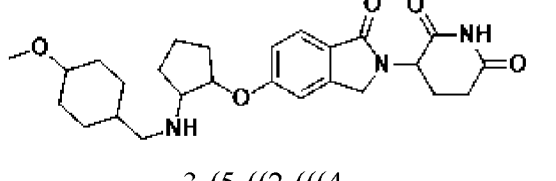
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-этоксид-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-этоксид-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

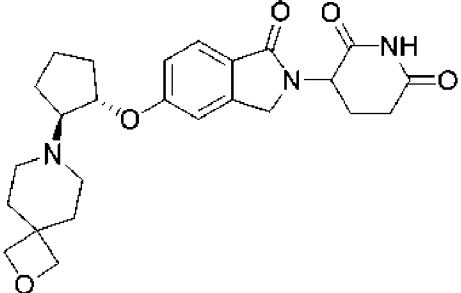
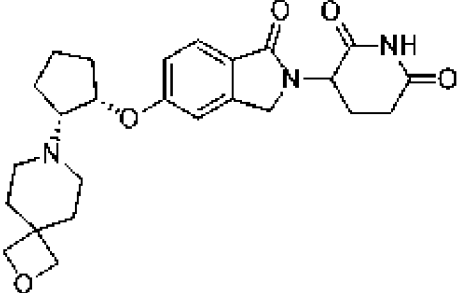
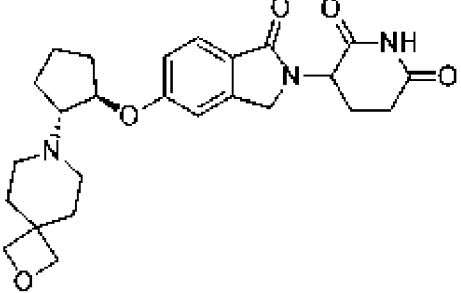
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-этоксид-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-этоксид-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-этоксид-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

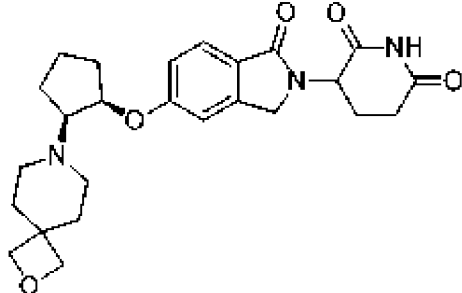
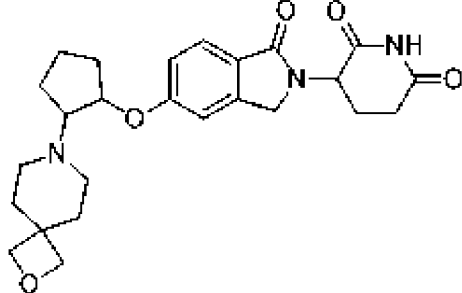
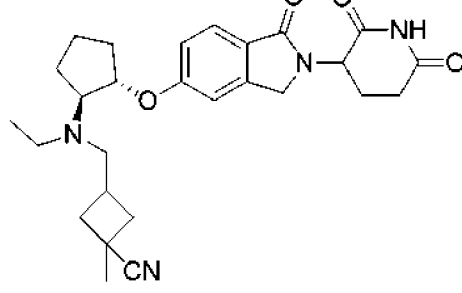
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1R,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1R,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

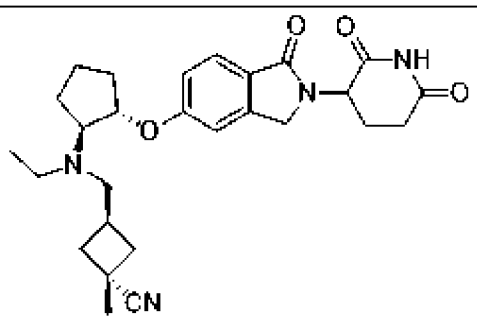
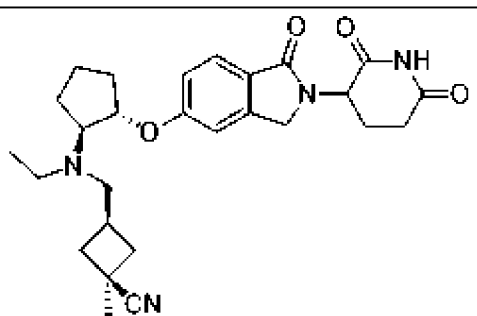
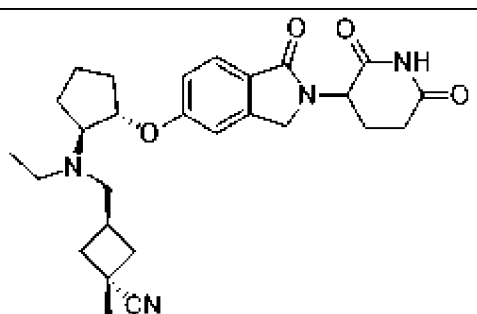
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((2-((((1R,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-((((4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 (1S,4R)-4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)амино)метил)циклогексан-1-карбонитрил;
 (1R,4r)-4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)амино)метил)циклогексан-1-карбонитрил;

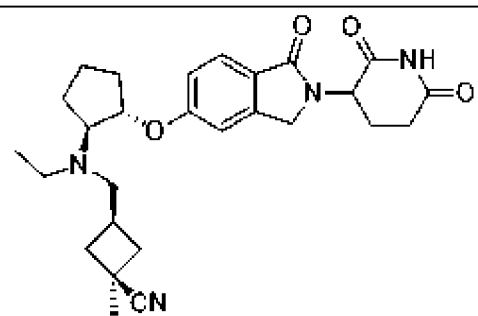
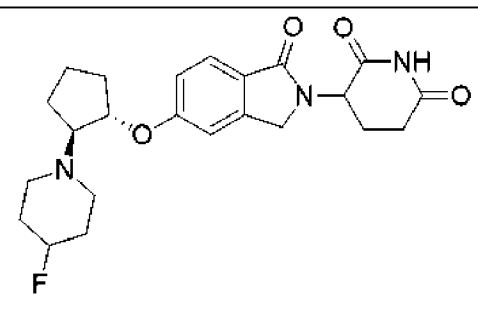
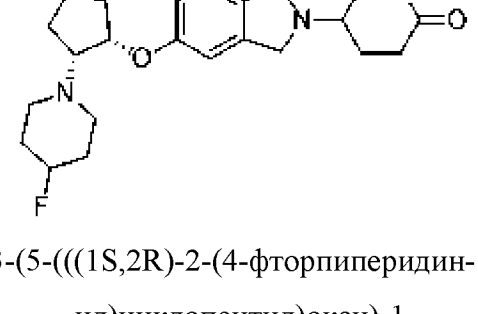
Структура соединения/название соединение
 (1R,4r)-4-(((1R,2R)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)амино)метил)цикл огексан-1-карбонитрил;
 (1S,4r)-4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)амино)метил)цикл огексан-1-карбонитрил;
 (1r,4r)-4-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин- 3-ил)-1-оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)амино)метил)цикл огексан-1-карбонитрил;
 4-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)амино)метил)цикл огексан-1-карбонитрил;

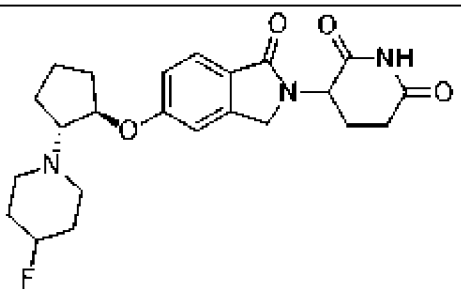
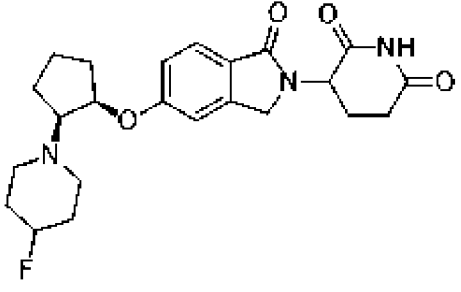
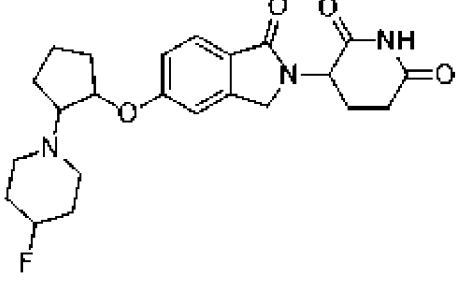
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

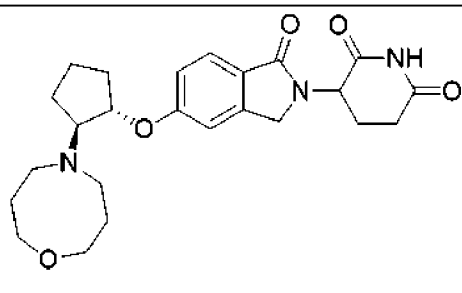
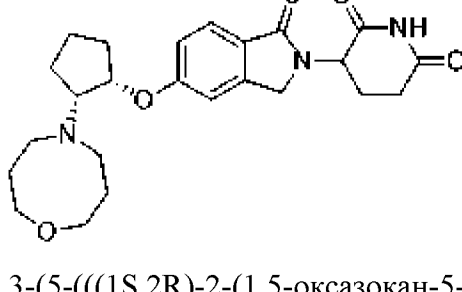
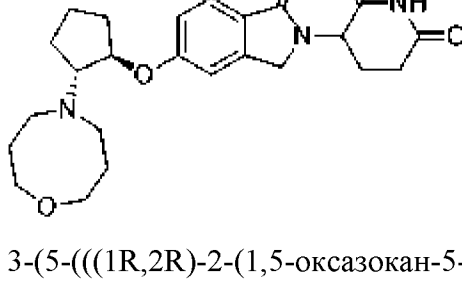
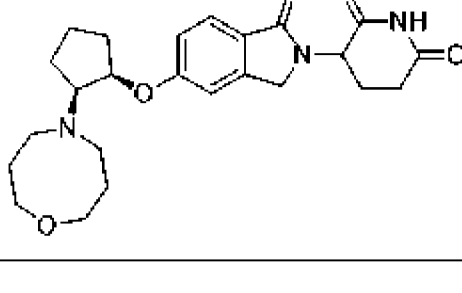
Структура соединения/название соединение
метоксициклогексил)метил)амино)цикло- пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-7- азаспиро[3.5]нонан-7- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-7- азаспиро[3.5]нонан-7- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-7- азаспиро[3.5]нонан-7-

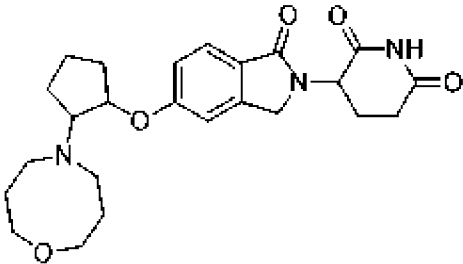
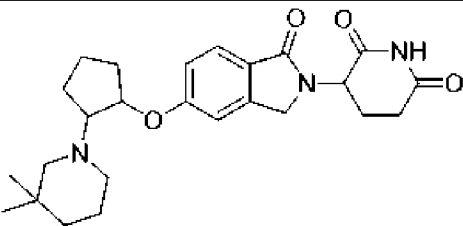
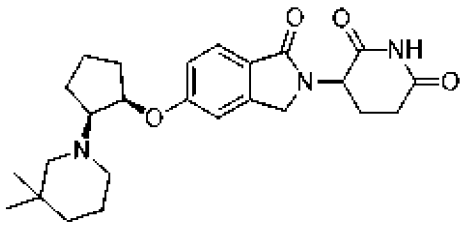
Структура соединения/название соединение
ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-7- азаспиро[3.5]нонан-7- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин- 3-ил)-1-оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил

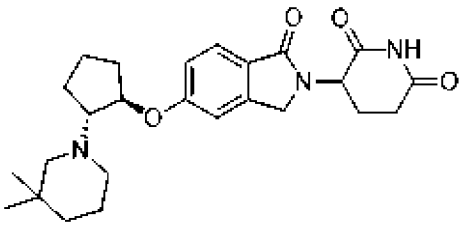
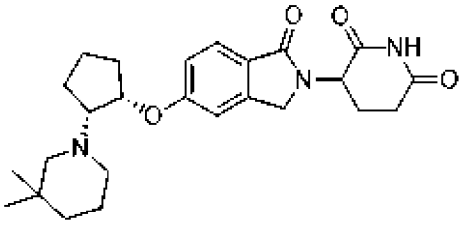
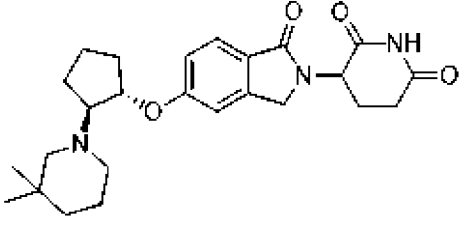
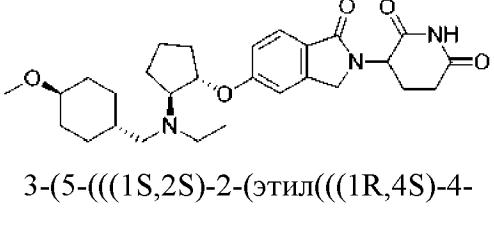
Структура соединения/название соединение
)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;  (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 <i>транс</i>-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил

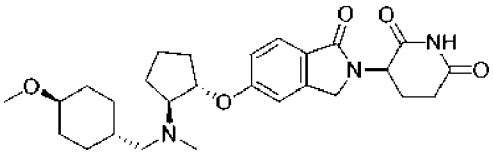
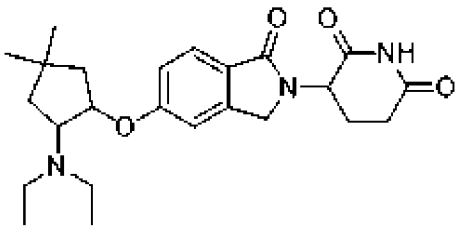
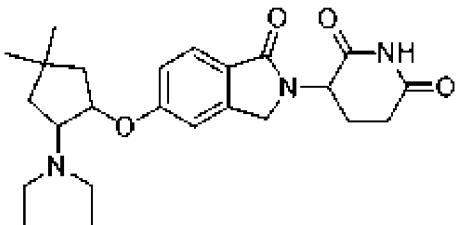
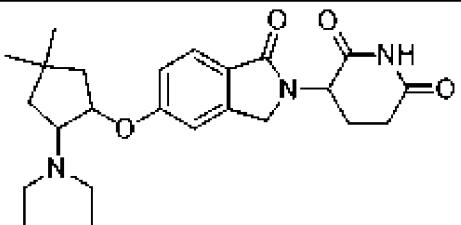
Структура соединения/название соединение
)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;  <i>цис</i>-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 3-(5-((((1S,2S)-2-(4-фторпиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((((1S,2R)-2-(4-фторпиперидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

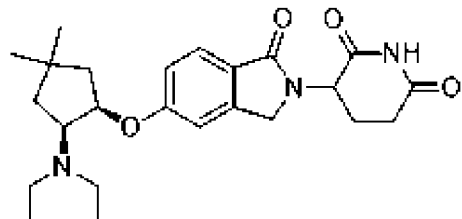
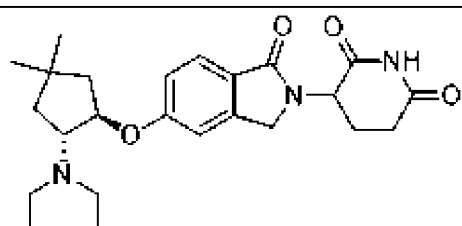
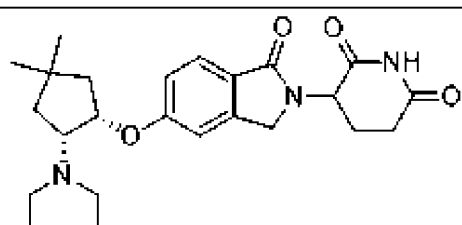
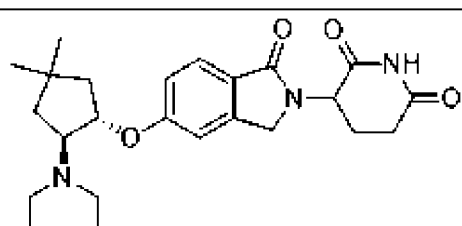
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

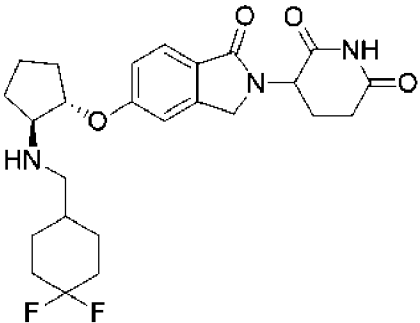
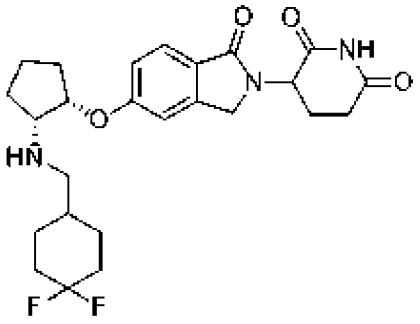
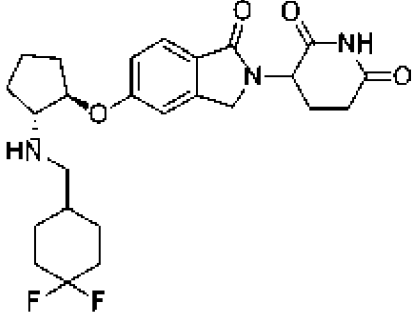
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


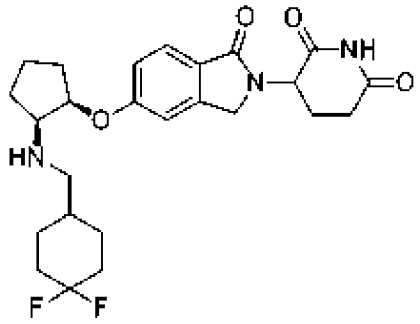
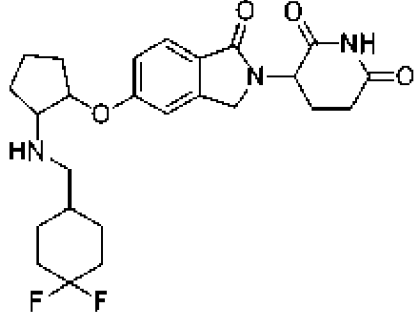
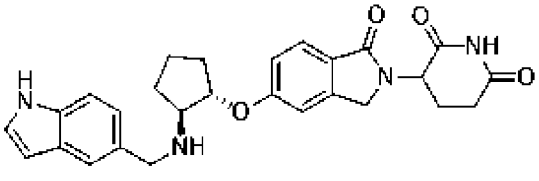
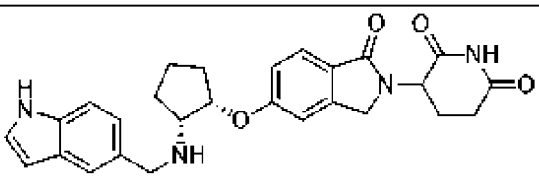
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2S)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

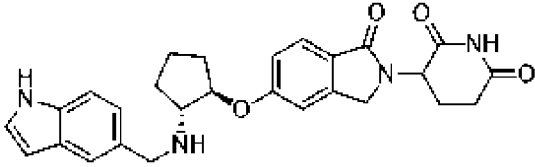
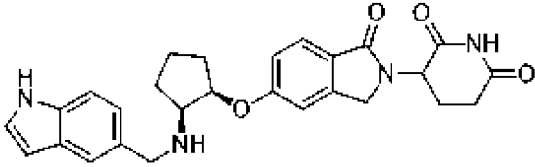
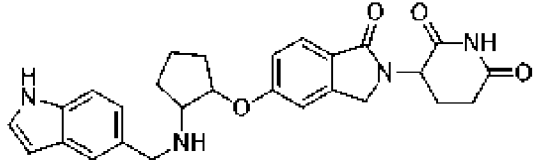
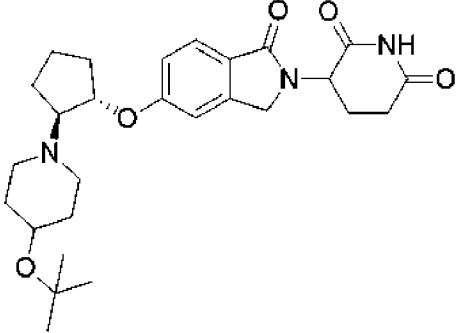
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

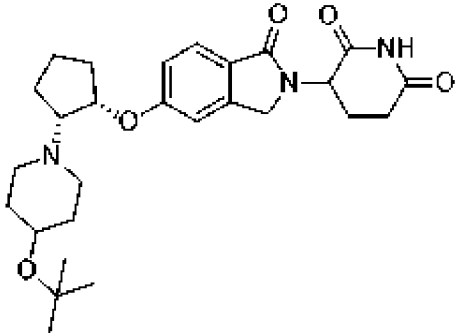
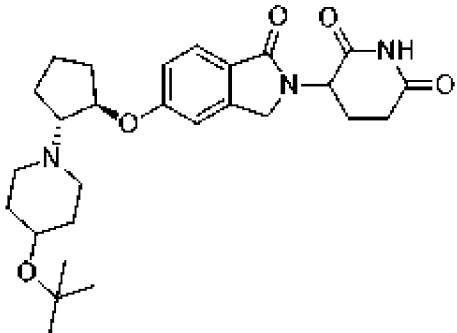
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 <i>транс</i>-3-(5-((2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 <i>цис</i>-3-(5-((2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

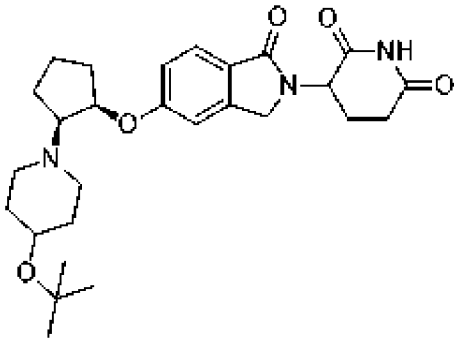
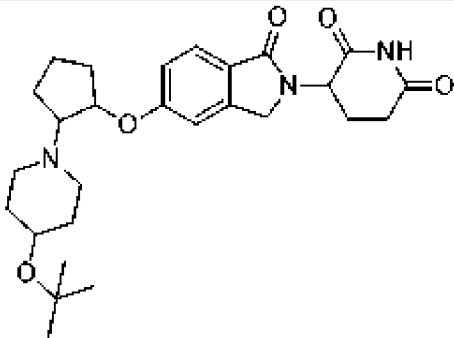
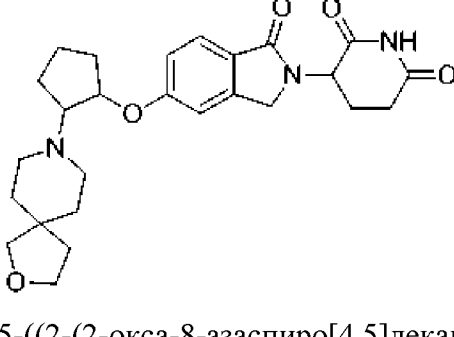
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

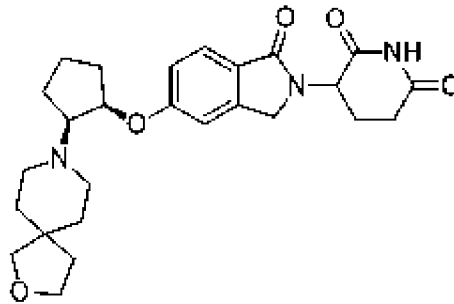
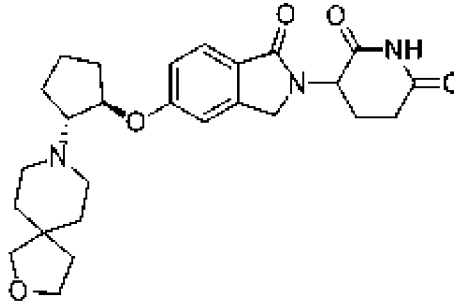
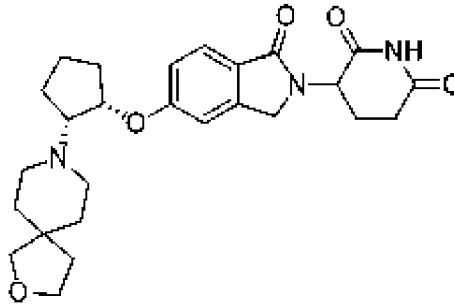
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

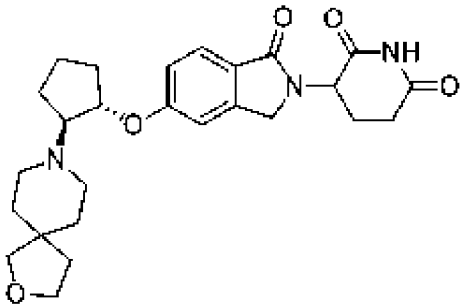
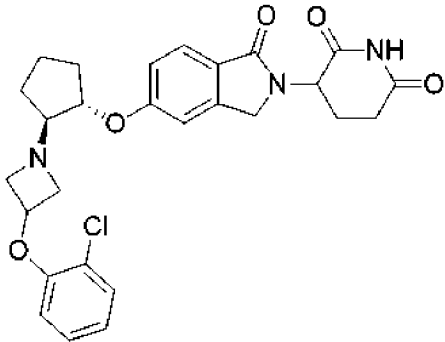
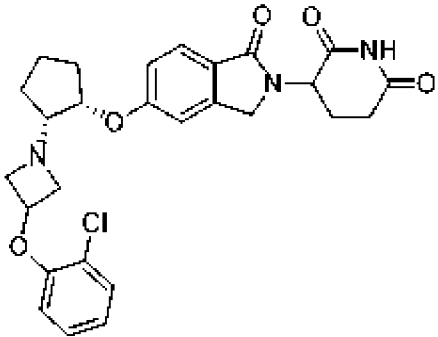
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1H-индол-5-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1H-индол-5-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

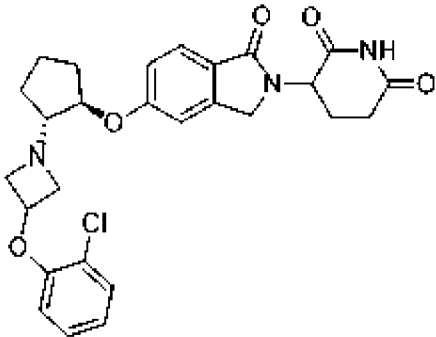
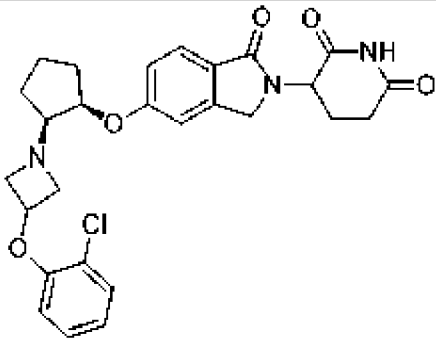
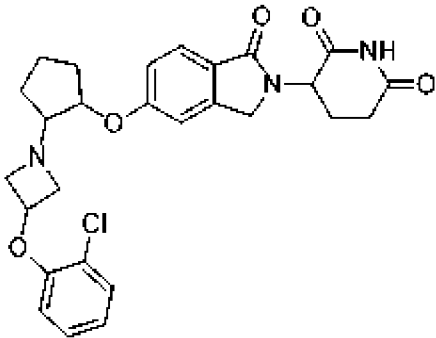
Структура соединения/название соединение
ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1H-индол-5-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1H-индол-5-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((1H-индол-5-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(трет-

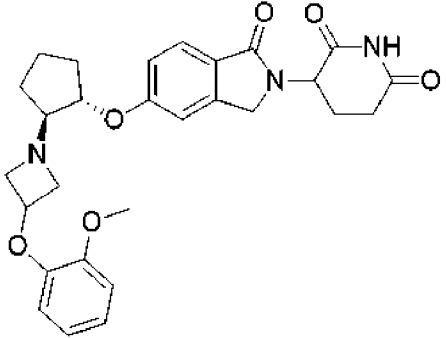
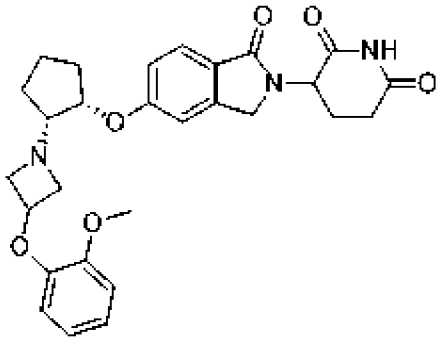
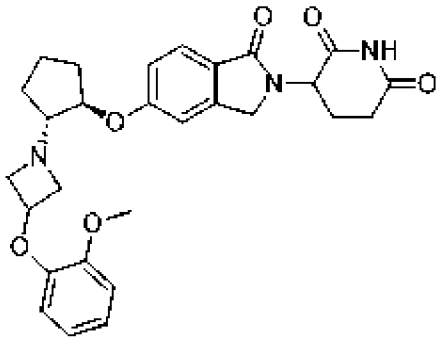
Структура соединения/название соединение
бутоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(трет-бутоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(трет-бутоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

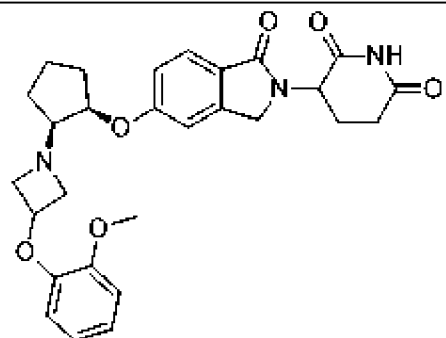
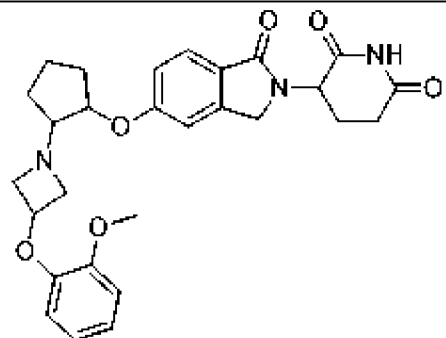
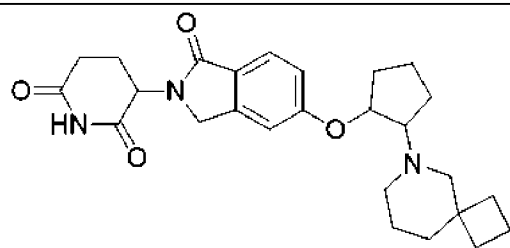
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(трет-бутоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-(трет-бутоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(2-окса-8-азаспиرو[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

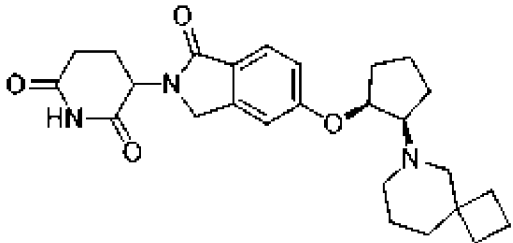
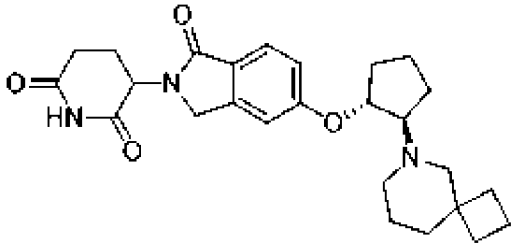
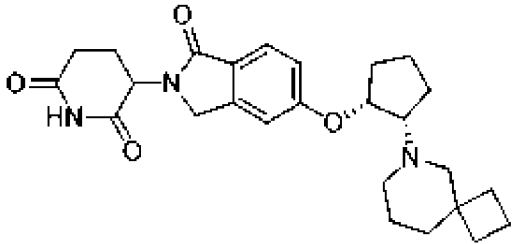
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

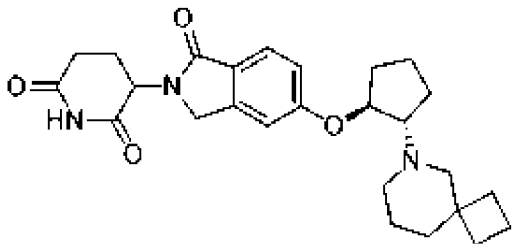
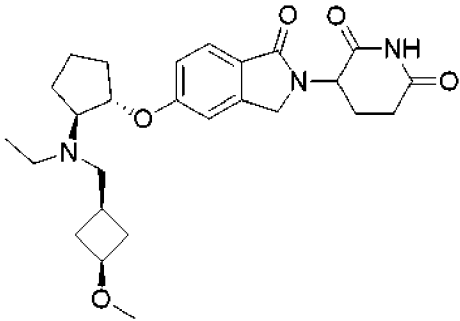
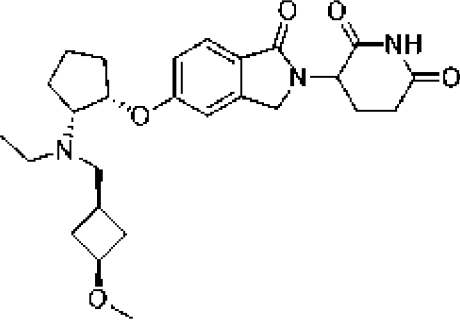
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

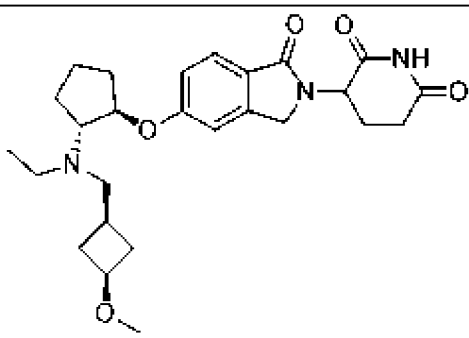
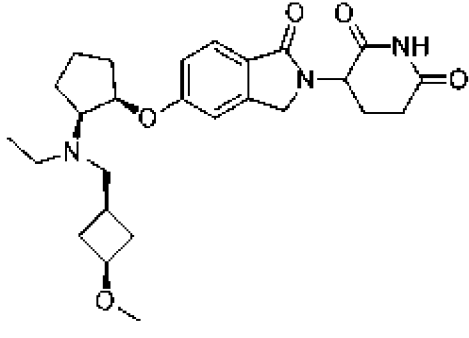
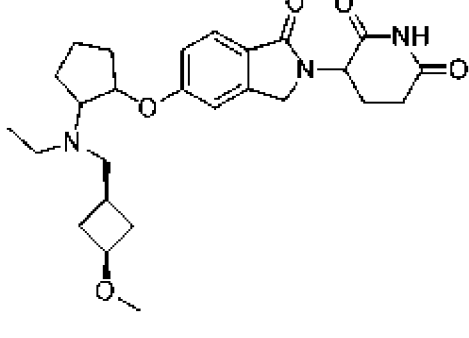
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

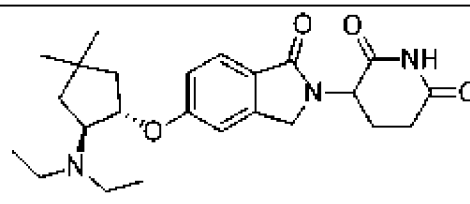
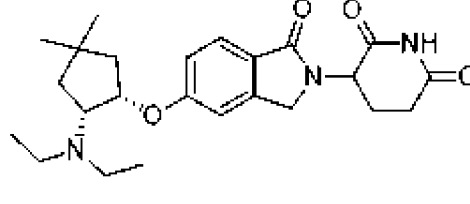
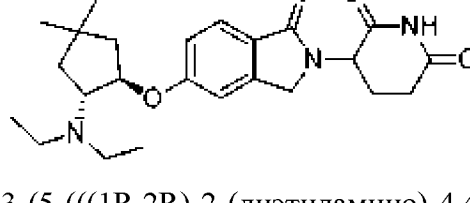
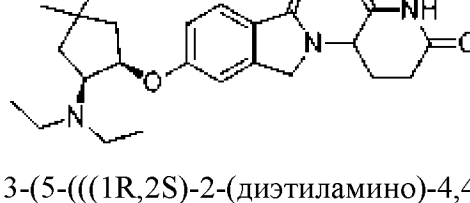
Структура соединения/название соединение
ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2- метоксифенокси)азетидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2- метоксифенокси)азетидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин- 1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

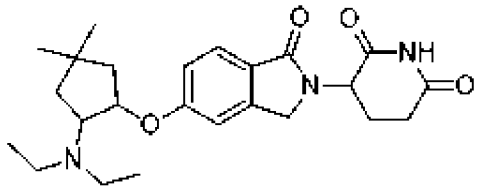
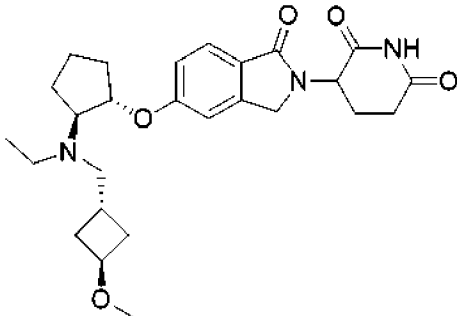
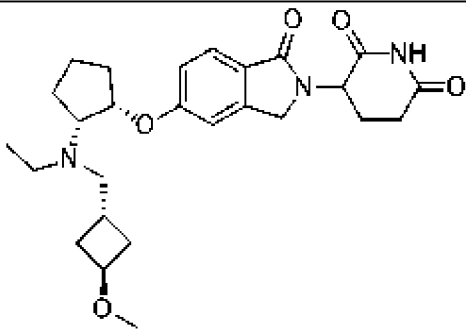
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2- метоксифенокси)азетидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2- метоксифенокси)азетидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин- 1-ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6- ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

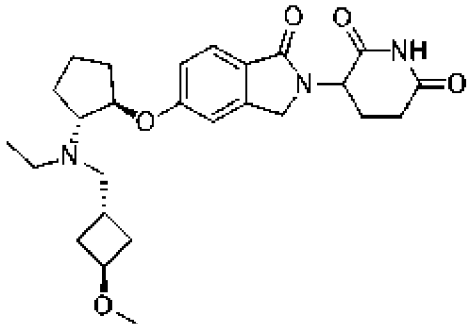
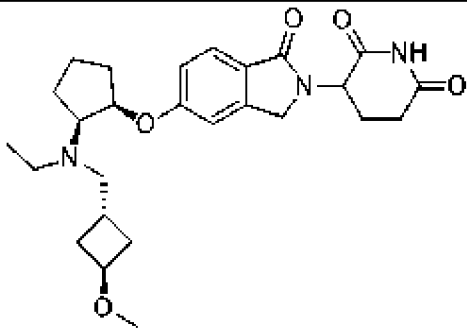
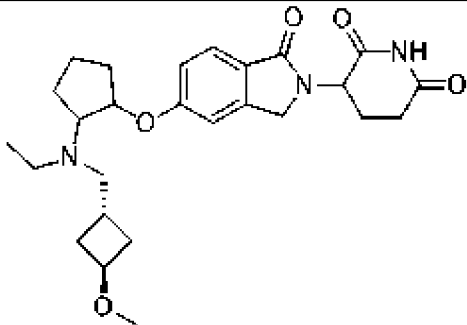
Структура соединения/название соединение
ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

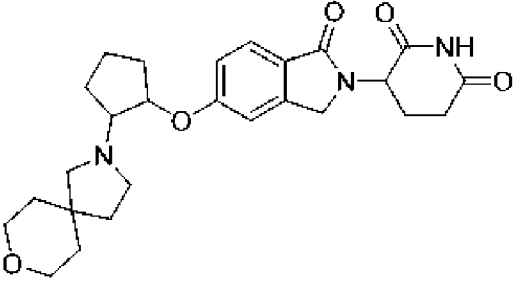
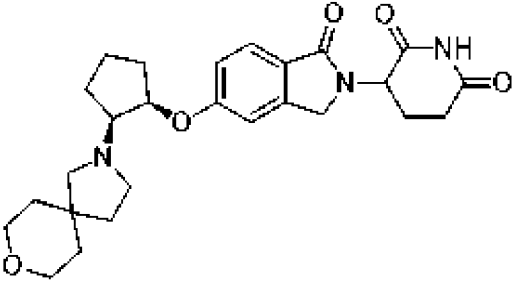
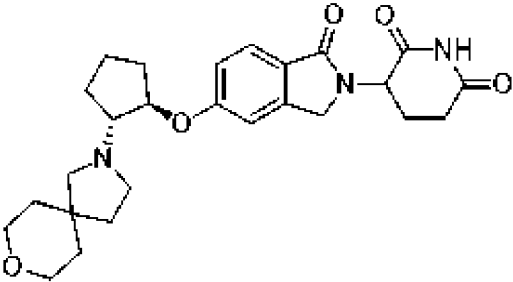
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(((1S,3R)-3- метоксициклобутил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(((1S,3S)-3- метоксициклобутил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

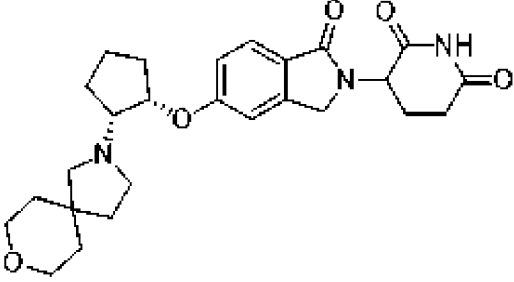
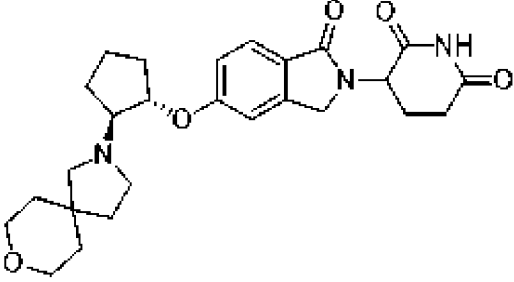
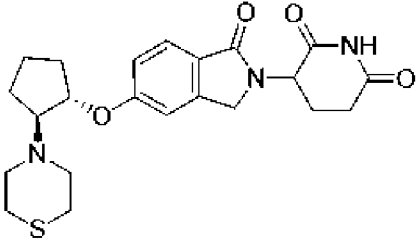
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(((1S,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(этил(((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

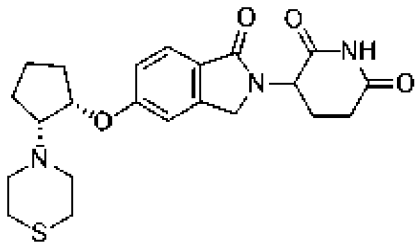
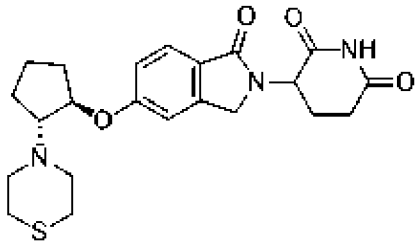
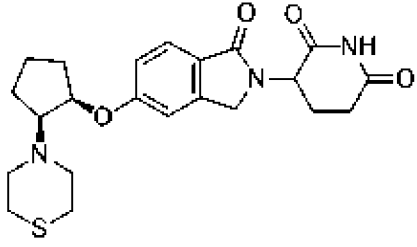
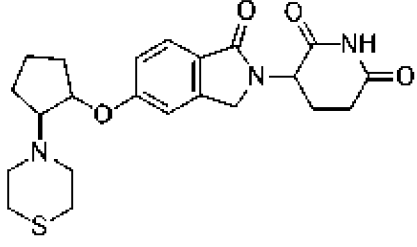
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

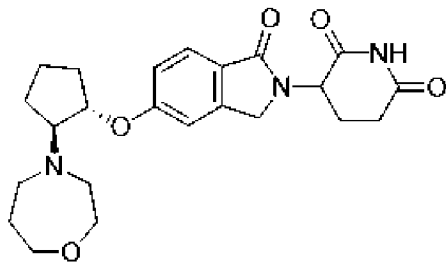
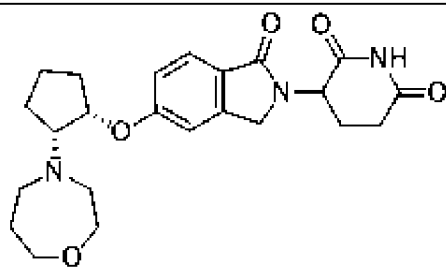
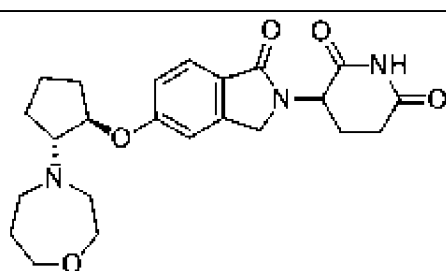
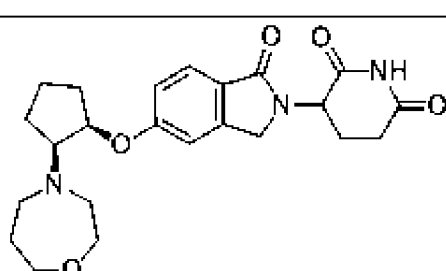
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(диэтиламино)-4,4- диметилциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(((1R,3S)-3- метоксициклобутил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(((1r,3R)-3- метоксициклобутил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

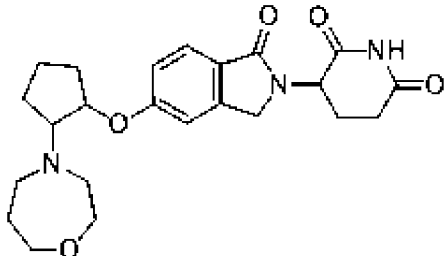
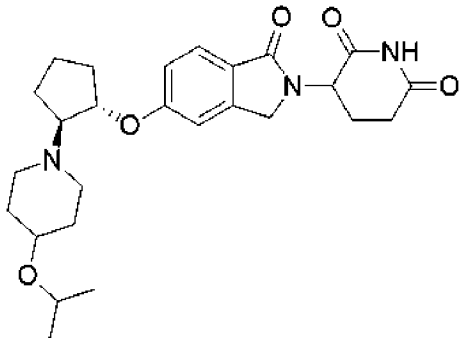
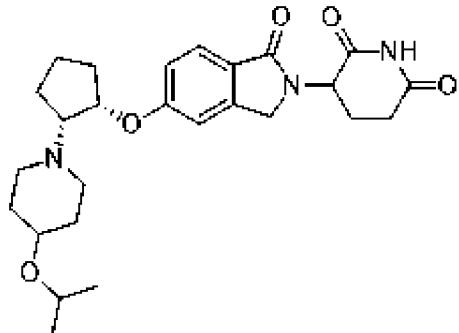
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(((1r,3R)-3- метоксициклобутил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(((1r,3S)-3- метоксициклобутил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(этил(((1r,3r)-3- метоксициклобутил)метил)амино)цикло пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

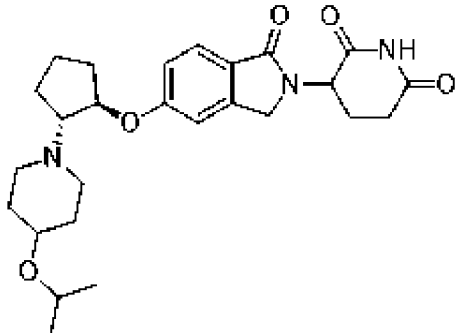
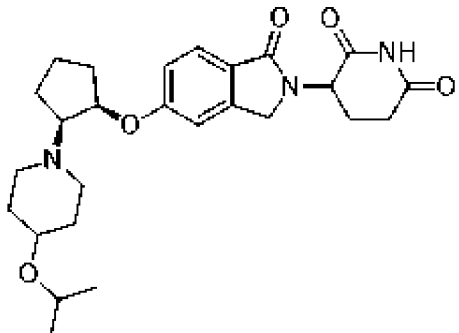
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(8-окса-2-азаспиرو[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

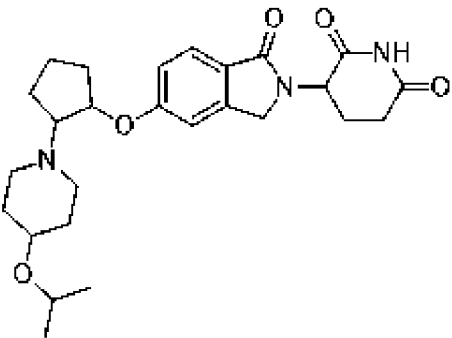
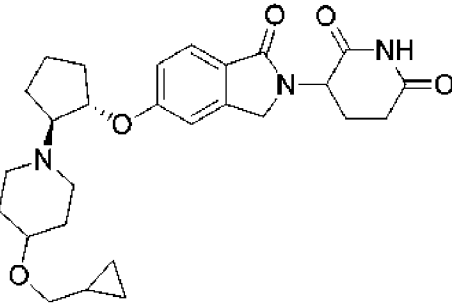
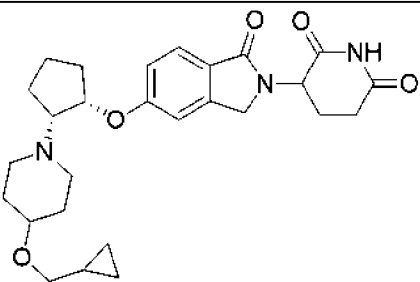
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

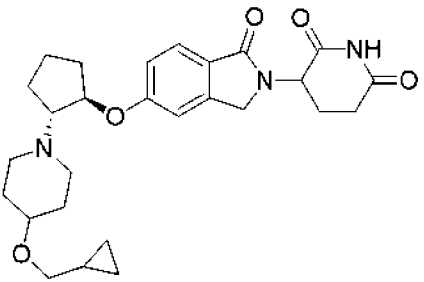
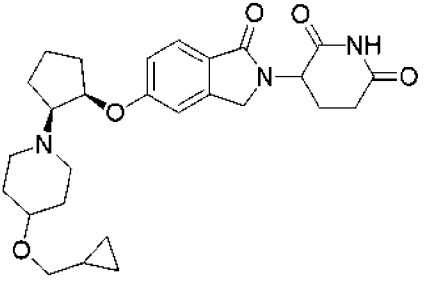
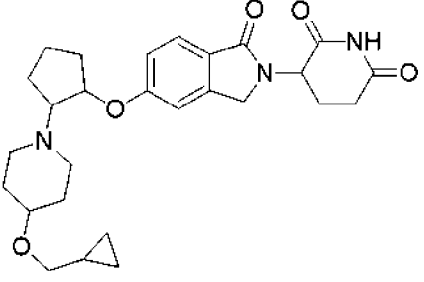
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

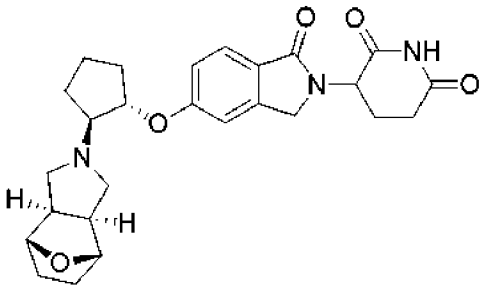
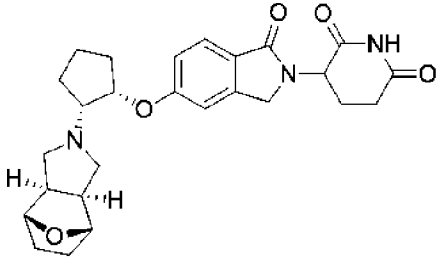
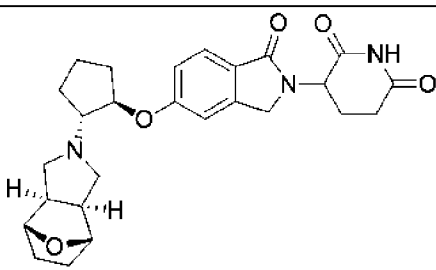
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


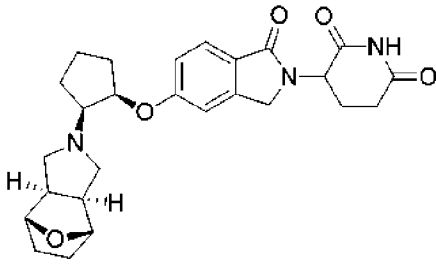
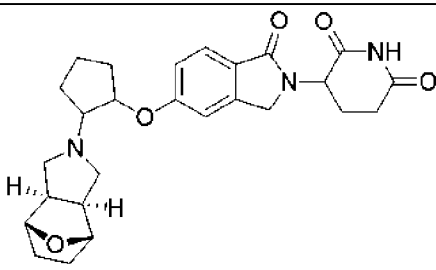
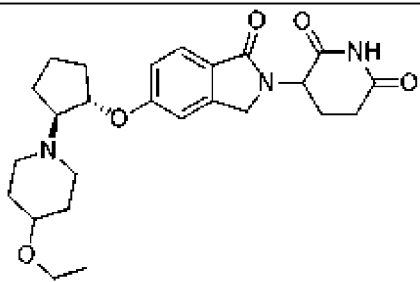
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-

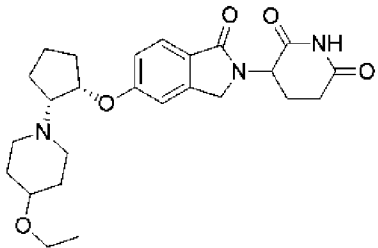
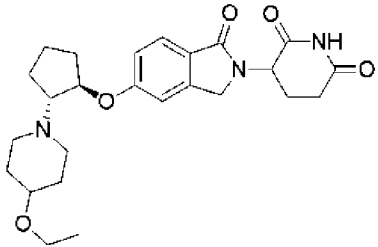
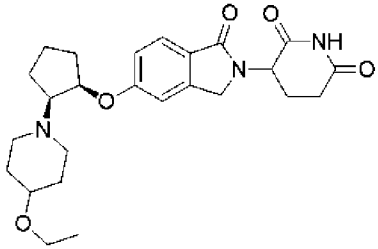
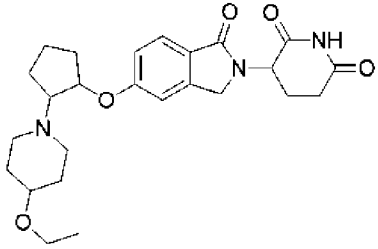
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

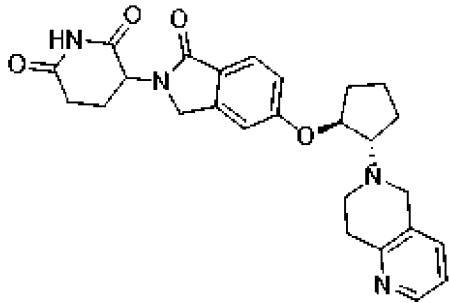
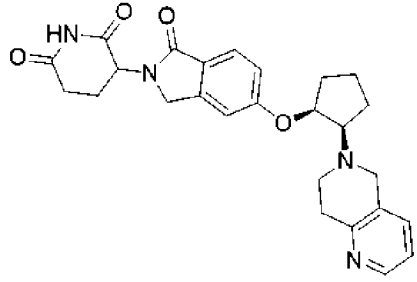
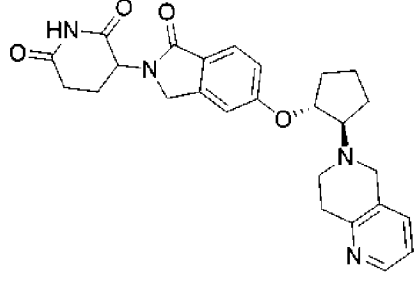
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

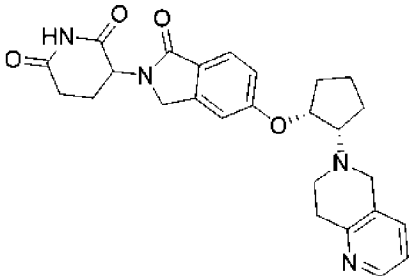
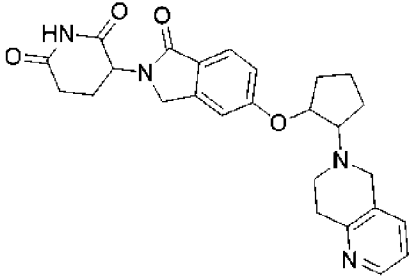
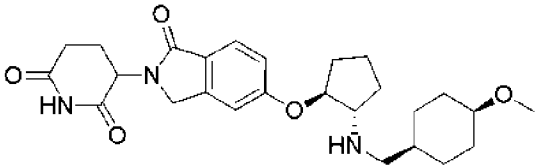
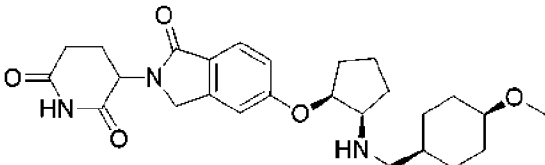
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

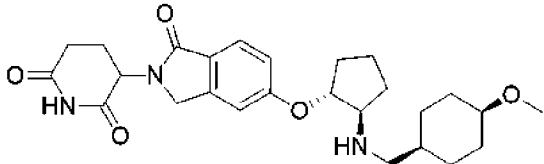
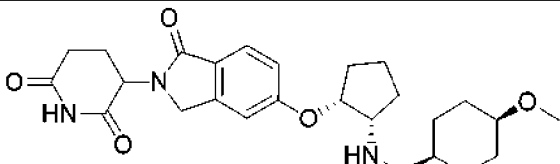
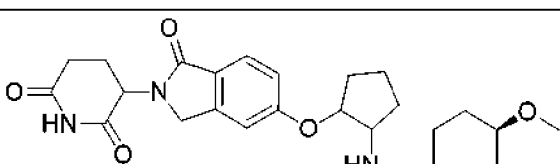
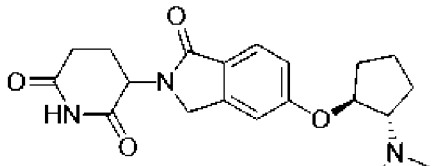
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

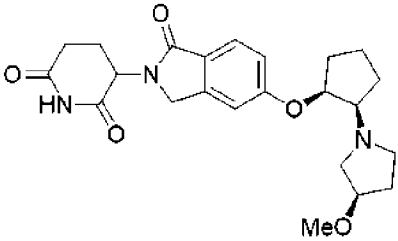
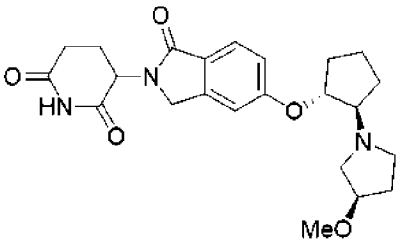
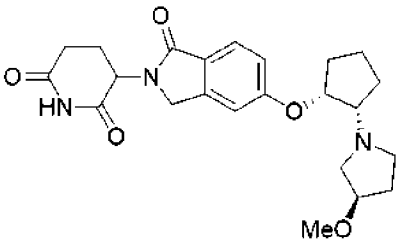
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-((3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-этоксиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

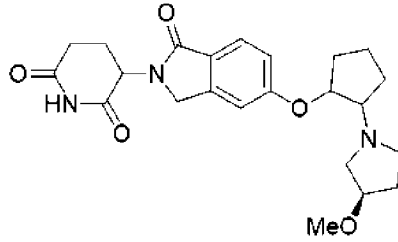
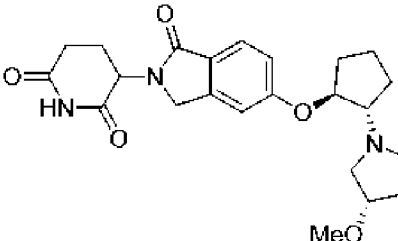
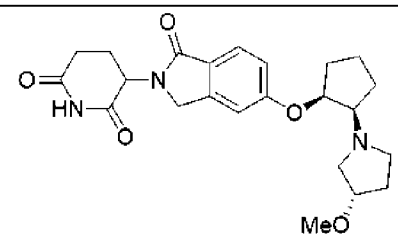
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-этоксиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-этоксиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-этоксиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-этоксиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

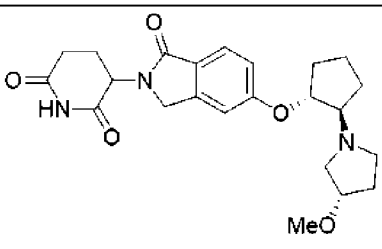
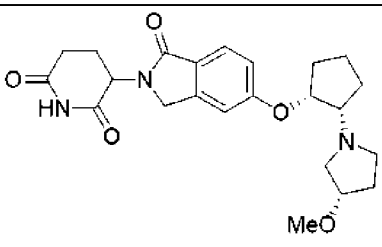
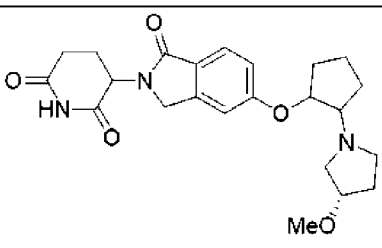
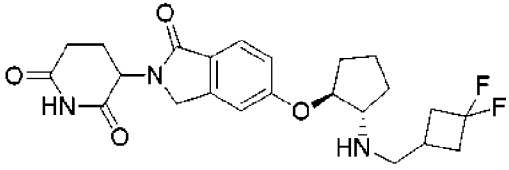
Структура соединения/название соединение
ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

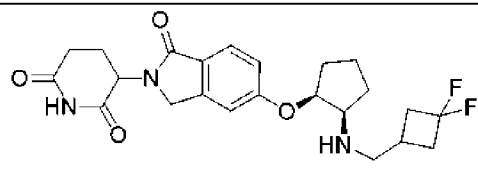
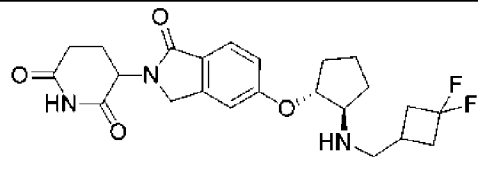
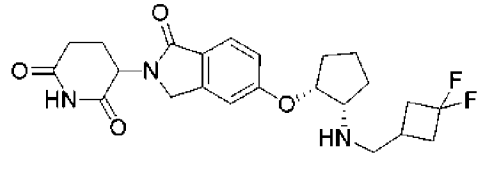
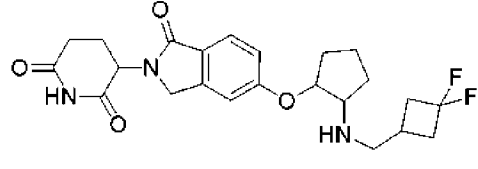
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((R)-3-метоксициклопентил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

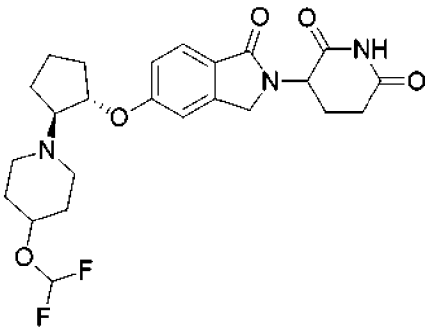
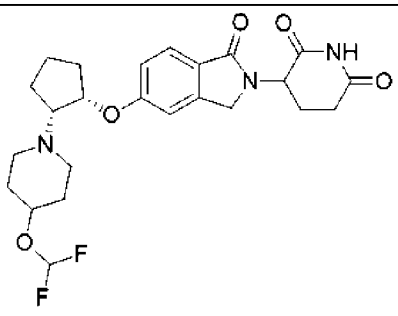
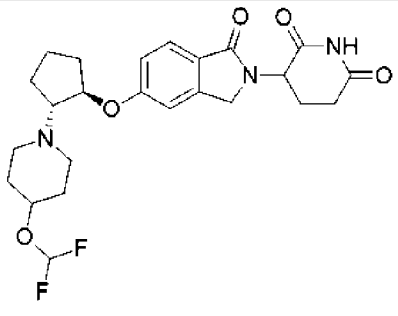
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2R)-2-(((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1s,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((1s,4s)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((R)-3-метоксициклопентил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

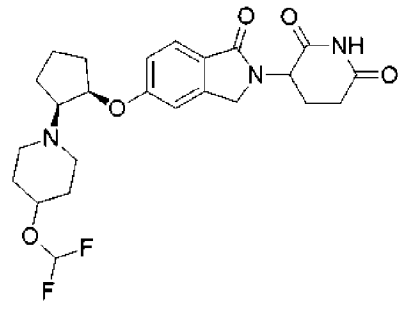
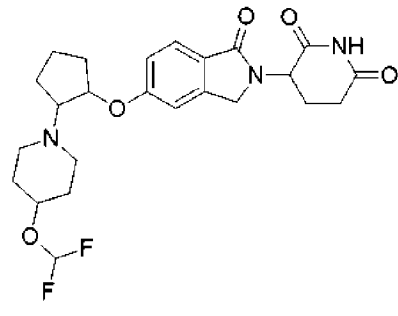
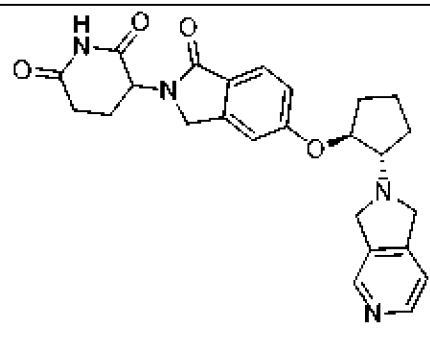
Структура соединения/название соединение
метоксипирролидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((R)-3- метоксипирролидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((R)-3- метоксипирролидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((R)-3- метоксипирролидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

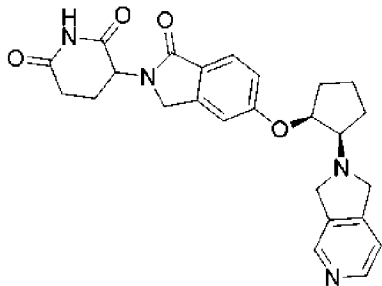
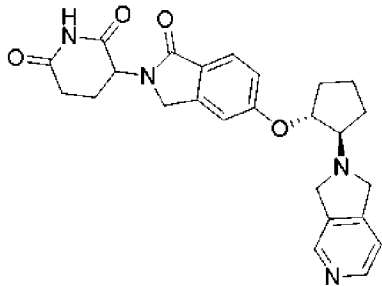
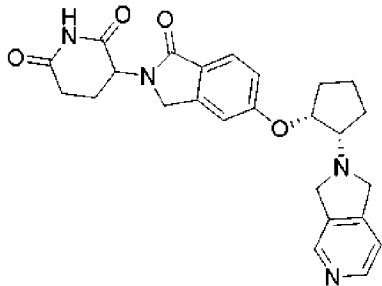
Структура соединения/название соединение
дион;
 3-(5-(((2-((R)-3-метоксипирролидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((S)-3- метоксипирролидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((S)-3- метоксипирролидин-1- ил)циклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

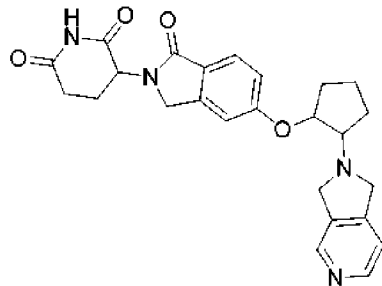
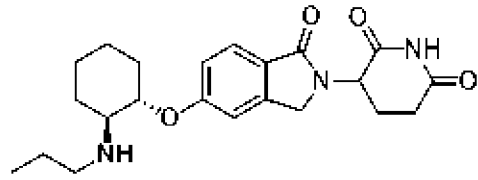
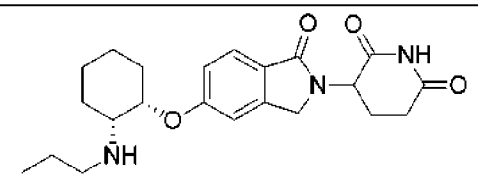
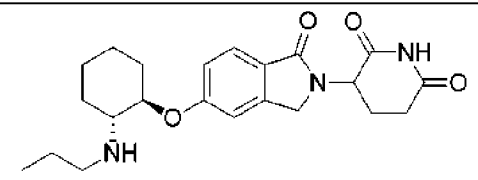
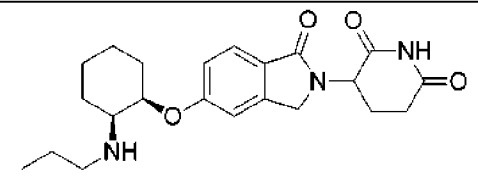
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

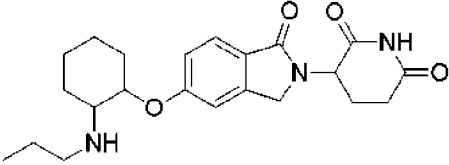
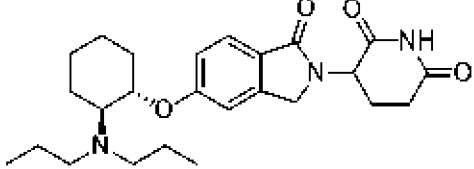
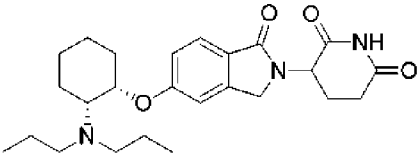
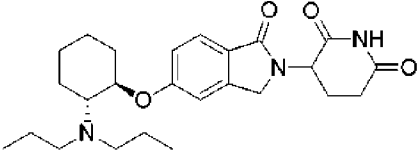
Структура соединения/название соединение
дифторциклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

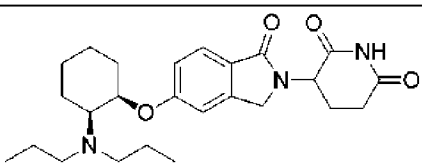
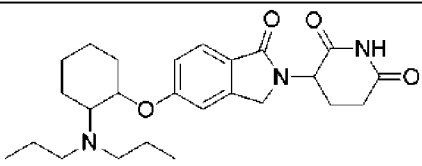
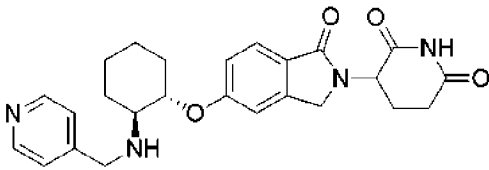
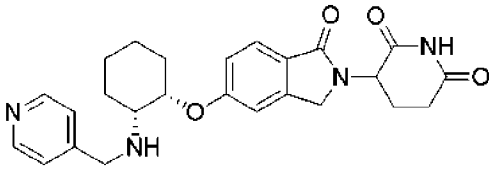
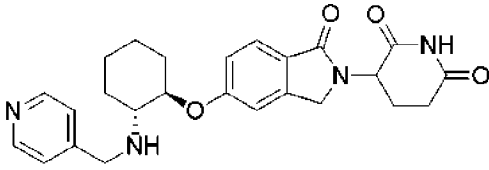
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

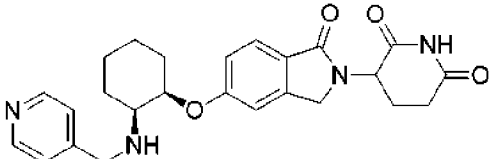
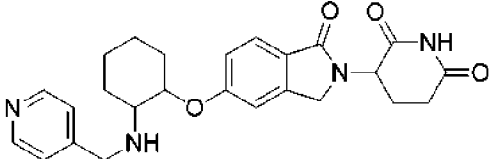
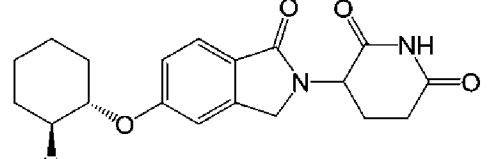
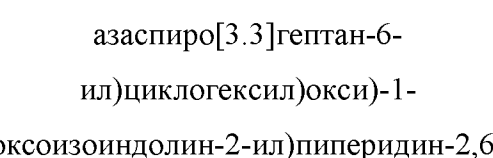
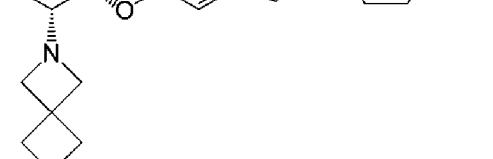
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

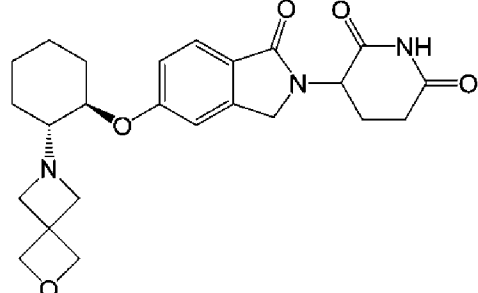
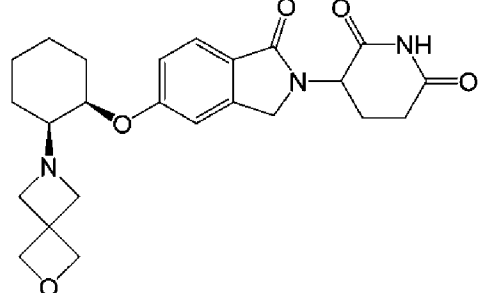
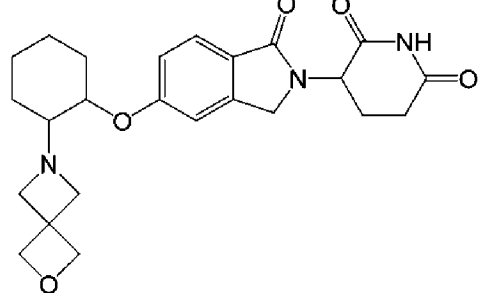
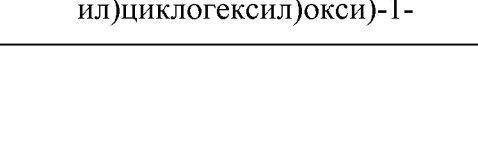
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

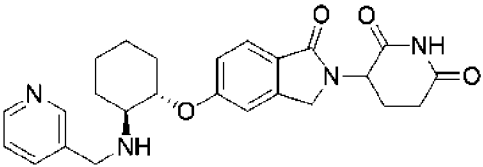
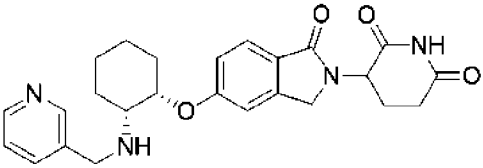
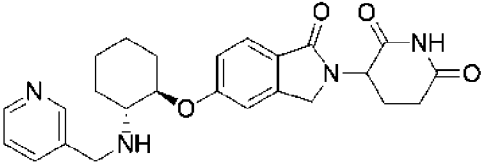
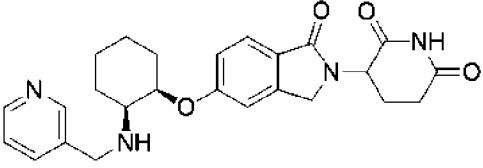
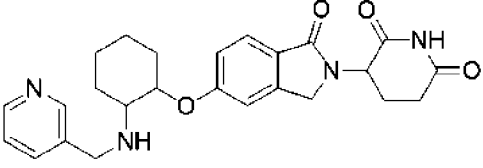
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пропиламино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пропиламино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(пропиламино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


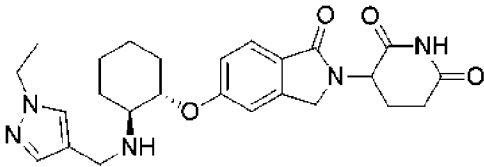
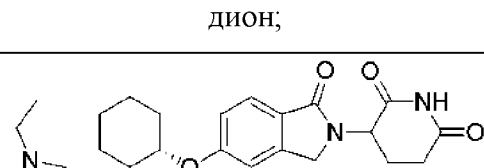
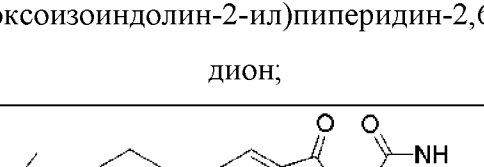
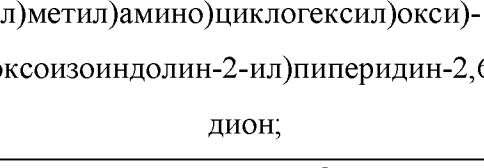
Структура соединения/название соединение
3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пропиламино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-(пропиламино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(дипропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(дипропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(дипропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

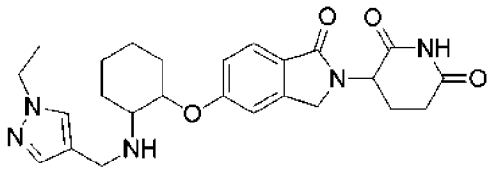
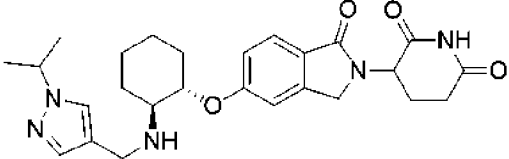
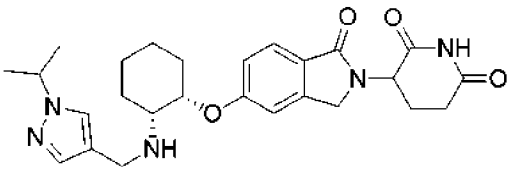
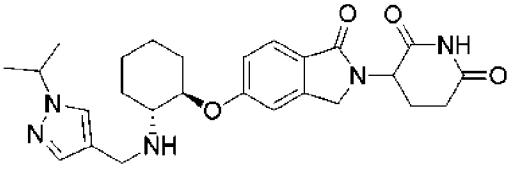
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(дипропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(дипропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

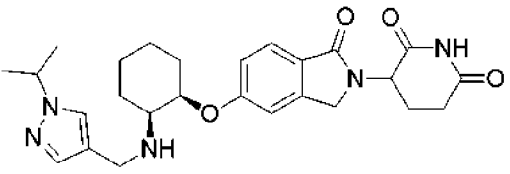
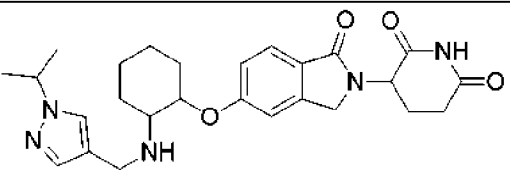
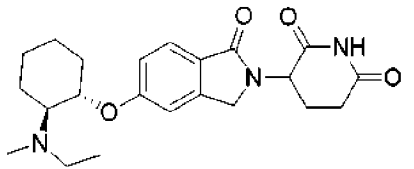
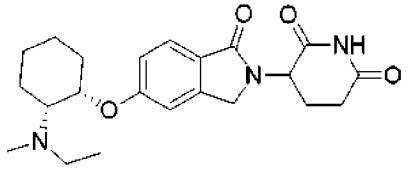
Структура соединения/название соединение
долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(1-оксо-5-((2-((пиридин-4-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 

Структура соединения/название соединение
ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-((2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 

Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-((пиридин-3-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

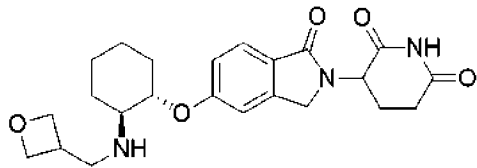
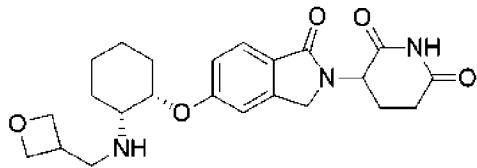
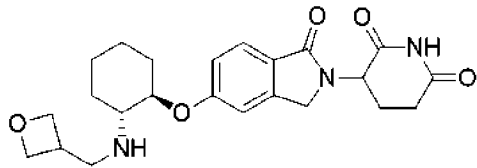
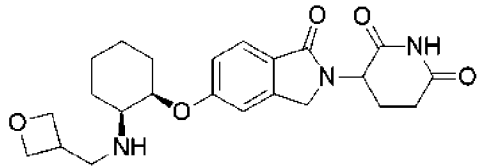
Структура соединения/название соединение
илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

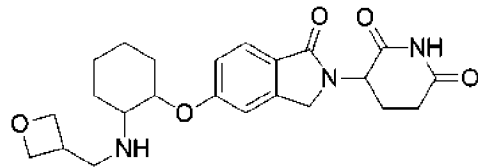
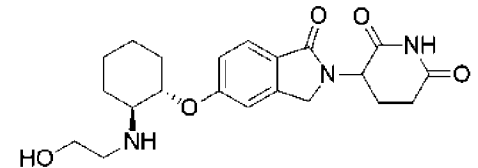
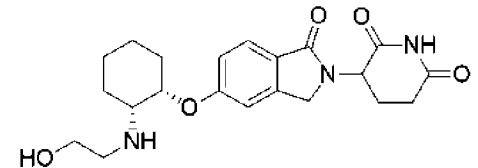
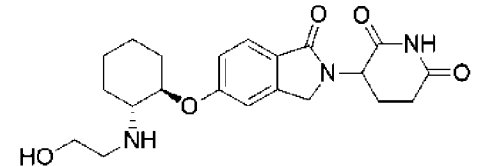
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

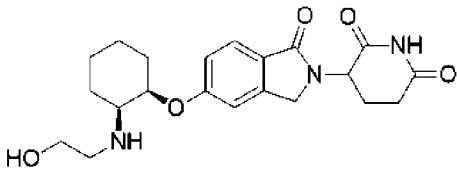
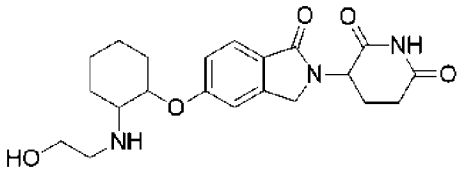
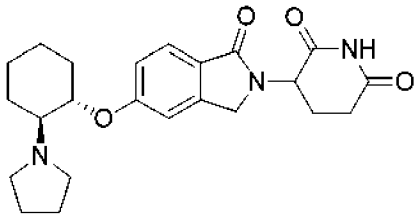
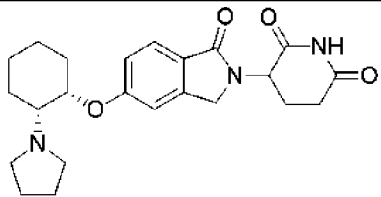
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

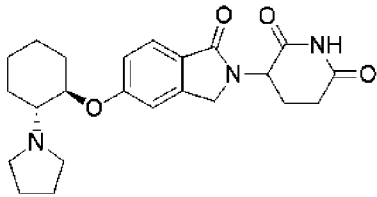
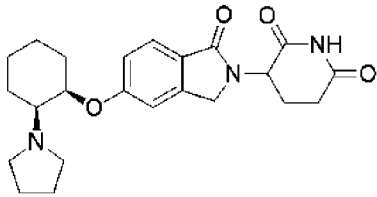
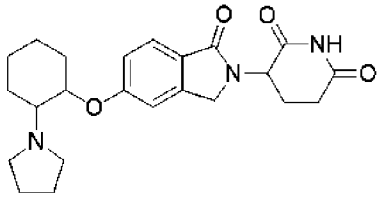
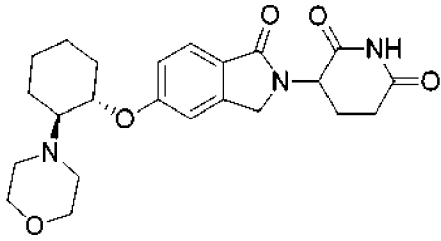
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-((2-(этил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-(((1S,2S)-2-(диметиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

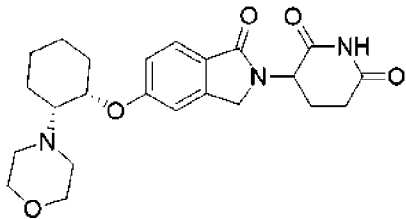
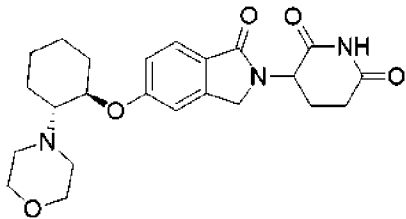
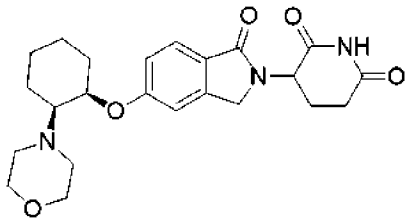
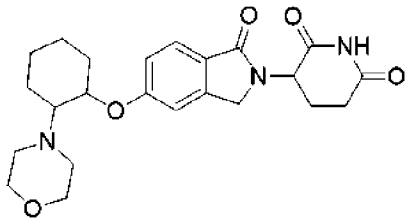
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2R)-2-(диметиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-(((1R,2R)-2-(диметиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-(((1R,2S)-2-(диметиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
3-(5-((2-(диметиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

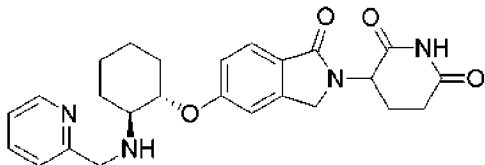
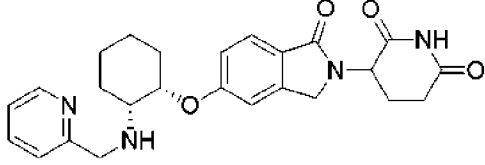
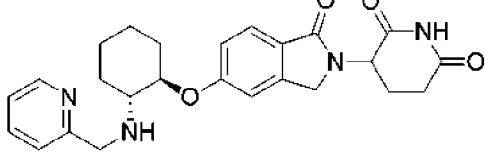
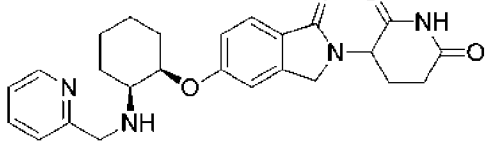
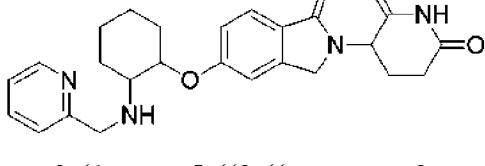
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-((оксетан-3-илметил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((оксетан-3-илметил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((оксетан-3-илметил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((оксетан-3-илметил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

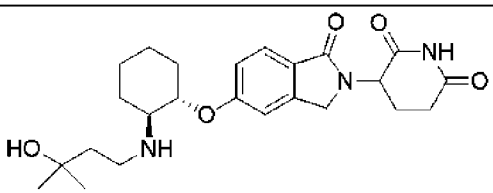
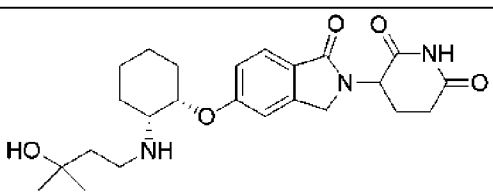
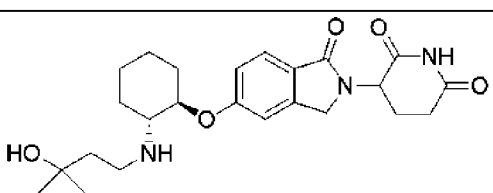
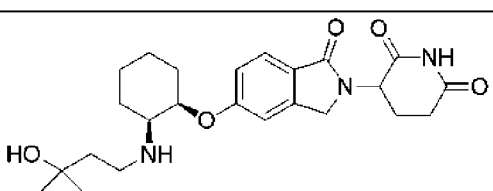
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-((оксетан-3-илметил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-гидроксиэтил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-гидроксиэтил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-гидроксиэтил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

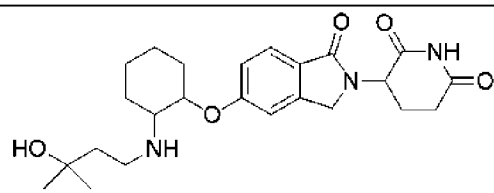
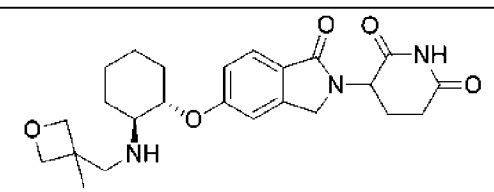
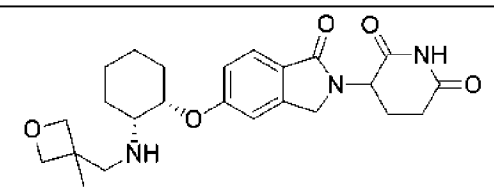
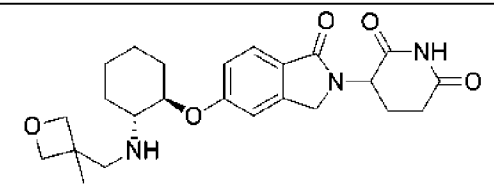
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2- гидроксиэтил)амино)циклогексил)окси)- 1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-((2- гидроксиэтил)амино)циклогексил)окси)- 1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пирролидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пирролидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

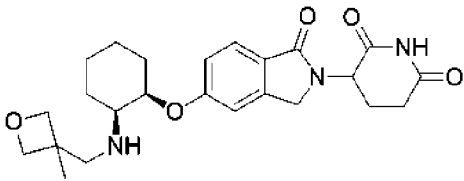
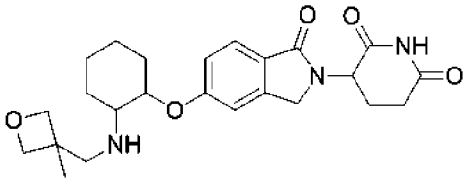
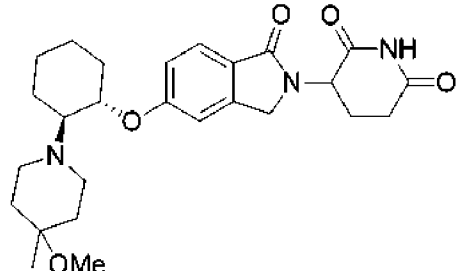
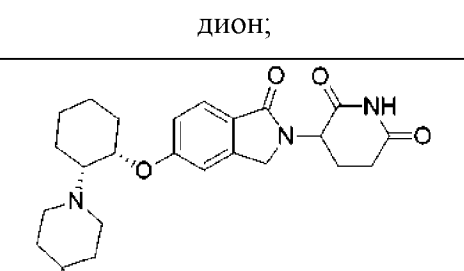
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(пирролидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пирролидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-(пирролидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2- морфолиноциклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

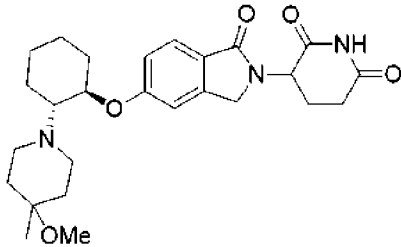
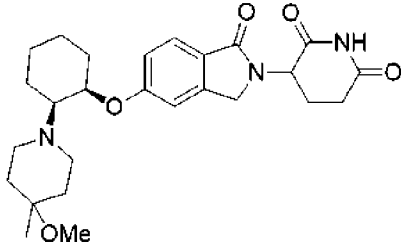
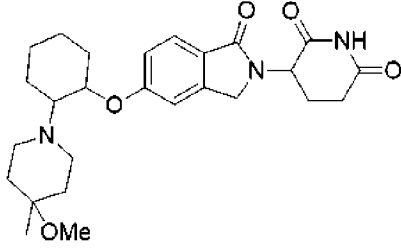
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2- морфолиноциклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- морфолиноциклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2- морфолиноциклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-морфолиноциклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

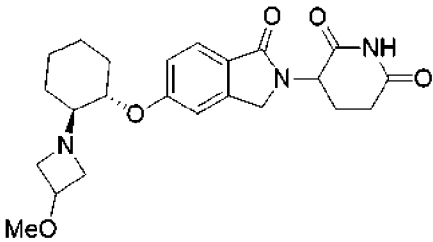
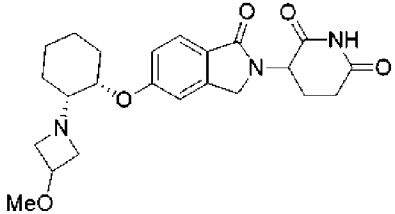
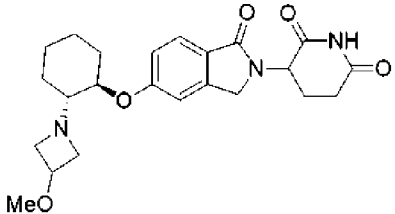
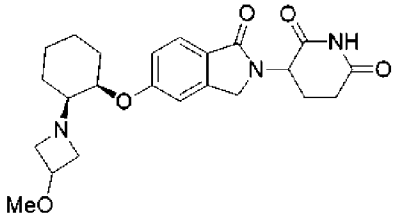
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиридин-2- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-((пиридин-2- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

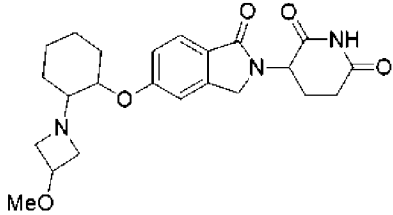
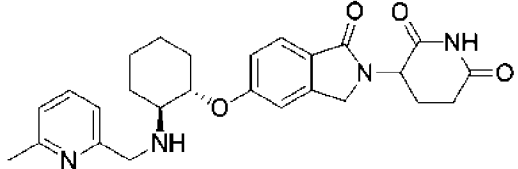
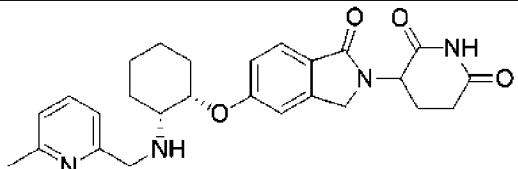
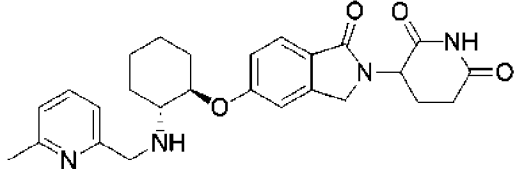
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

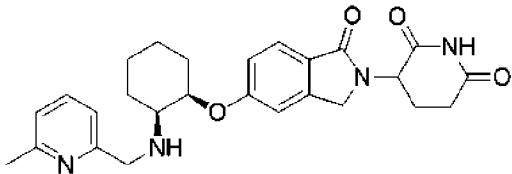
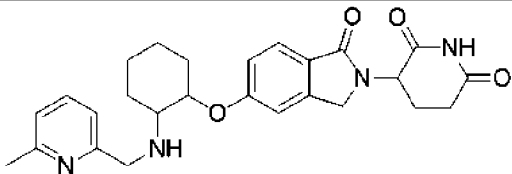
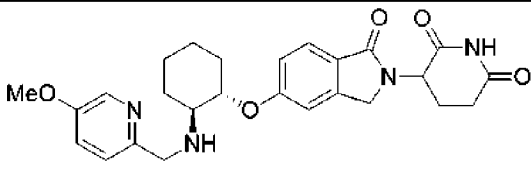
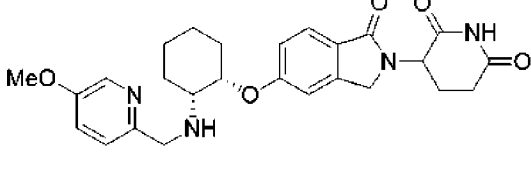
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

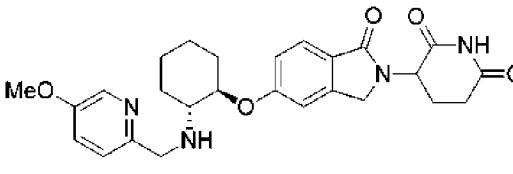
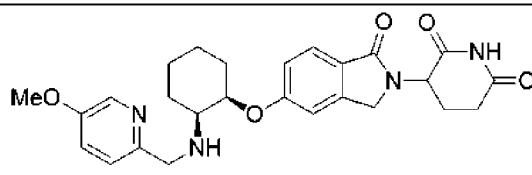
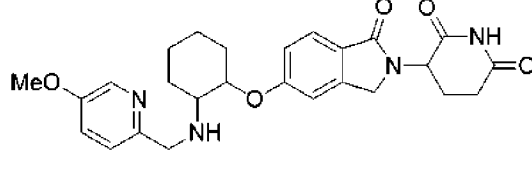
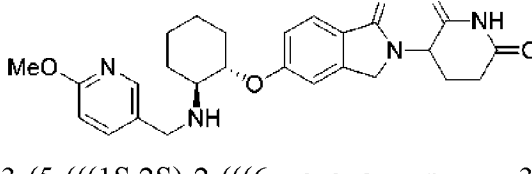
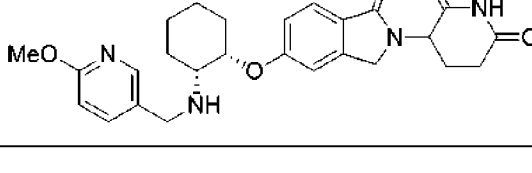
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

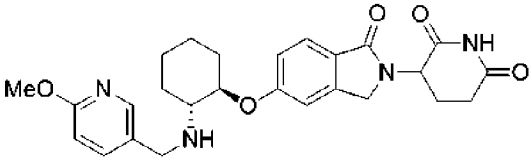
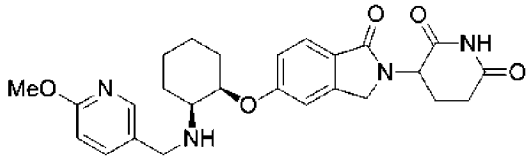
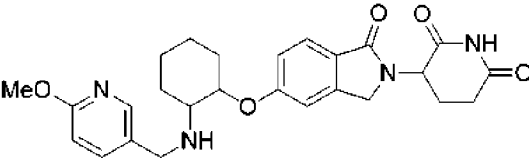
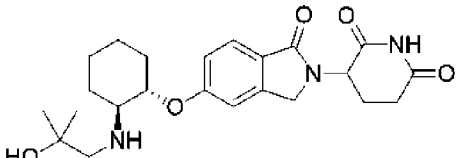
Структура соединения/название соединение
ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

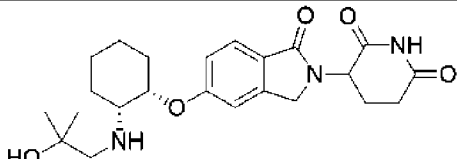
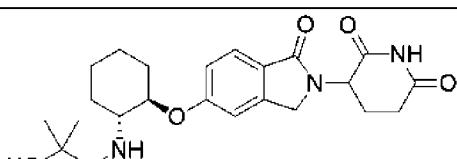
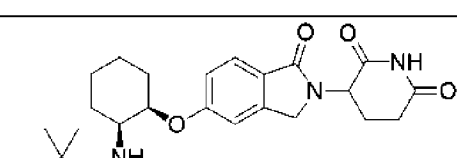
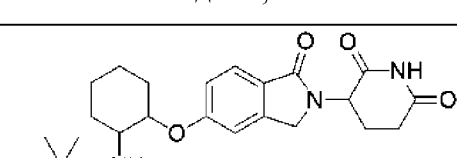
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

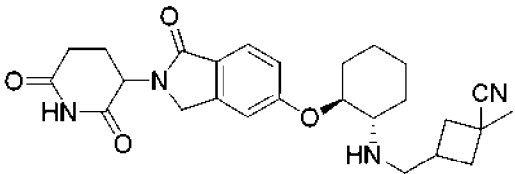
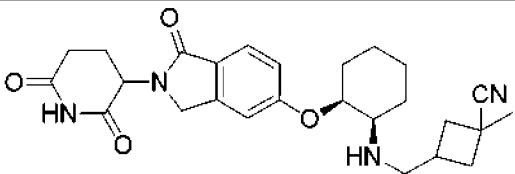
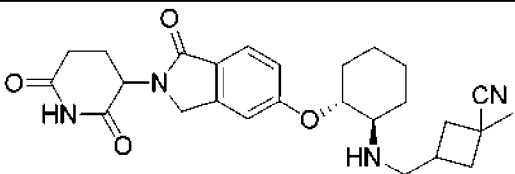
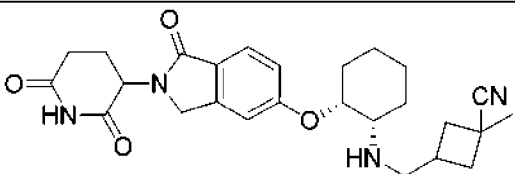
Структура соединения/название соединение
дион;  3-(5-((2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

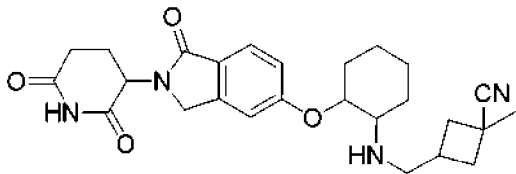
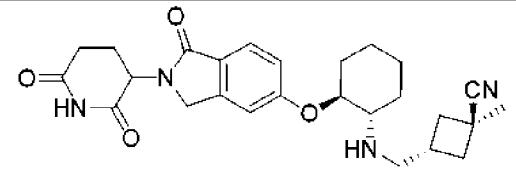
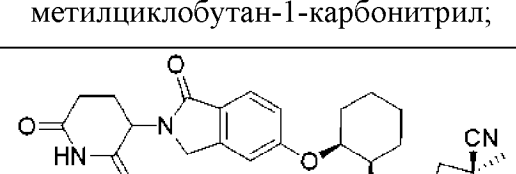
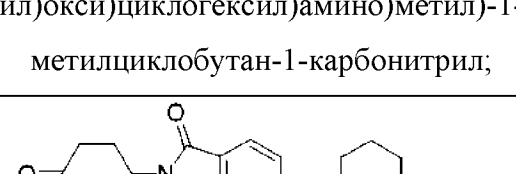
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((5-метоксипиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((5-метоксипиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

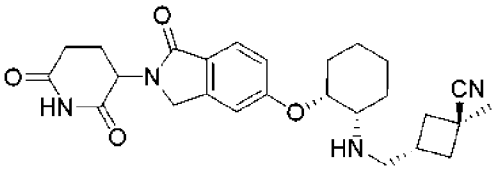
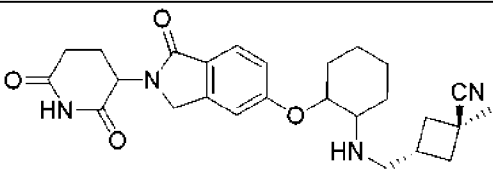
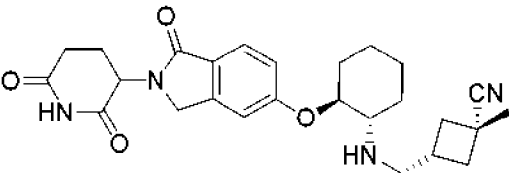
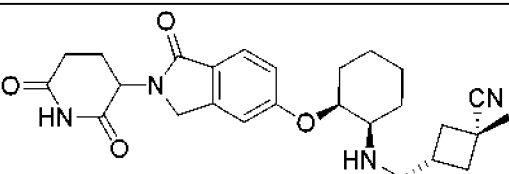
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((5-метоксипиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((5-метоксипиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((5-метоксипиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


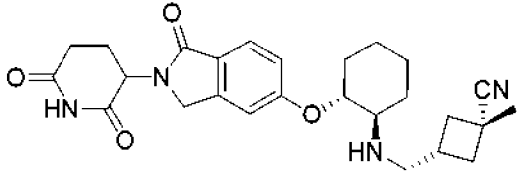
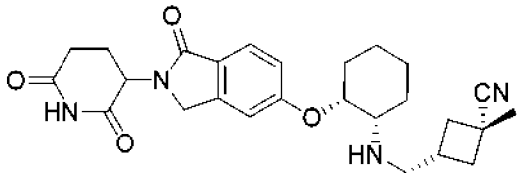
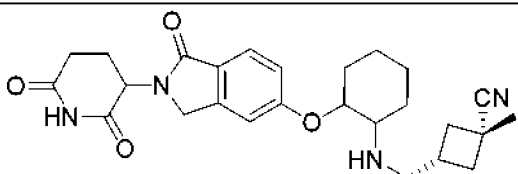
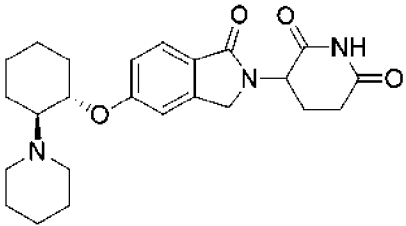
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2R)-2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

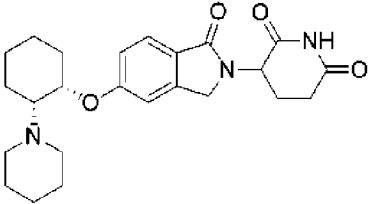
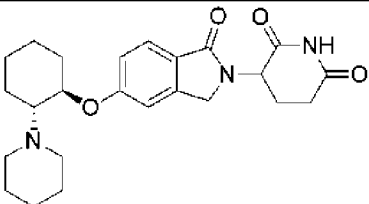
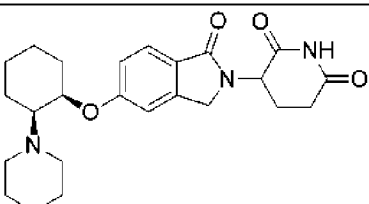
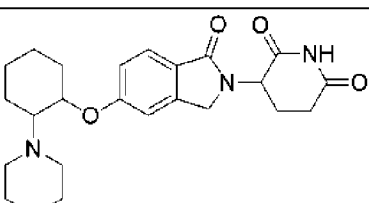
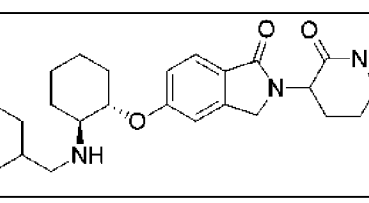
Структура соединения/название соединение
дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

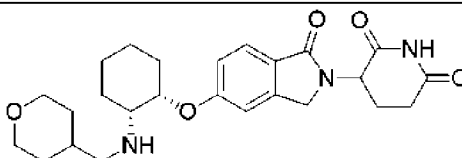
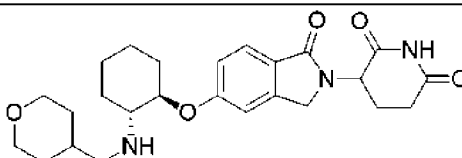
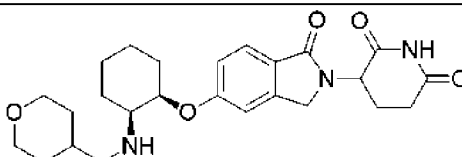
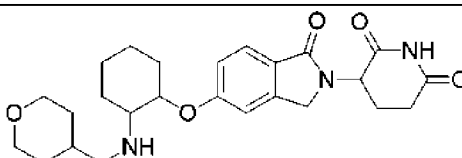
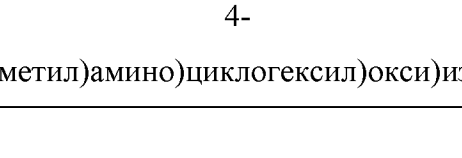
Структура соединения/название соединение
 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;

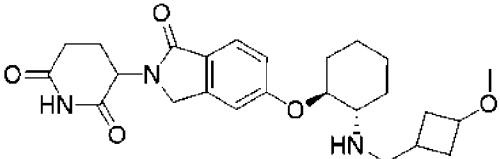
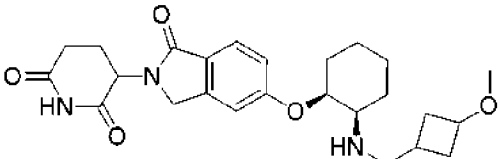
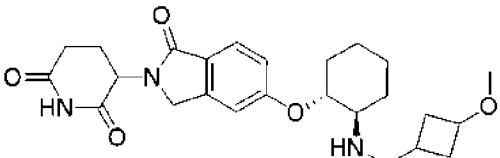
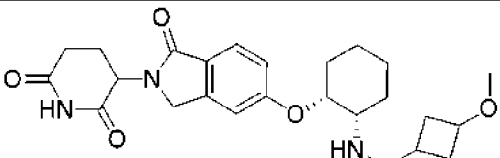
Структура соединения/название соединение
 3-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1R,3R)-3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1R,3R)-3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил;

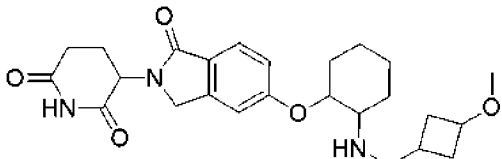
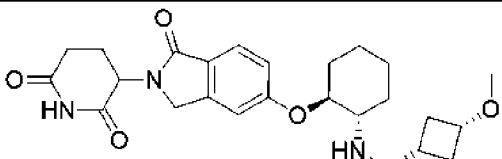
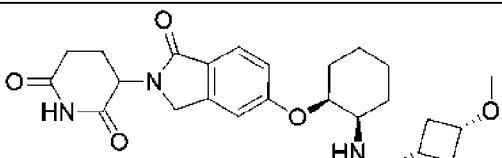
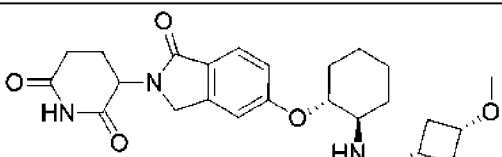
Структура соединения/название соединение
 (1S,3r)-3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1- метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1r,3r)-3-((((2-((2-(2,6-диоксопиперидин- 3-ил)-1-оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1- метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1- метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1S,3s)-3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1- метилциклобутан-1-карбонитрил;

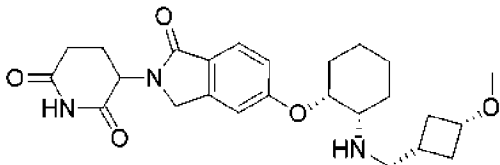
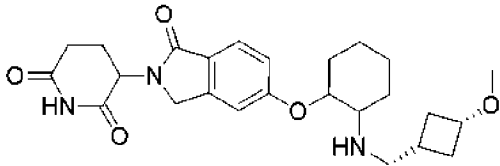
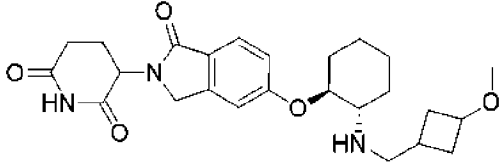
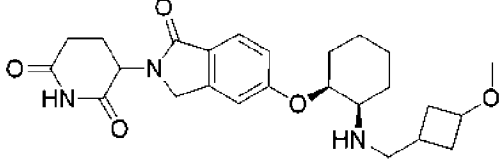
Структура соединения/название соединение
метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1S,3s)-3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1- метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1R,3s)-3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1- метилциклобутан-1-карбонитрил;
 (1s,3s)-3-((((2-((2-(2,6-диоксопиперидин- 3-ил)-1-оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1- метилциклобутан-1-карбонитрил;
 3-(1-оксо-5-((((1S,2S)-2-(пиперидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)изоиндолин-2-он

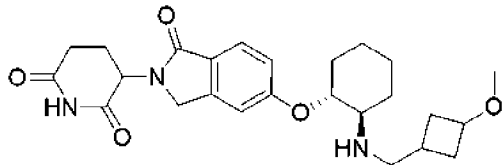
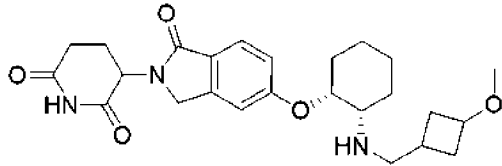
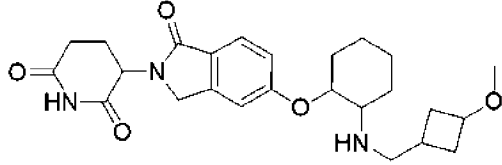
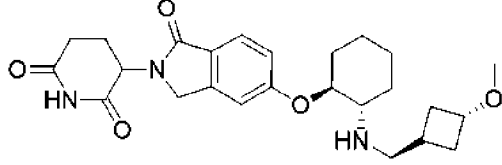
Структура соединения/название соединение
ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-((2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 

Структура соединения/название соединение
3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 
3-(1-оксо-5-((2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 

Структура соединения/название соединение
долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

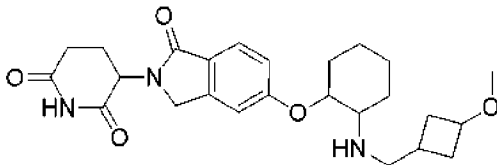
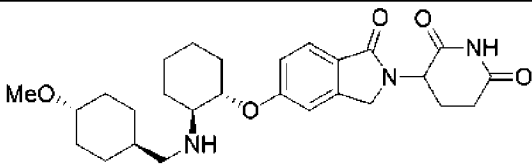
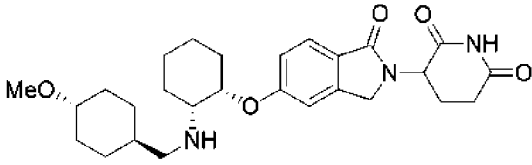
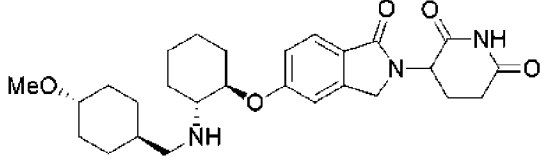
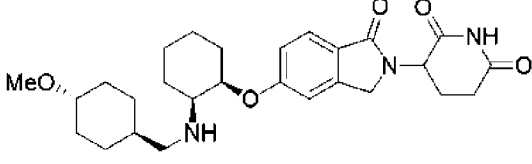
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((2-(((3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1s,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1s,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

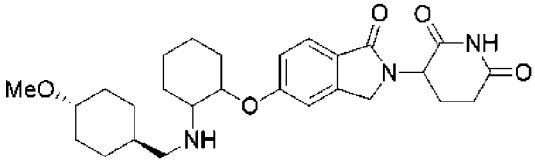
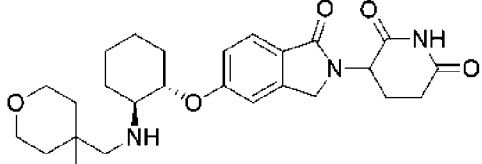
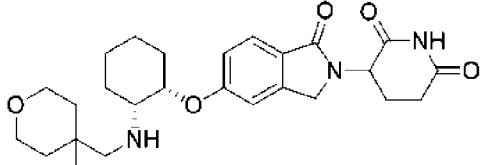
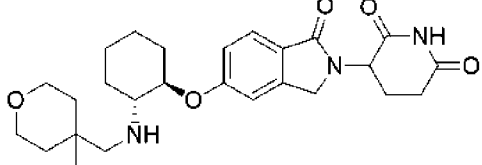
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1S,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((цис-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((цис-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

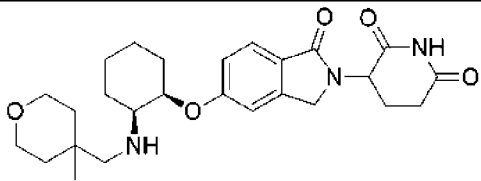
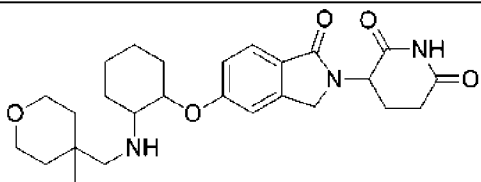
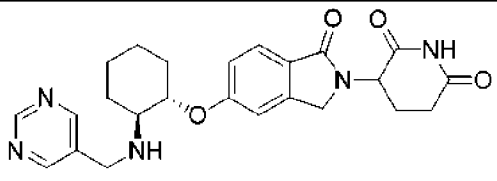
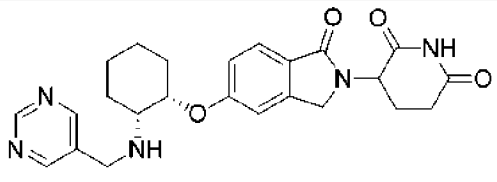
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((цис-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((цис-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((цис-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

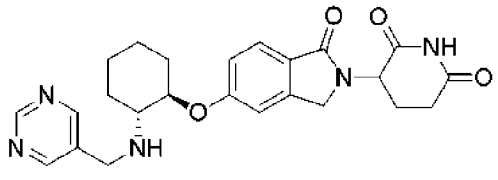
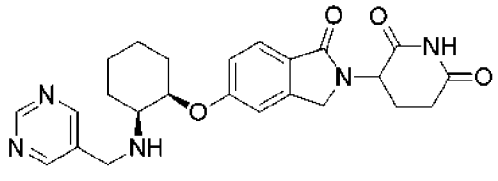
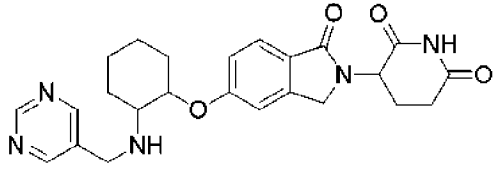
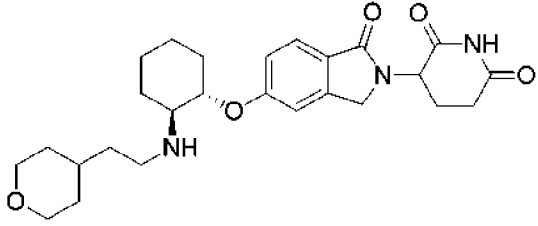
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1s,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1s,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1s,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((1s,3s)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

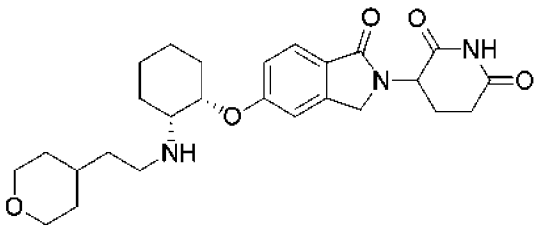
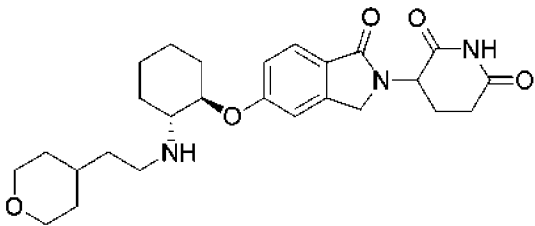
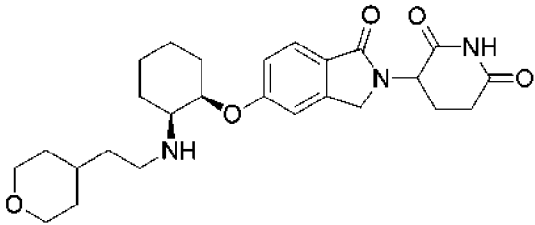
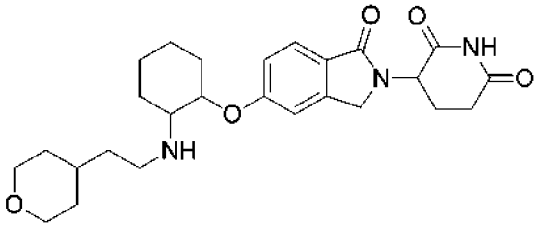
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((транс-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((транс-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((транс-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((транс-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

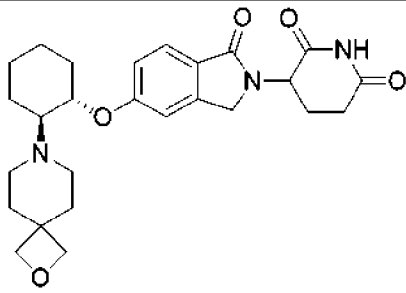
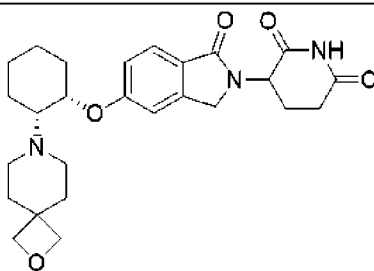
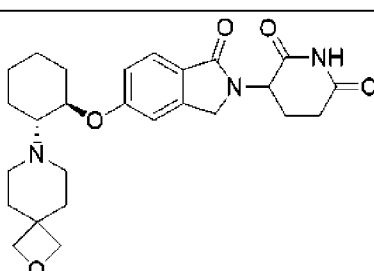
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(((<i>trans</i>-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-(((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-(((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


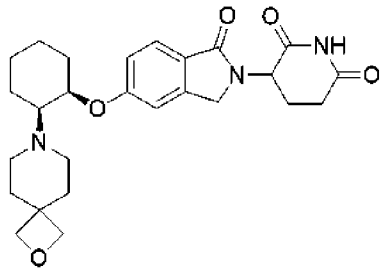
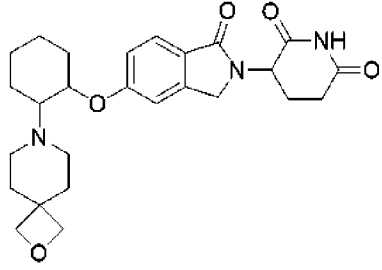
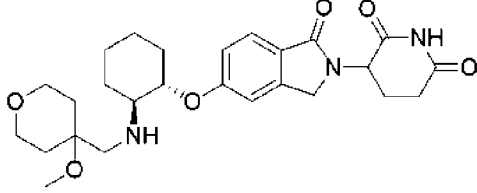
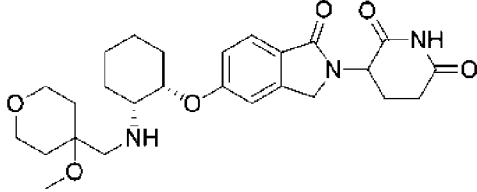
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(((4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-(((4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


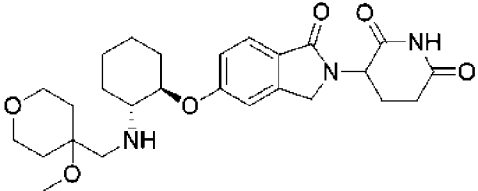
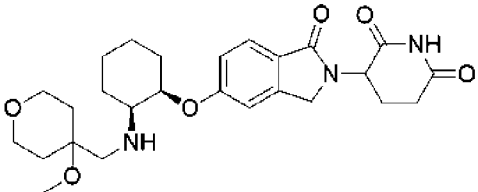
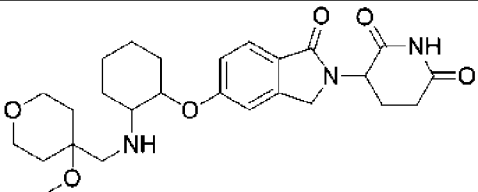
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-метилтетрагидро- 2H-пиран-4- ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-метилтетрагидро- 2H-пиран-4- ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((2-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран- 4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиримидин-5- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиримидин-5-

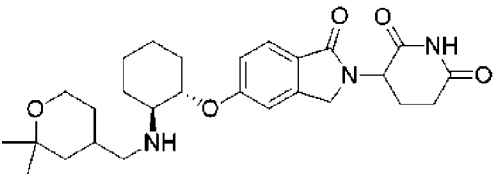
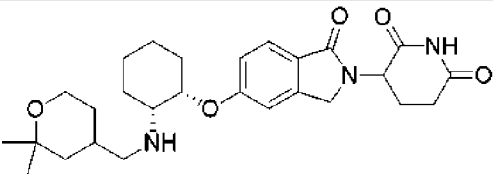
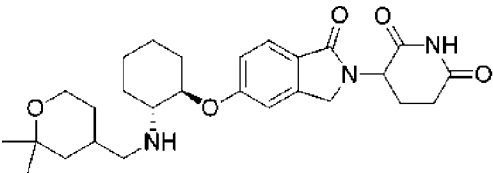
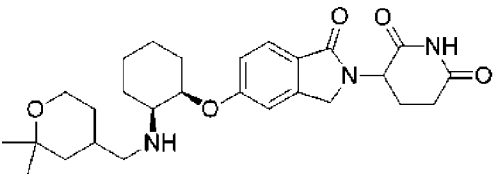
Структура соединения/название соединение
илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиримидин-5- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиримидин-5- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-((пиримидин-5- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((тетрагидро- 2H-пиран-4- ил)этил)амино)циклогексил)окси)изоинд олин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

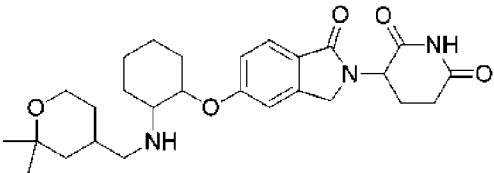
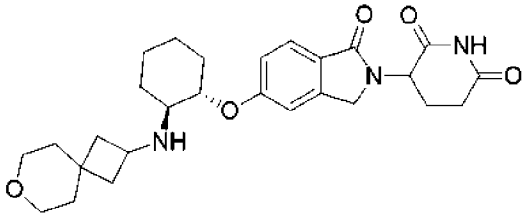
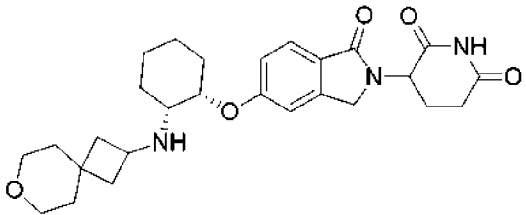
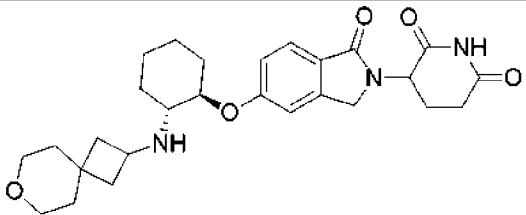
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)циклогексил)окси)изоинд олин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)циклогексил)окси)изоинд олин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)циклогексил)окси)изоинд олин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-((2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)циклогексил)окси)изоинд

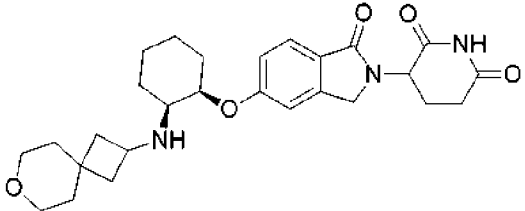
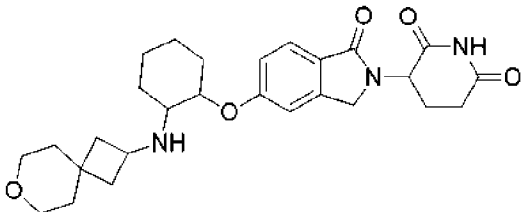
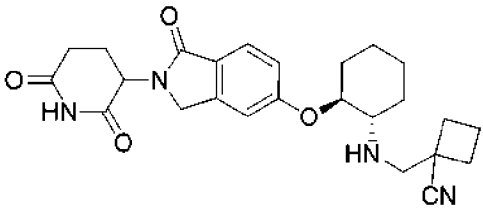
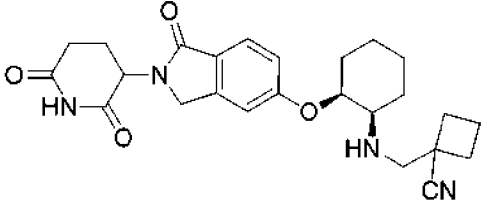
Структура соединения/название соединение
олин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-7-азаспиرو[3.5]нонан-7-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-7-азаспиرو[3.5]нонан-7-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-7-азаспиرو[3.5]нонан-7-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

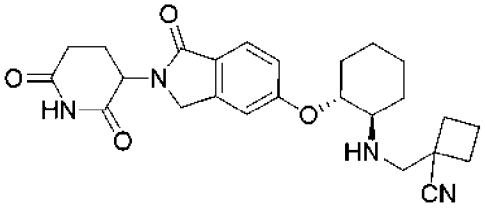
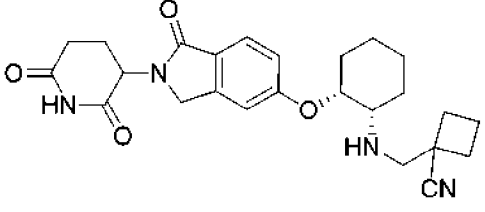
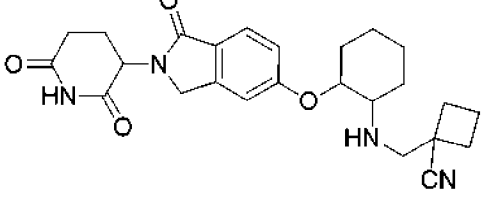
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


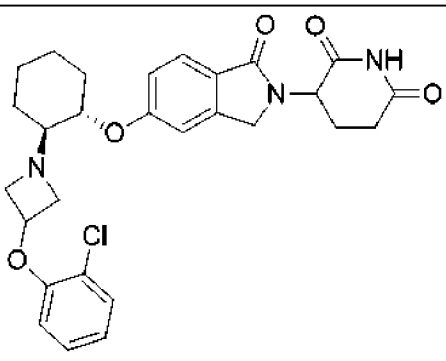
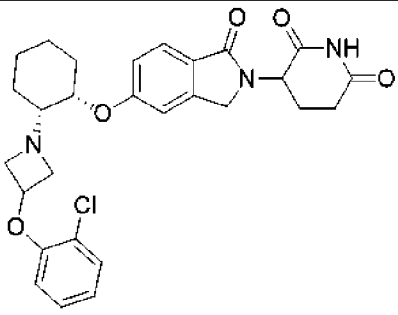
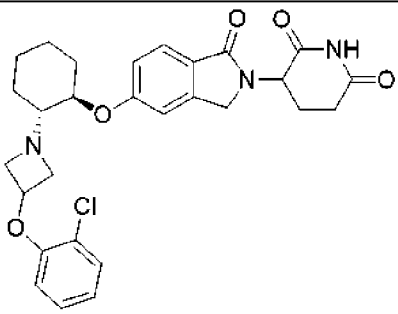
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

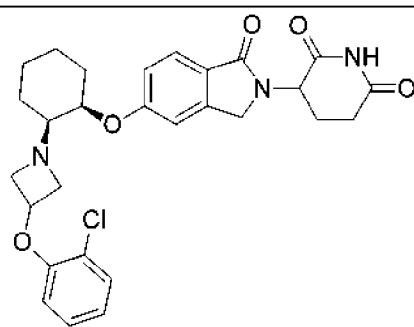
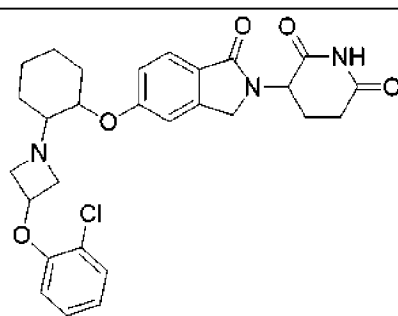
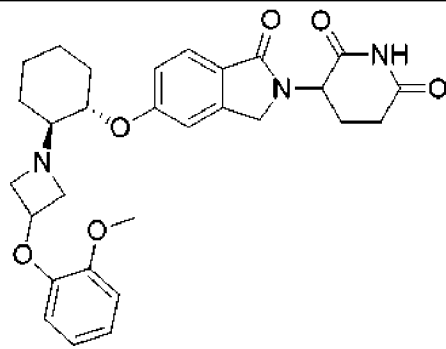
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-

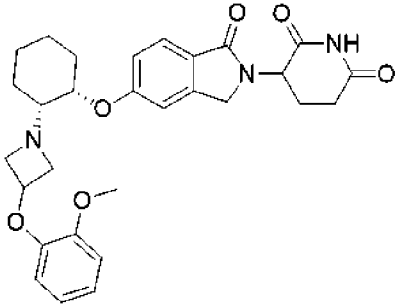
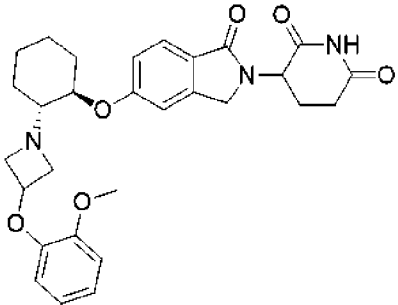
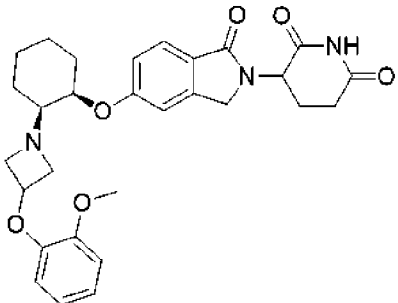
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((7-

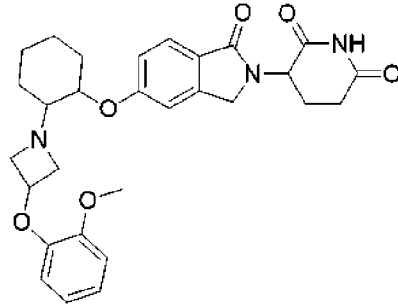
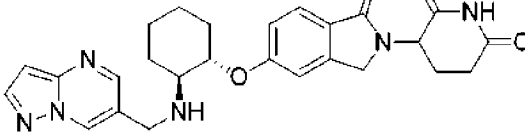
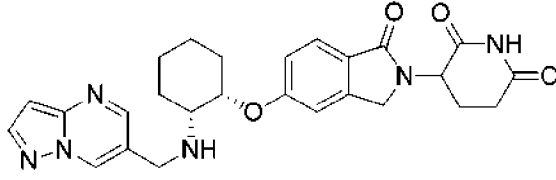
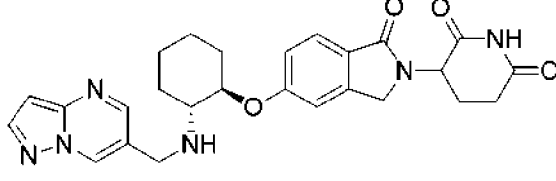
Структура соединения/название соединение
оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-((7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 1-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)цикл обутан-1-карбонитрил;


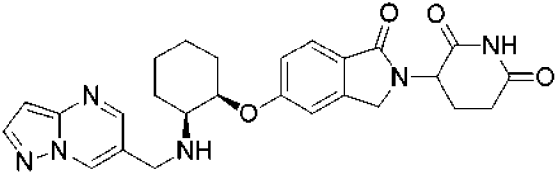
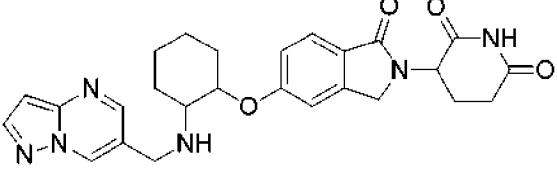
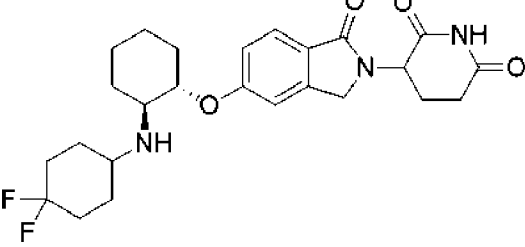
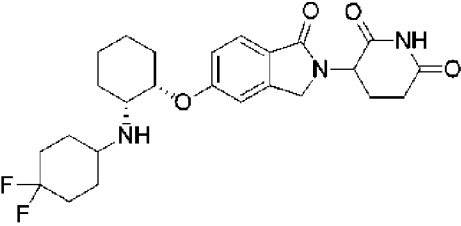
Структура соединения/название соединение
1-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)цикл обутан-1-карбонитрил;
 1-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)цикл обутан-1-карбонитрил;
 1-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)цикл обутан-1-карбонитрил;
 1-((((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)цикл обутан-1-карбонитрил;

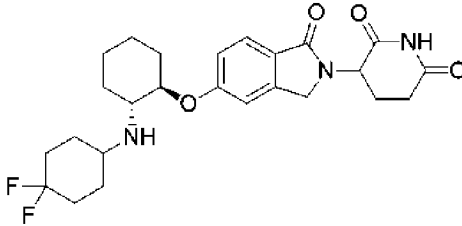
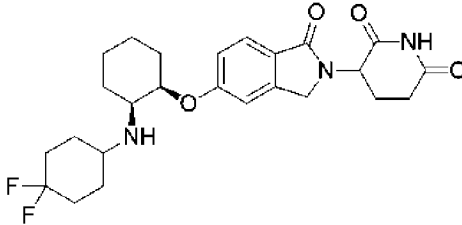
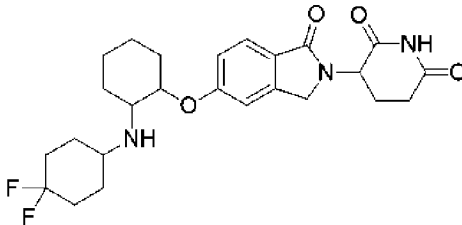
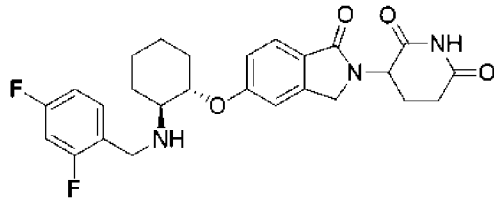
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

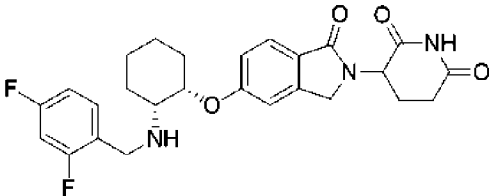
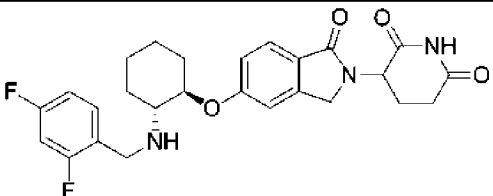
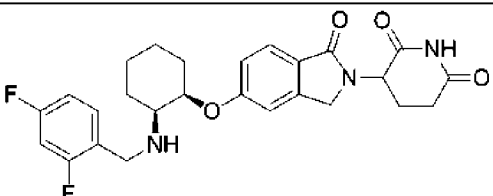
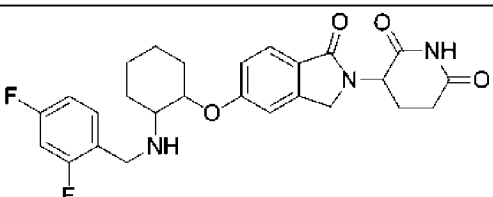
Структура соединения/название соединение
дион  3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(3-(2-хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

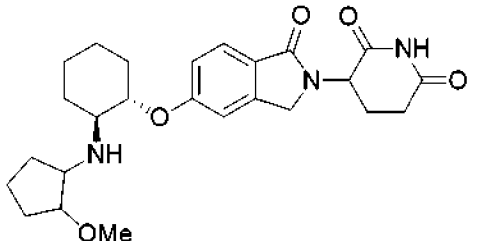
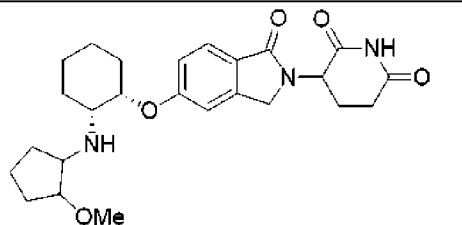
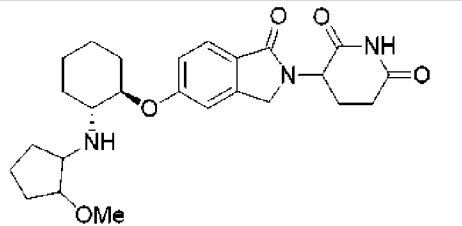
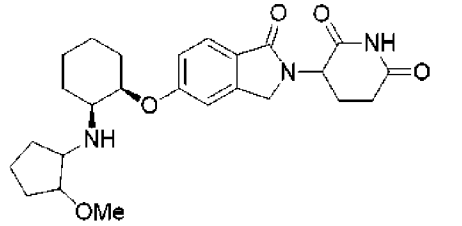
Структура соединения/название соединение
дион;  3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

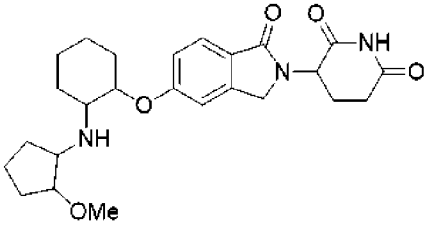
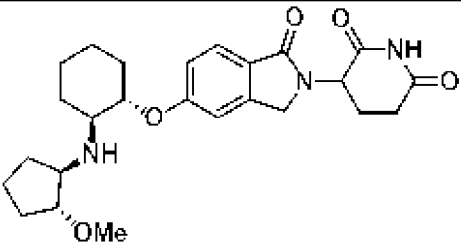
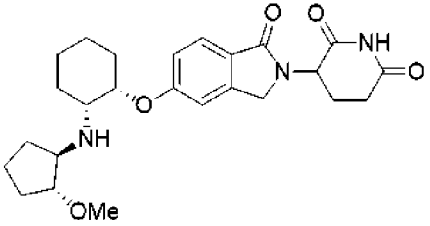
Структура соединения/название соединение
дион;  3-(5-((2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

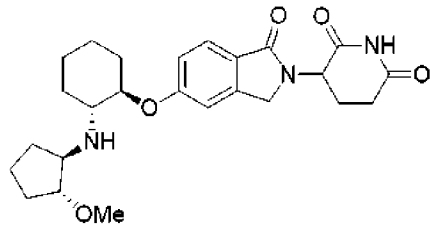
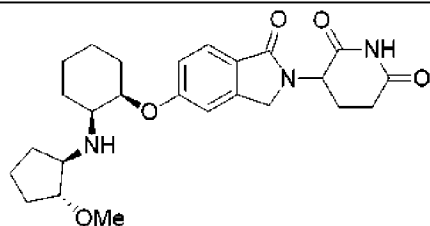
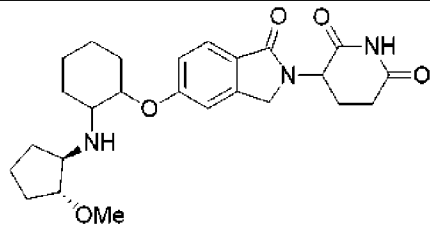
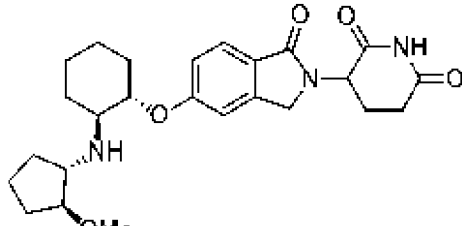
Структура соединения/название соединение
долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиразоло[1,5- а]пиримидин-6- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-((пиразоло[1,5- а]пиримидин-6- илметил)амино)циклогексил)окси)изоин долин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((4,4- дифторциклогексил)амино)циклогексил) окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((4,4- дифторциклогексил)амино)циклогексил) окси)-1-оксоизоиндолин-2-

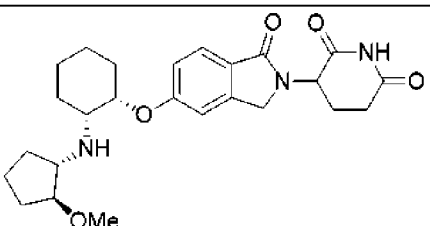
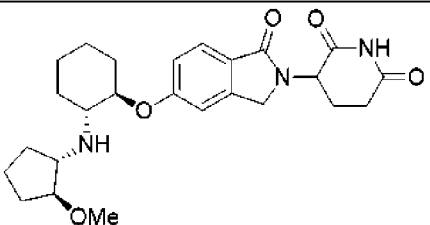
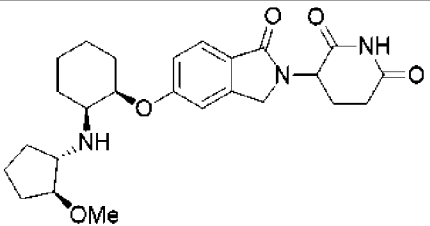
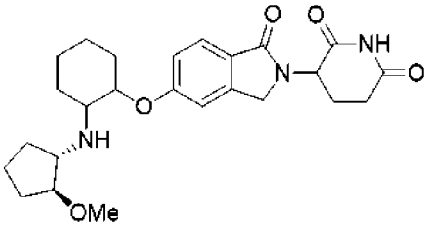
Структура соединения/название соединение
ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(5-(((1R,2R)-2-((4,4- дифторциклогексил)амино)циклогексил) окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4- дифторциклогексил)амино)циклогексил) окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-((4,4- дифторциклогексил)амино)циклогексил) окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,4- дифторбензил)амино)циклогексил)окси)- 1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

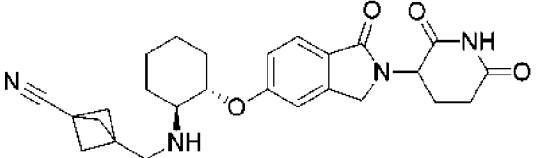
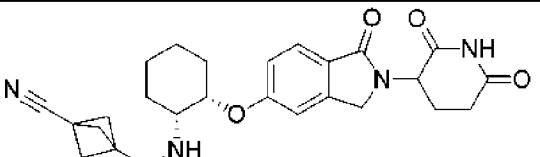
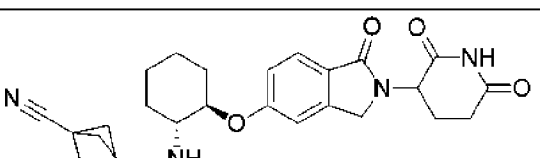
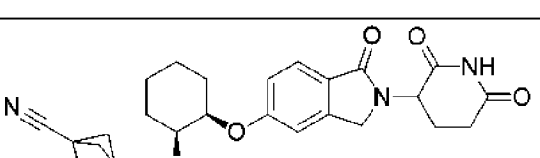
Структура соединения/название соединение
1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,4- дифторбензил)амино)циклогексил)окси)- 1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,4- дифторбензил)амино)циклогексил)окси)- 1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2,4- дифторбензил)амино)циклогексил)окси)- 1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-((2,4- дифторбензил)амино)циклогексил)окси)-

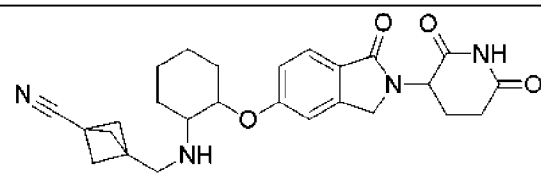
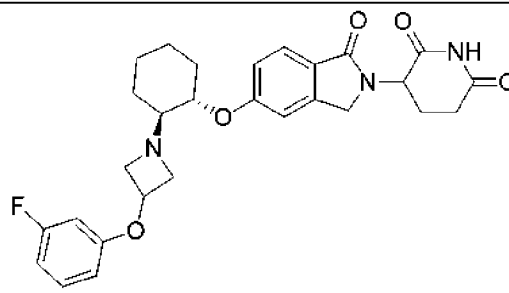
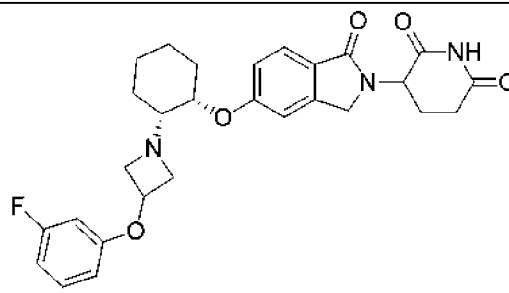
Структура соединения/название соединение
1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2- метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2- метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2- метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;


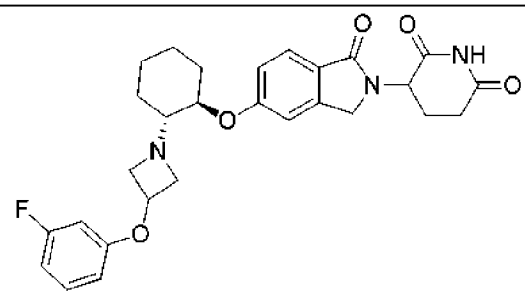
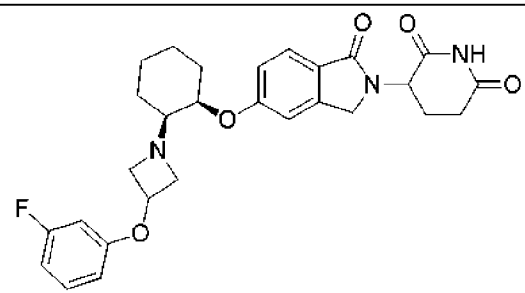
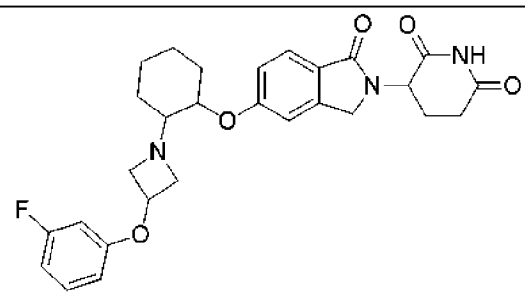
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2S)-2-((2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-((2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1R,2R)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

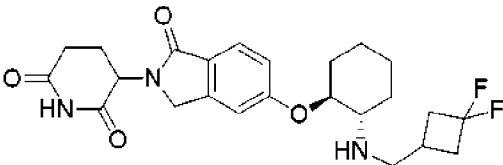
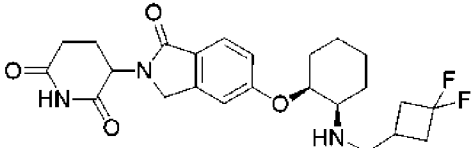
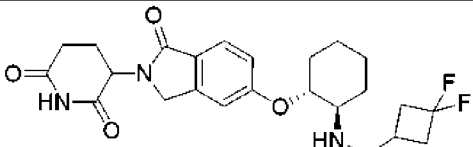
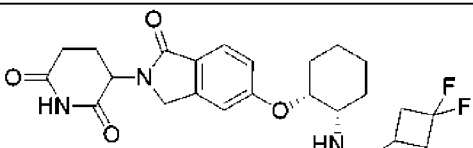
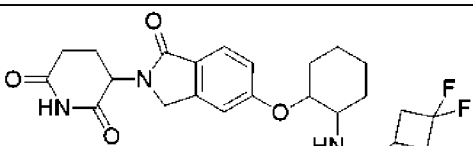
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1R,2R)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1R,2R)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1R,2R)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

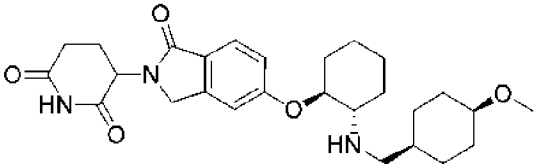
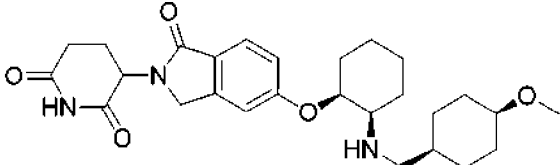
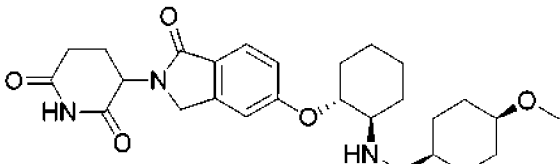
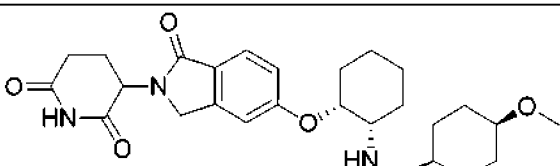
Структура соединения/название соединение
)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

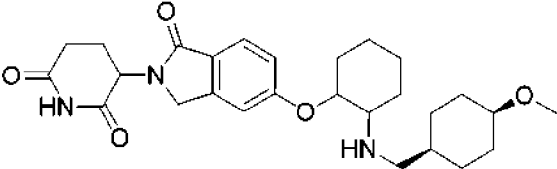
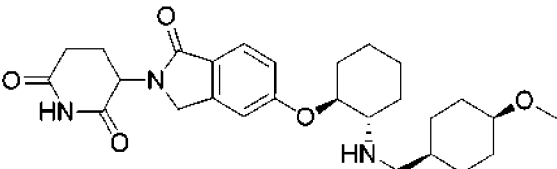
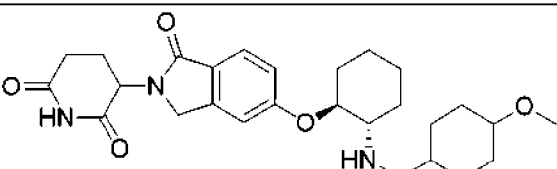
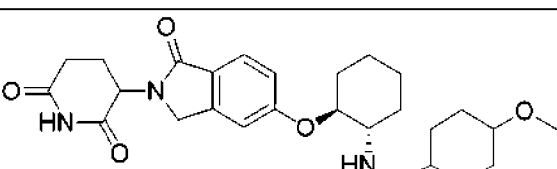
Структура соединения/название соединение
метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил;
 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил;
 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил;
 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил;

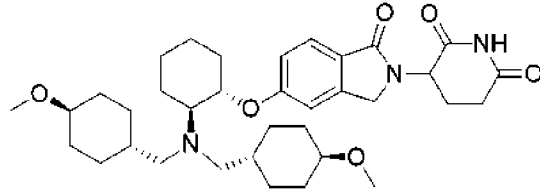
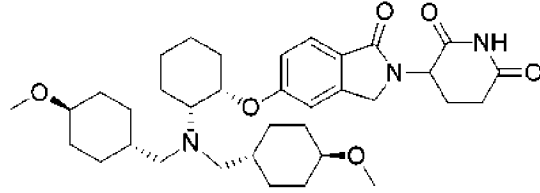
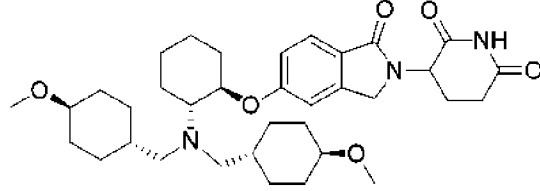
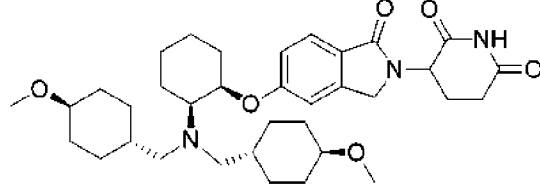
Структура соединения/название соединение
 3-(((2-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3-фторфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

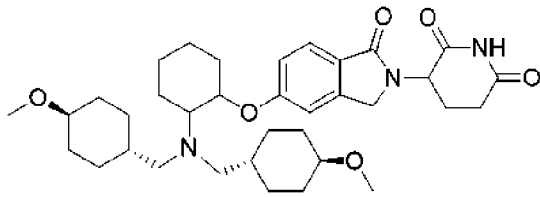
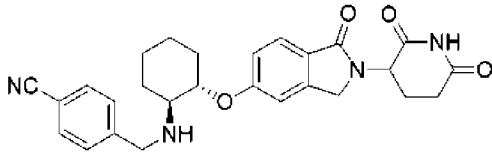
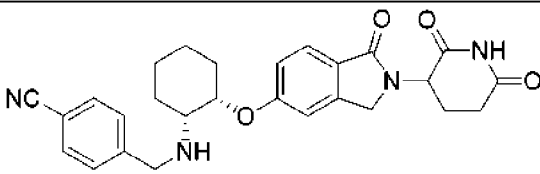
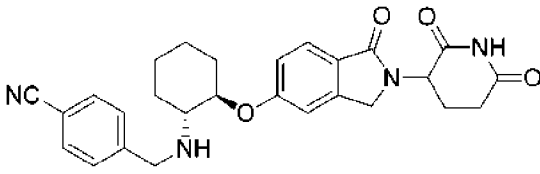
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3-фторфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3-фторфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-(3-фторфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

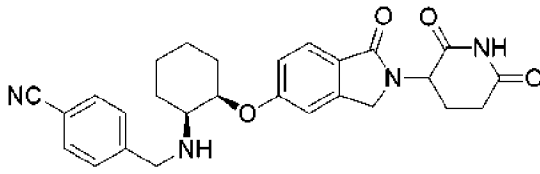
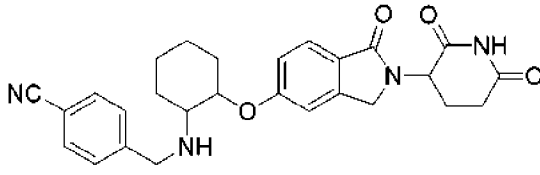
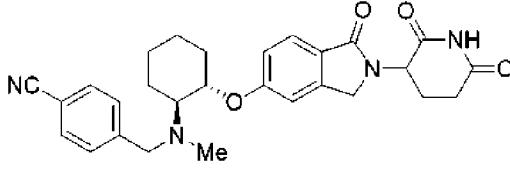
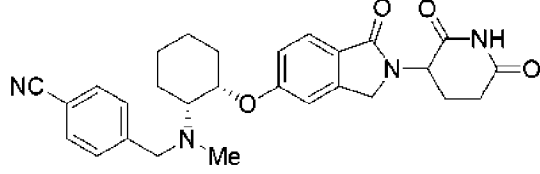
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

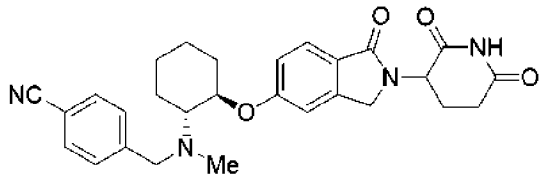
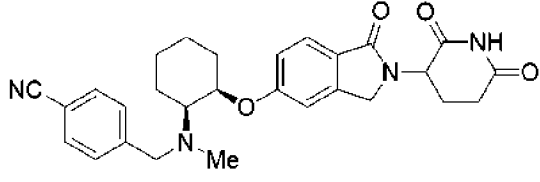
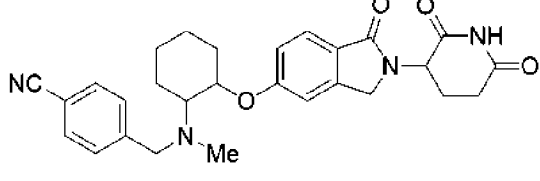
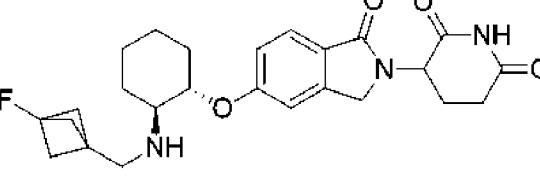
Структура соединения/название соединение
3-(5-((2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1S,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1S,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1S,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

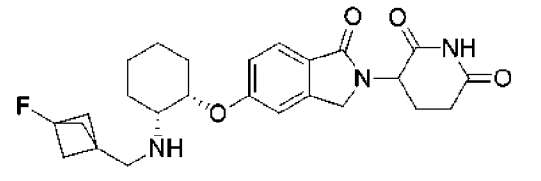
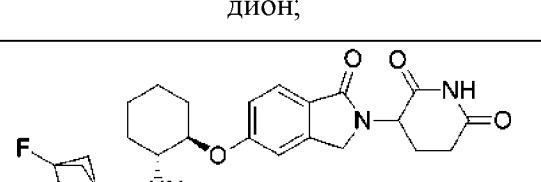
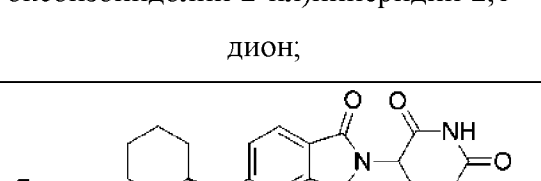
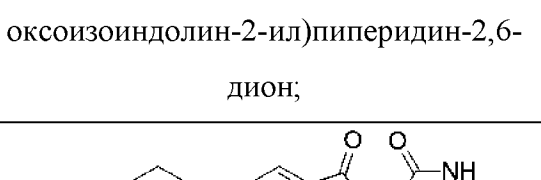
Структура соединения/название соединение
гексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((<i>цис</i>-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((<i>транс</i>-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

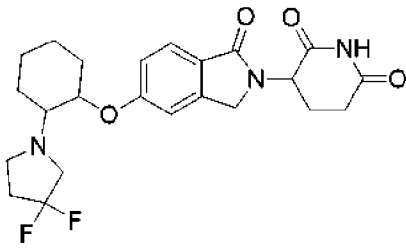
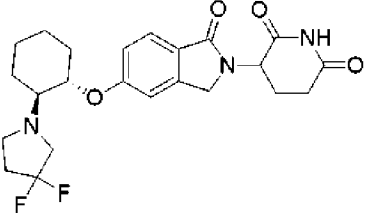
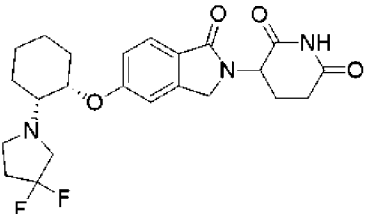
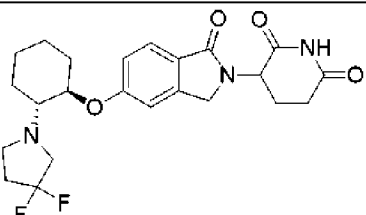
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(бис(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(бис(((1R,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(бис(((1R,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бис(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

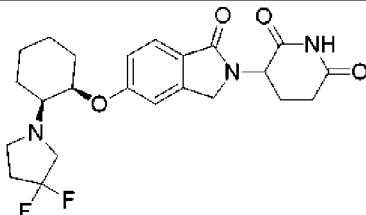
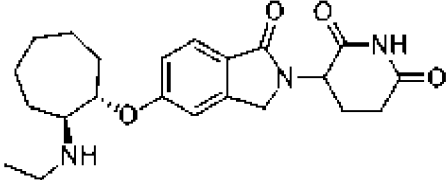
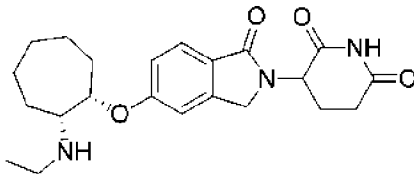
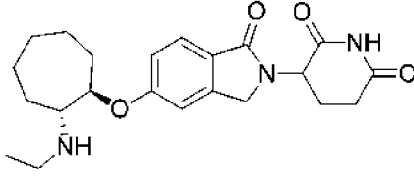
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(бис(((1α,4α)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 4-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;

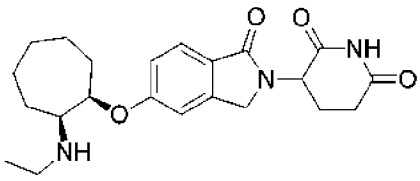
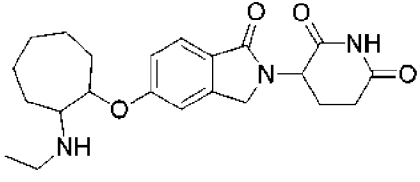
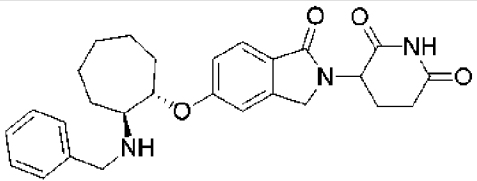
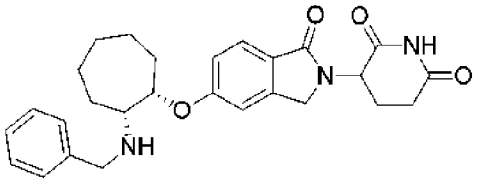
Структура соединения/название соединение
 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(метил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(метил)амино)метил)бензонитрил;

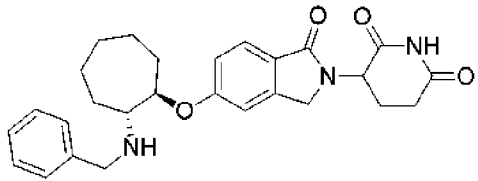
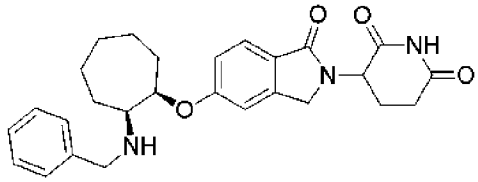
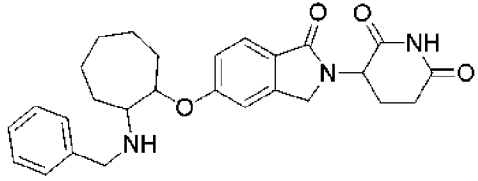
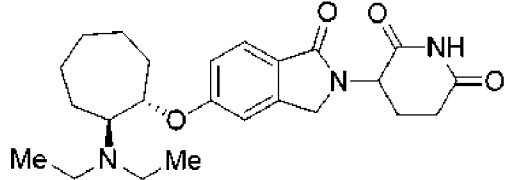
Структура соединения/название соединение
 4-(((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(метил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(метил)амино)метил)бензонитрил;
 4-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(метил)амино)метил)бензонитрил;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

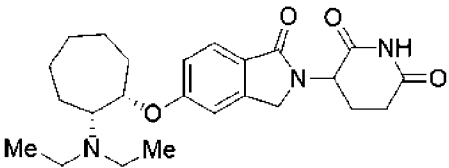
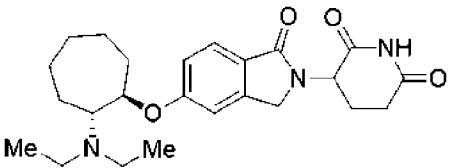
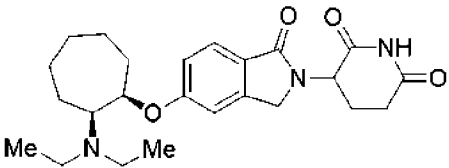
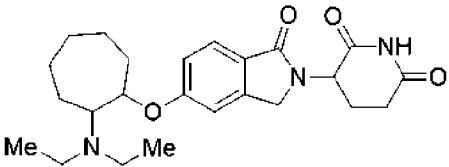
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

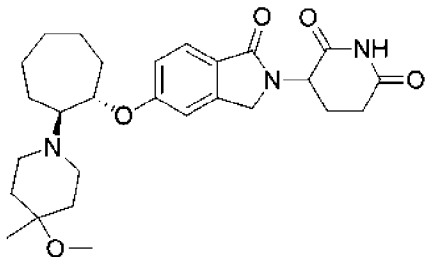
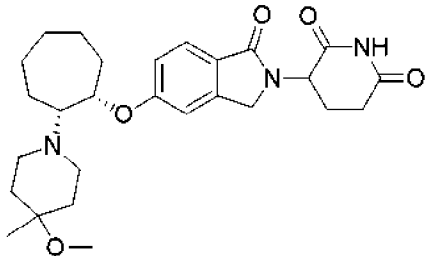
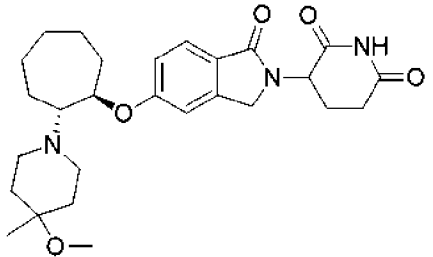
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

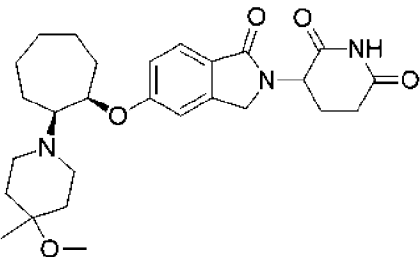
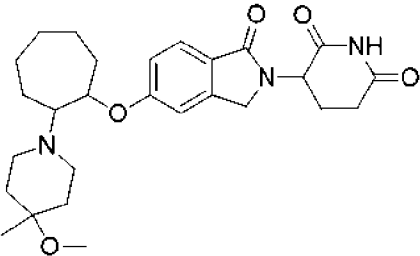
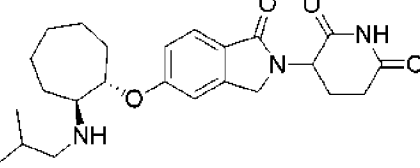
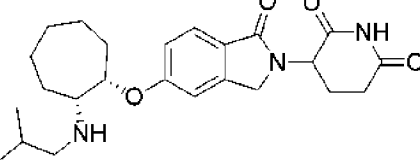
Структура соединения/название соединение
дион;  3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(этиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(этиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

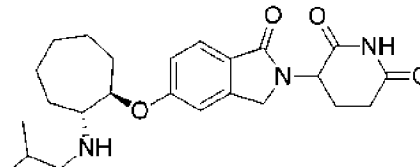
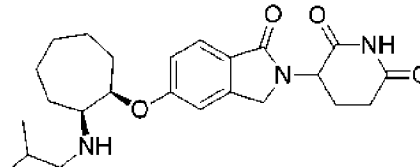
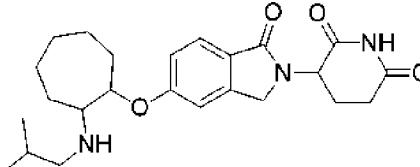
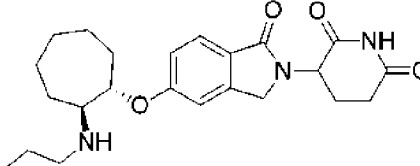
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(этиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(этиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(бензиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(бензиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

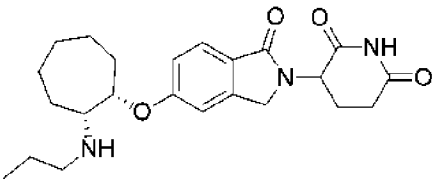
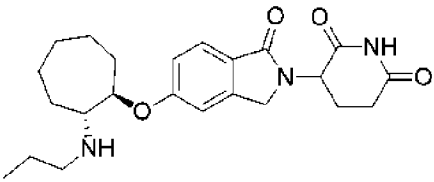
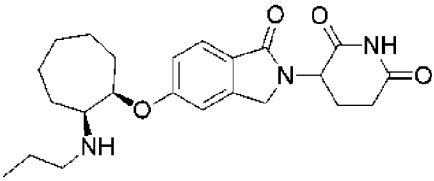
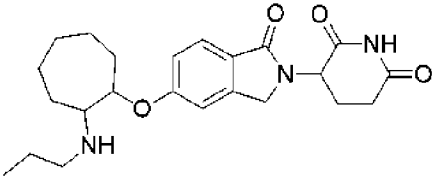
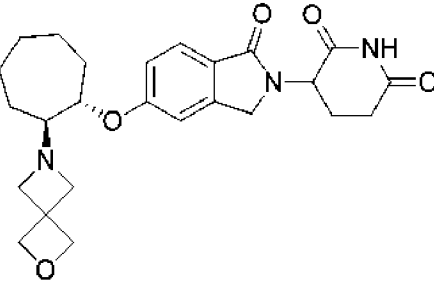
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(бензиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(бензиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(бензиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

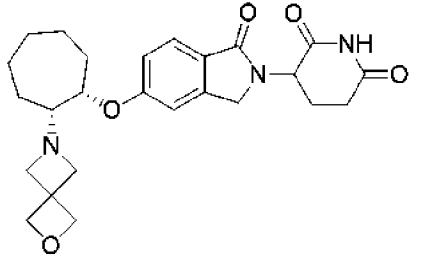
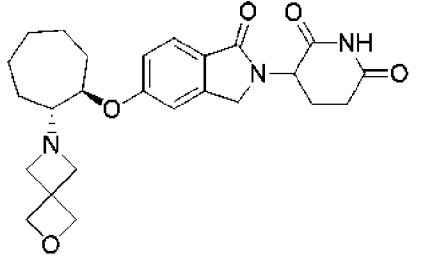
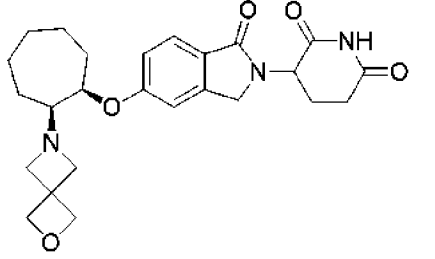
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-((диэтиламино)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((диэтиламино)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((диэтиламино)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-((диэтиламино)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион

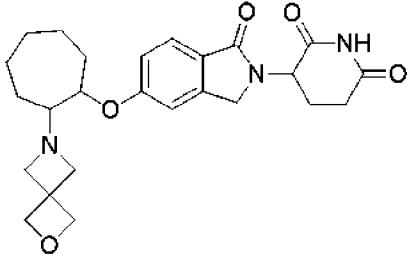
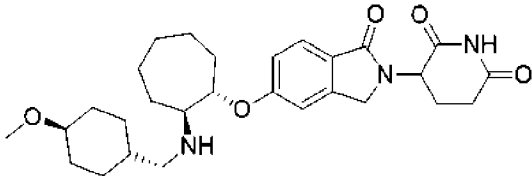
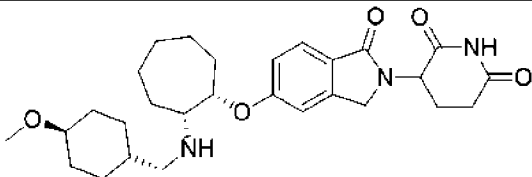
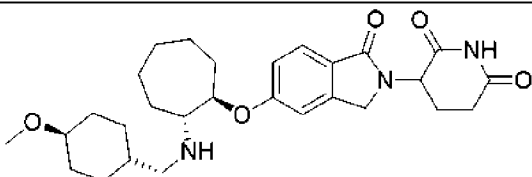
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-метокси-4- метилпиперидин-1- ил)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-метокси-4- метилпиперидин-1- ил)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-метокси-4- метилпиперидин-1- ил)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;

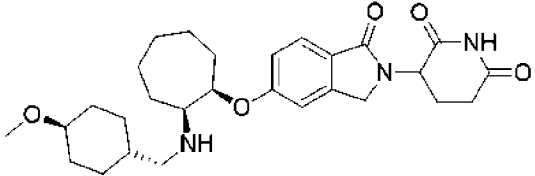
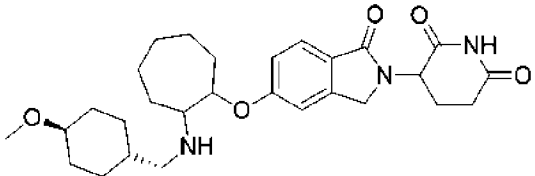
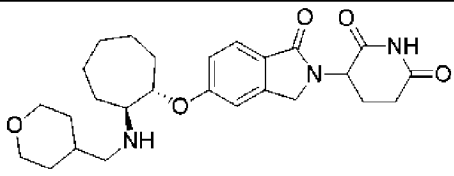
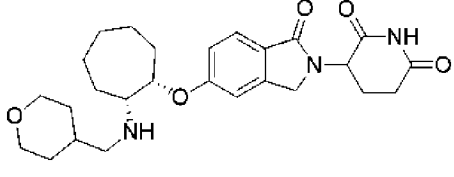
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(изобутиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(изобутиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

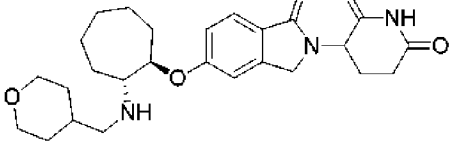
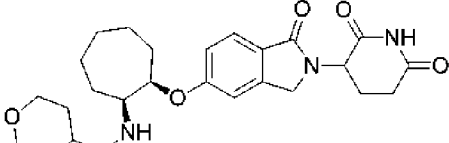
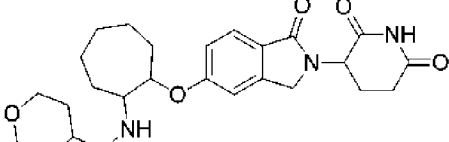
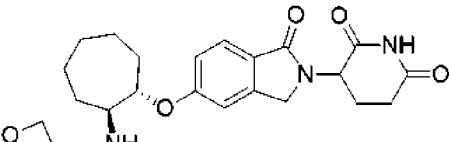
Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(изобутиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(изобутиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(изобутиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пропиламино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

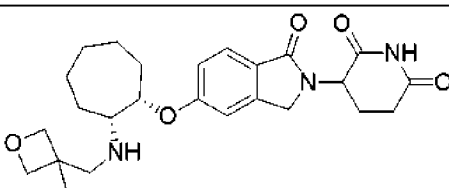
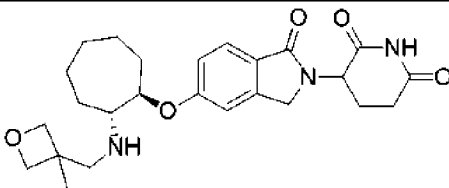
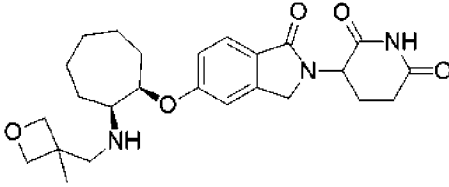
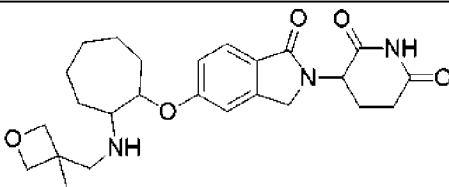
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пропиламино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(пропиламино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пропиламино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-(пропиламино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


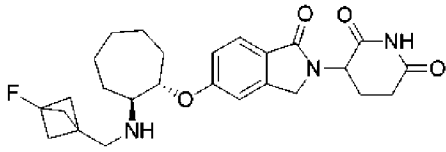
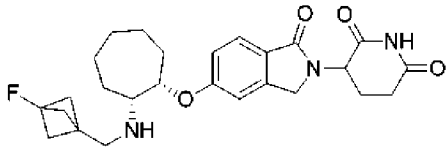
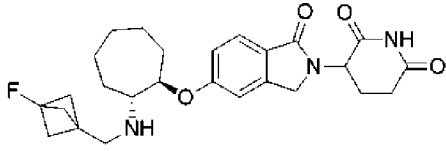
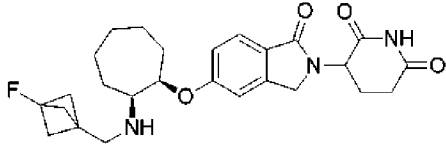
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-

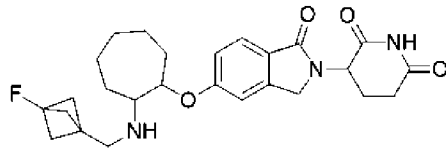
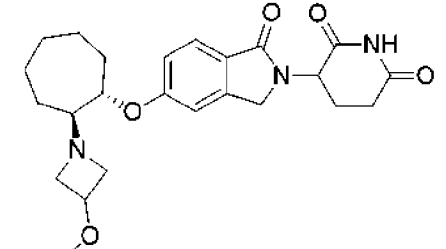
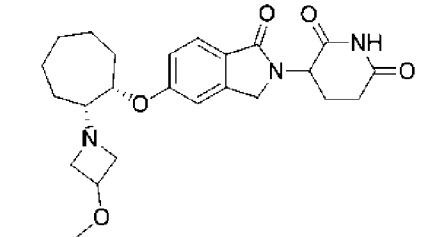
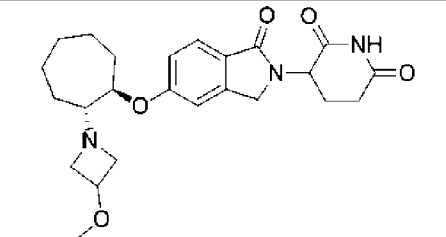
Структура соединения/название соединение
ил)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6- ил)циклогептил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло гептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1r,4R)-4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло гептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1r,4R)-4-

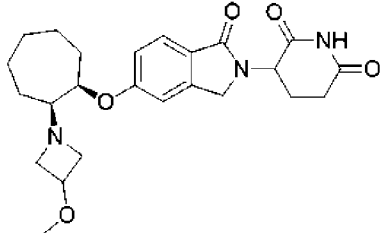
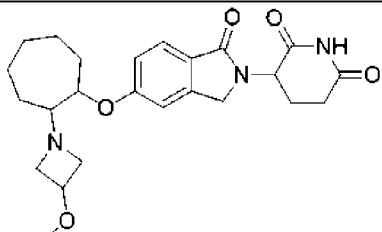
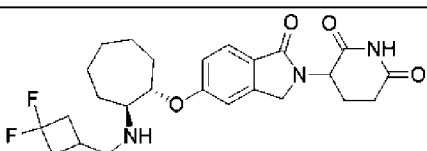
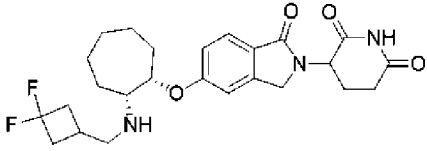
Структура соединения/название соединение
метоксициклогексил)метил)амино)цикло гептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1r,4S)-4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло гептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((1r,4r)-4- метоксициклогексил)метил)амино)цикло гептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(((тетрагидро-2Н- пиран-4- ил)метил)амино)циклогептил)окси)изои ндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(((тетрагидро-2Н- пиран-4- ил)метил)амино)циклогептил)окси)изои

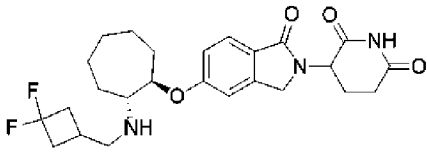
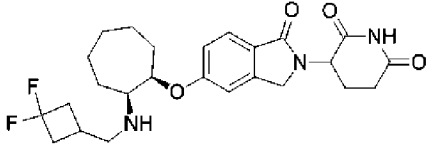
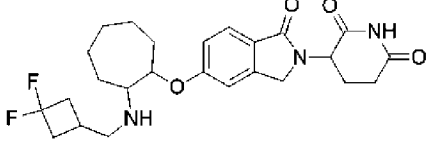
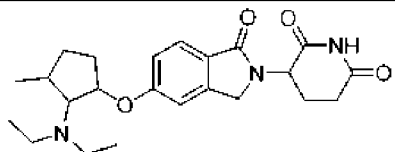
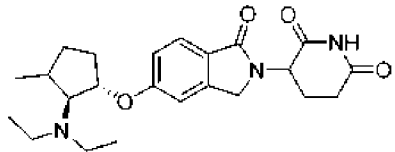
Структура соединения/название соединение
ндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

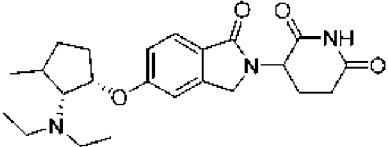
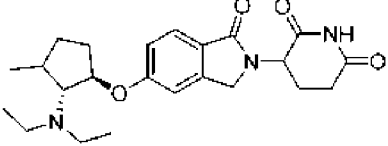
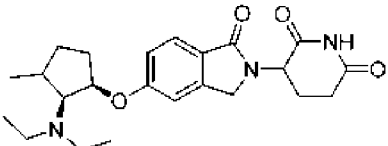
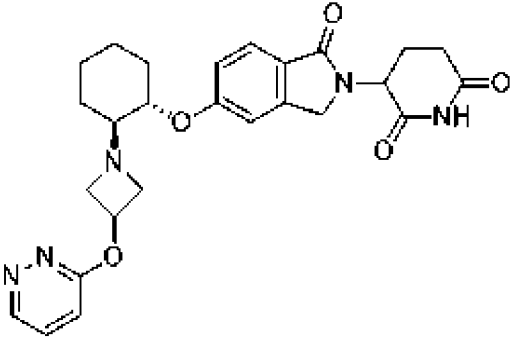
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

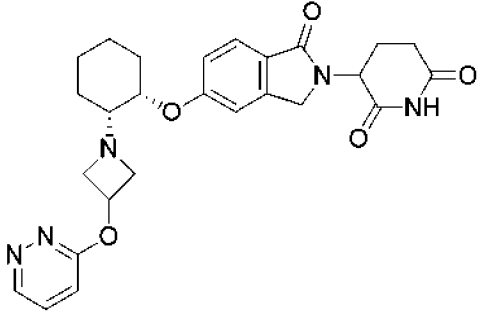
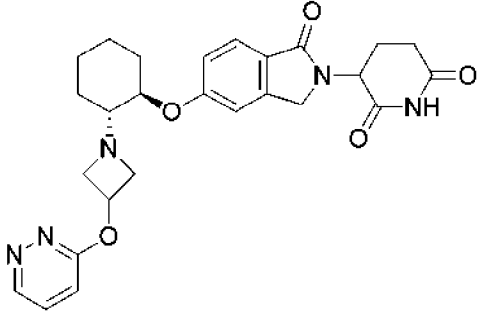
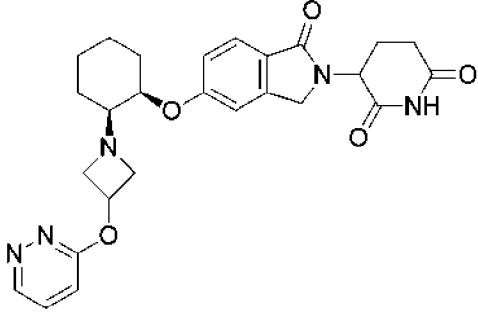
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

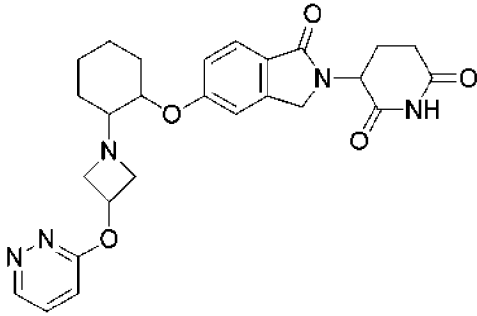
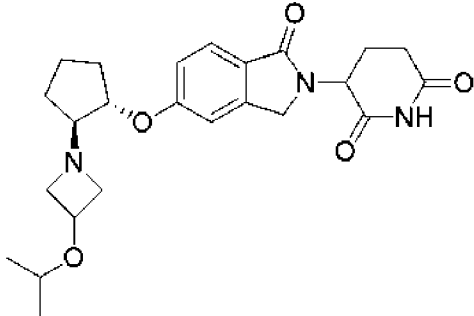
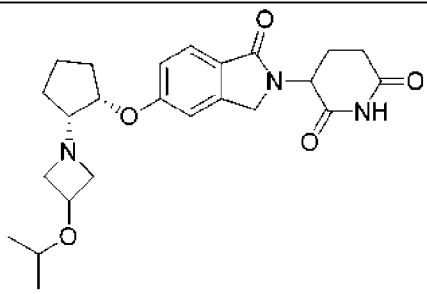
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((2-(((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-метоксiazетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

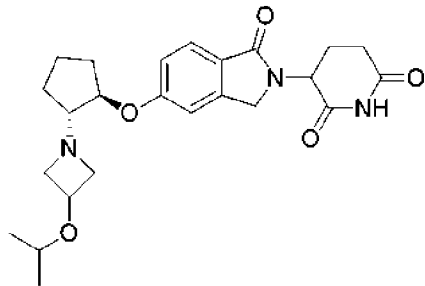
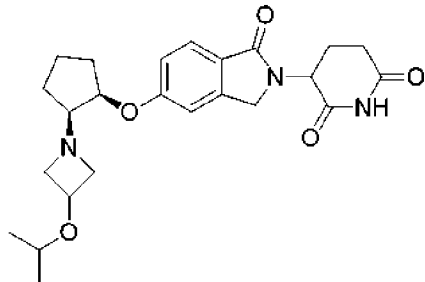
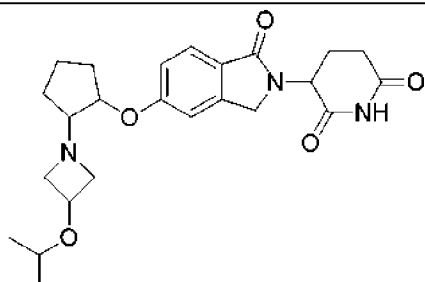
Структура соединения/название соединение
дион;  3-(5-(((1R,2S)-2-(3-метоксизетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-метоксизетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

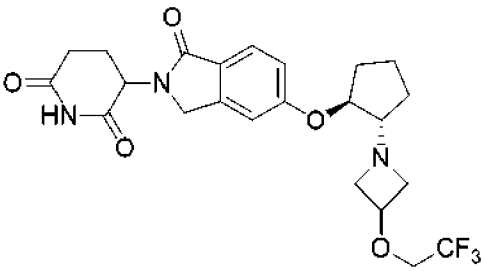
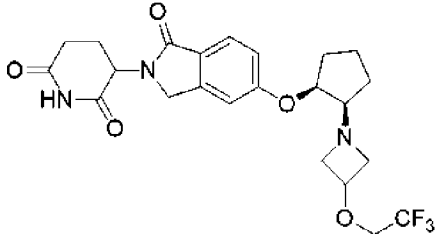
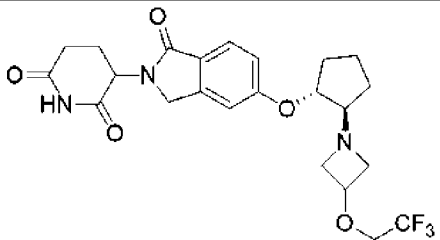
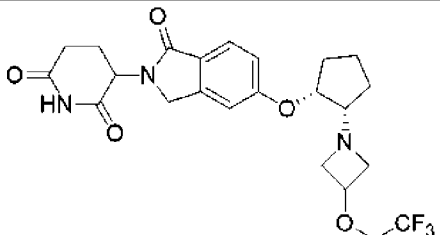
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

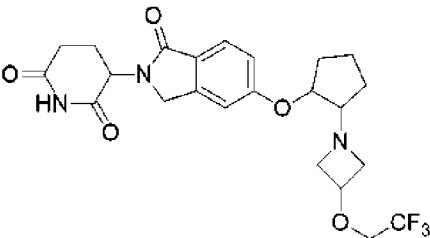
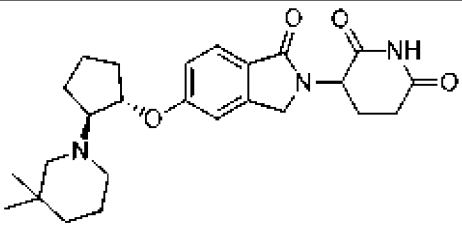
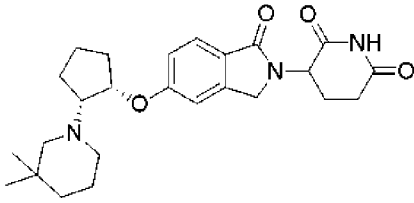
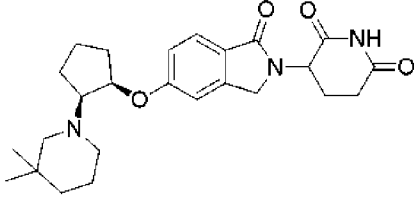
Структура соединения/название соединение
метилциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)-3- метилциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)-3- метилциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)-3- метилциклопентил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(пиридазин-3- ил)циклогексил)окси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

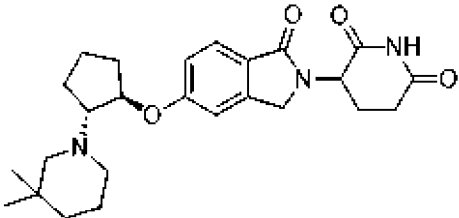
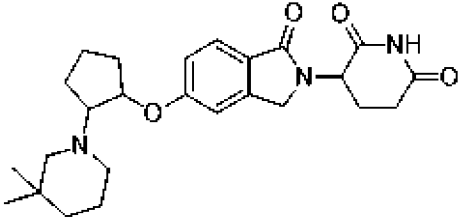
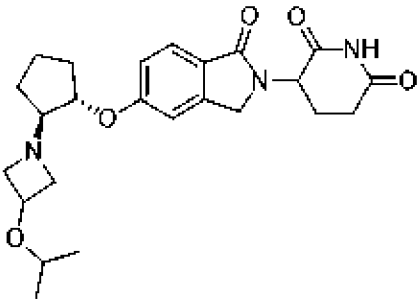
Структура соединения/название соединение
илокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-(пиридазин-3- илокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-(пиридазин-3- илокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-(пиридазин-3- илокси)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

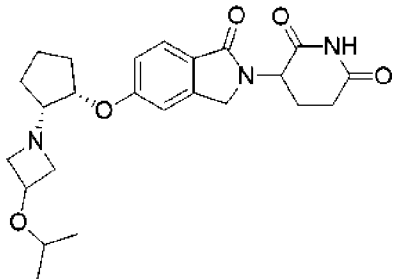
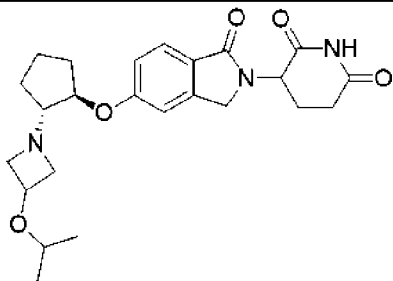
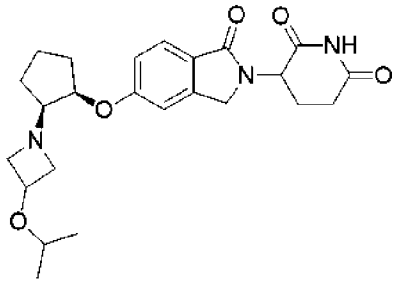
Структура соединения/название соединение
ил)пиперидин-2,6-дион;  3-(1-оксо-5-((2-(3-(пиридазин-3-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

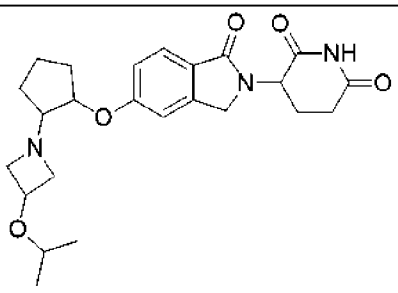
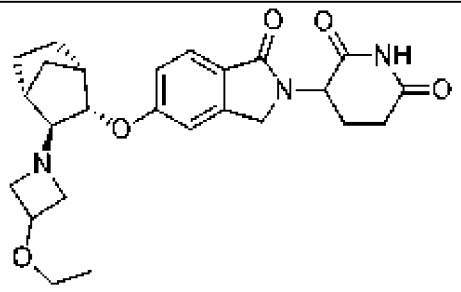
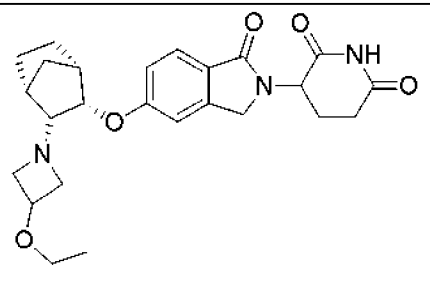
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

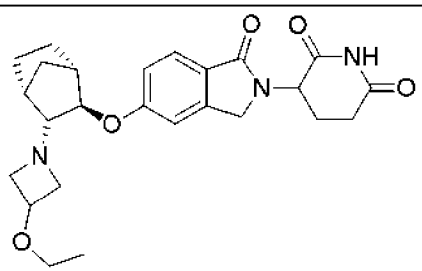
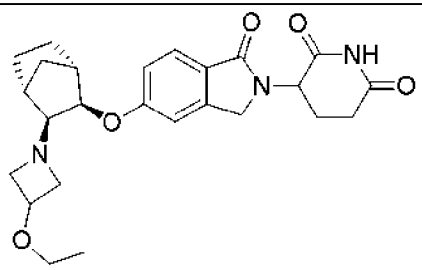
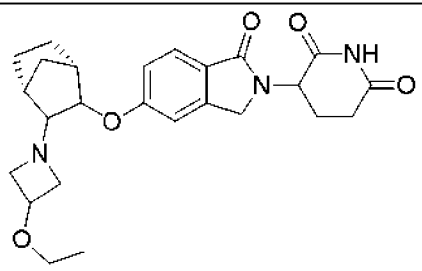
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-

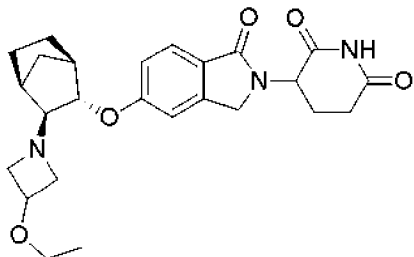
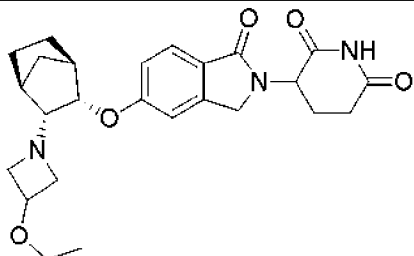
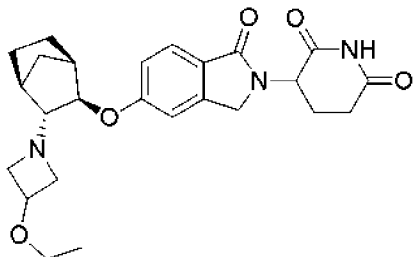
Структура соединения/название соединение
трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-((2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион


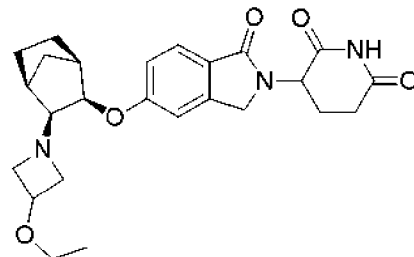
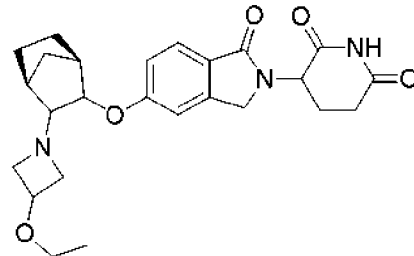
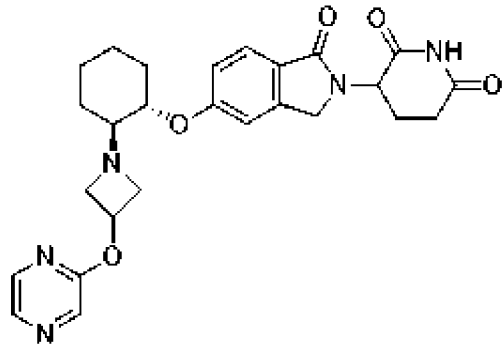
Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

3-(5-(((2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

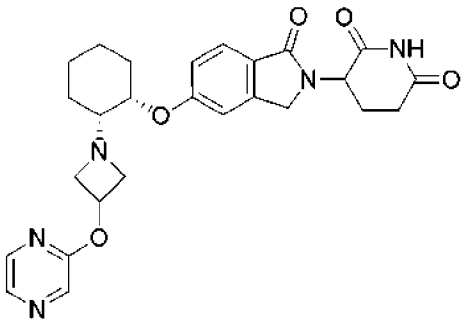
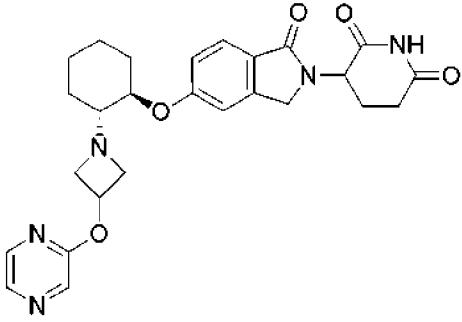
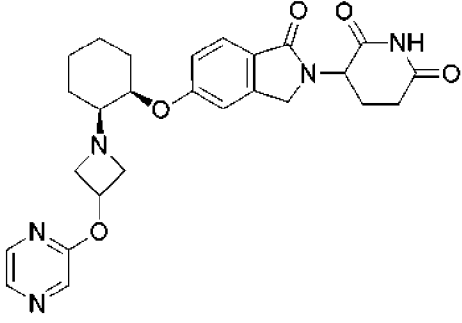
Структура соединения/название соединение

3-(5-(((1S,2R)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

3-(5-(((1R,2S)-2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

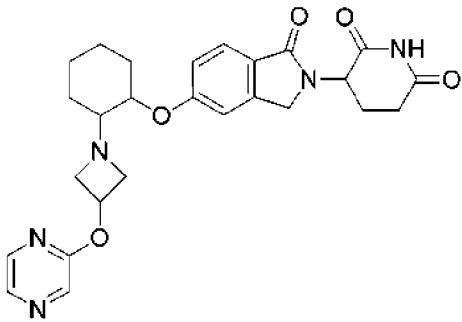
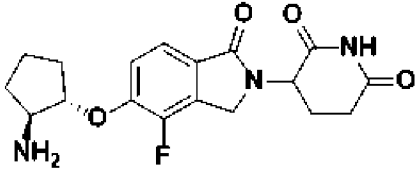
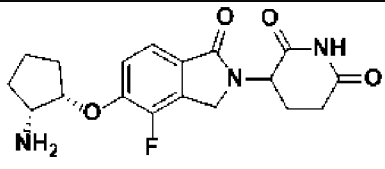
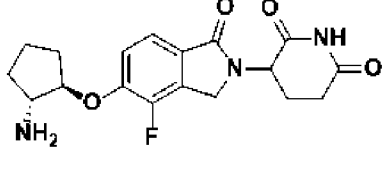
Структура соединения/название соединение
 3-(5-((2-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S,3S,4R)-3-(3-этоксиязетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S,3R,4R)-3-(3-этоксиязетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

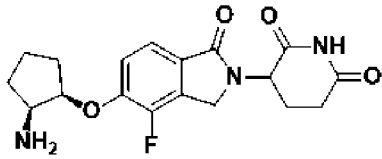
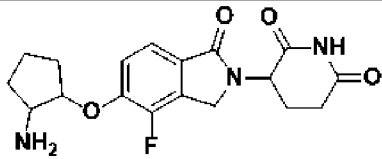
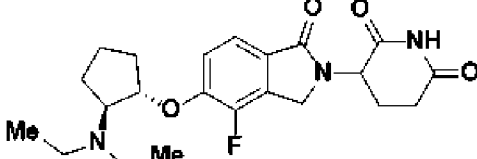
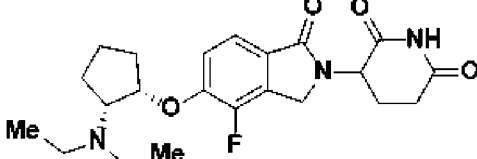
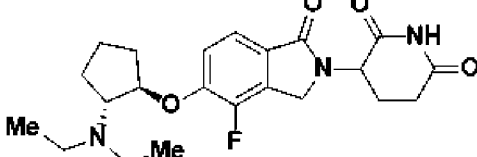
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R,3R,4R)-3-(3-этоксиязетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(3-этоксиязетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,4R)-3-(3-этоксиязетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

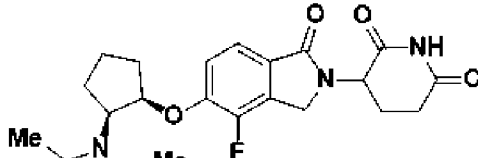
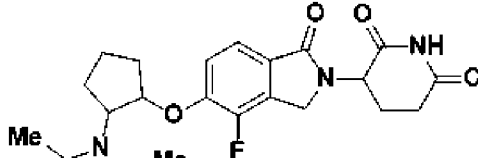
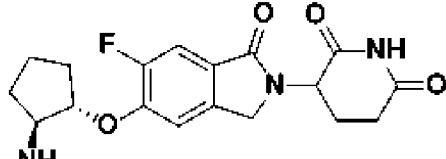
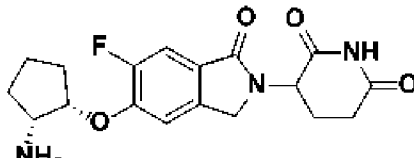
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S,3S,4S)-3-(3-этоксизетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S,3R,4S)-3-(3-этоксизетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R,3R,4S)-3-(3-этоксизетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

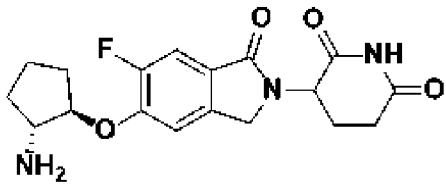
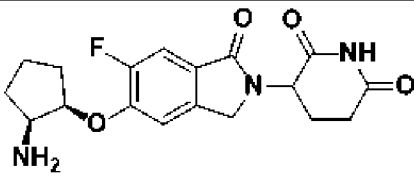
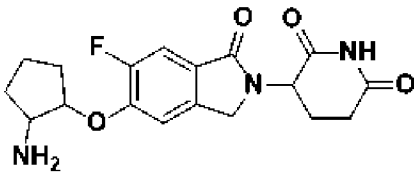
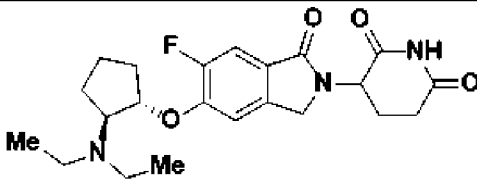
Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2R,3S,4S)-3-(3-этоксизетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,4S)-3-(3-этоксизетидин-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(пирозин-2-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

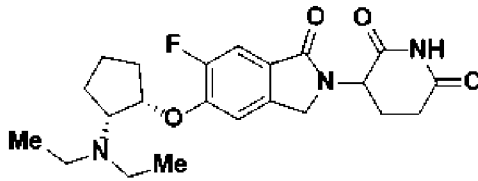
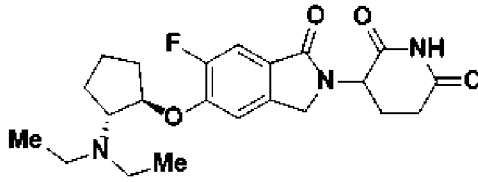
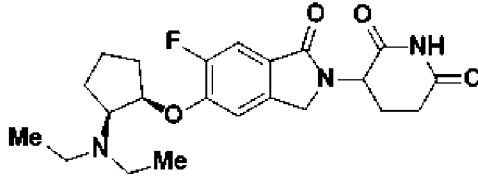
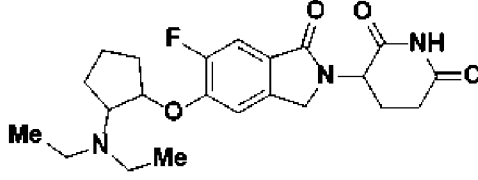
Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-(пиразин-2-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-(пиразин-2-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-(пиразин-2-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

Структура соединения/название соединение
 3-(1-оксо-5-((2-(3-(пиразин-2-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1R,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;


Структура соединения/название соединение
3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-((2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2R)-2-аминоциклопентил)окси)-6-фтор-1-

Структура соединения/название соединение
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- аминоциклопентил)окси)-6-фтор-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2- аминоциклопентил)окси)-6-фтор-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион;
 3-(5-((2-аминоциклопентил)окси)-6- фтор-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1S,2S)-2- (диэтиламино)циклопентил)окси)-6- фтор-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

Структура соединения/название соединение
 3-(5-(((1S,2R)-2- (диэтиламино)циклопентил)окси)-6- фтор-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2R)-2- (диэтиламино)циклопентил)окси)-6- фтор-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;
 3-(5-(((1R,2S)-2- (диэтиламино)циклопентил)окси)-6- фтор-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион и
 3-(5-((2- (диэтиламино)циклопентил)окси)-6- фтор-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 18. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 17, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Вариант осуществления 19. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 17 или варианту осуществления 18 для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 20. Способ разрушения IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 21. Способ лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 22. Способ модулирования уровней содержания белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 23. Способ уменьшения уровня пролиферации клетки, причем способ включает приведение клетки в контакт с соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером и обеспечение уменьшения уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 24. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-15 и 2А или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 25. Способ согласно варианту осуществления 24, где рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной

железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга.

Вариант осуществления 26. Способ согласно варианту осуществления 24, где рак представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

Вариант осуществления 27. Способ уменьшения уровней содержания белка IKZF2, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 20-27, где введение проводят перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или инфузии.

Вариант осуществления 29. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 30. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 31. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 32. Соединение согласно варианту осуществления 31, где заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга.

Вариант осуществления 33. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16 и 2А или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера для лечения

заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 34. Соединение согласно варианту осуществления 33, где заболевание или нарушение выбраны из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга.

Вариант осуществления 35. Способ согласно варианту осуществления 24, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

Вариант осуществления 36. Соединение согласно варианту осуществления 31, где заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

Вариант осуществления 37. Применение согласно варианту осуществления 33, где заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В еще одних вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению 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 по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства на их основе могут существовать в их

таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, 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 настоящему изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как *цис*-, так и *транс*-формы, а также смеси. Каждое раскрытое в данном документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. С точки зрения стереохимии соединения могут находиться 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 хорошо известных специалистам в данной области техники способов, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять посредством превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем проведения 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 по настоящему изобретению могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры можно также разделять посредством применения колонки для хиральной HPLC.

Также возможно, что соединения по настоящему изобретению 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 настоящее изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений по настоящему изобретению (включая таковые для солей, сольватов, сложных эфиров соединений и пролекарств на их основе, 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 настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Также, например, все кетенольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, по сути не содержать других изомеров или находиться в смеси, например, в виде рацематов или находиться в смеси со всеми другими стереоизомерами или другими выбранными стереоизомерами.

Хиральные центры соединений по настоящему изобретению могут характеризоваться S- или R-конфигурацией, 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.

Применение терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и т. п. в равной мере относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Ссылку на соединение формулы в данном документе 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 по настоящему изобретению, 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. В настоящее изобретение включены различные изотопно-меченые соединения, определенные в данном документе, например соединения, 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 метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, снижением требуемой дозы, уменьшением ингибирования CYP450 (конкурентного или зависящего от времени) или улучшением терапевтического индекса. Например, замещение дейтерием может изменять нежелательные побочные эффекты недейтерированного соединения, такие как конкурентное ингибирование CYP450, зависящая от времени инактивация CYP450 и т. д. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединениях по 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 распространенности изотопа и распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению 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 по настоящему изобретению, как правило, можно получать обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или путем проведения процедур, описанных на 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, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению снижают уровни содержания белка IKZF2. В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению уменьшают уровни содержания белка IKZF2. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами разрушения IKZF2.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению снижают уровни содержания белков IKZF2 и IKZF4. В одном

варианте осуществления соединения по настоящему изобретению уменьшают уровни содержания белков IKZF2 и IKZF4. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами разрушения IKZF2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными относительно других белков. Используемый в данном документе термин "селективный модулятор", "селективное средство разрушения" или "селективное соединение" означает, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни содержания конкретного белка или разрушает конкретный белок в большей степени, чем любой другой белок. "Селективный модулятор", "селективное средство разрушения" или "селективное соединение" можно идентифицировать, например, путем сравнения способности соединения модулировать, уменьшать или снижать уровни содержания конкретного белка или разрушать конкретный белок с его способностью модулировать, уменьшать или снижать уровни содержания других белков или разрушать другие белки. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить путем измерения EC_{50} или IC_{50} соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными модуляторами IKZF2. Используемый в данном документе термин "селективный модулятор IKZF2", "селективное средство разрушения IKZF2" или "соединение, селективное в отношении IKZF2" относится к соединению по настоящему изобретению, например, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни содержания белка IKZF2 или разрушает 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", "селективное средство разрушения IKZF2" или "соединение, селективное в отношении IKZF2" можно идентифицировать, например, путем сравнения способности соединения модулировать уровни содержания белка IKZF2 с его способностью модулировать уровни содержания других членов семейства белков Ikaros или других белков. Например, вещество может быть проанализировано на его способность модулировать 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 селективное средство разрушения IKZF2 идентифицируют путем сравнения способности соединения разрушать IKZF2 с его способностью разрушать другие члены семейства белков Ikaros или другие белки.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами разрушения IKZF2, которые характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2, которая по меньшей мере в 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше таковой для других белков (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5). В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2 и IKZF4, которая в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше таковой для IKZF1. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2 и IKZF4, которая в не более 1000 раз выше таковой для IKZF1.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2 и IKZF4, которая в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше таковой для IKZF3. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2 и IKZF4, которая в не более 1000 раз выше таковой для IKZF3.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2 и IKZF4, которая в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше таковой для IKZF5. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2 и IKZF4, которая в не более 1000 раз выше таковой для IKZF5.

В различных вариантах осуществления разрушение IKZF2 измеряют с помощью EC_{50} .

Эффективность можно определять по значению EC_{50} . Соединение с более низким значением EC_{50} , определенным в по сути аналогичных условиях, является более эффективным средством разрушения по сравнению с соединением с более высоким значением EC_{50} . В некоторых вариантах осуществления по сути аналогичные условия включают определение уменьшение уровней содержания белка в клетках, экспрессирующих определенный белок или фрагмент любого из них.

Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры.

Е. Способы синтеза соединений формулы (I') или формулы (I)

Соединения по настоящему изобретению можно получать различными способами, включая стандартные химические методы. Подходящие пути синтеза указаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения по настоящему изобретению 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 and 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 способов, очевидных для специалистов в данной области техники. Способы отбора, а также условия реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I') или формулы (I).

Специалисты в данной области техники смогут определить наличие стереоцентра в соединениях по настоящему изобретению. Соответственно, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры (если это не указано в синтезе), а также включает не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереоизомеры. Если соединение необходимо в виде отдельного энантиомера или диастереоизомера, его можно получать с помощью стереоспецифического синтеза или разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять любым подходящим способом, известным из уровня техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

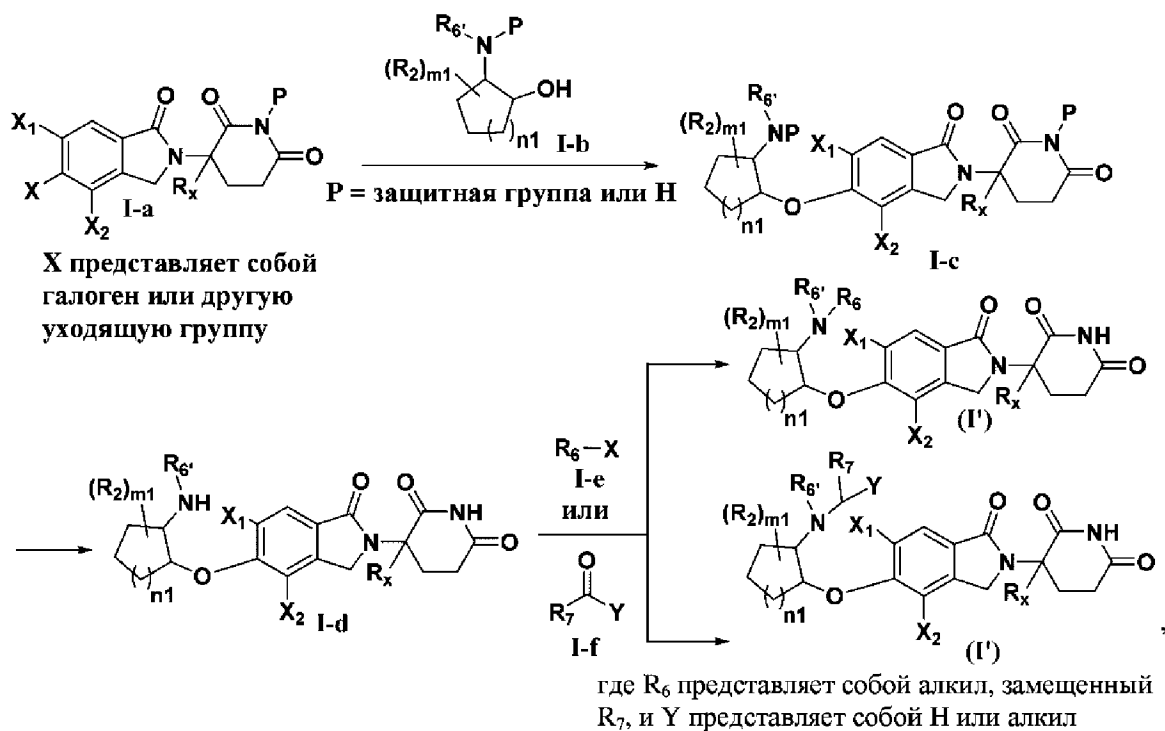
Описанные в данном документе соединения можно получать из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать с применением известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

Получение соединений

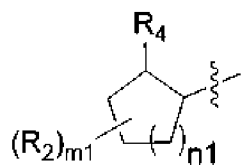
Соединения по настоящему изобретению можно получать множеством способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения такие способы, описанные ниже.

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с помощью стадий, кратко изложенных на общих схемах I, II, III, IV и V, которые содержат разные последовательности синтеза промежуточных соединений I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, II-a, II-b, II-c, III-a, III-b, IV-a, IV-b, IV-c, IV-d1, IV-d2, IV-e1, IV-e2, IV-f, V-a, V-b, V-c1, V-c2, V-d1 и V-d2. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с помощью известных процедур в упомянутых литературных источниках или проиллюстрированных в данном документе.

Общая схема I



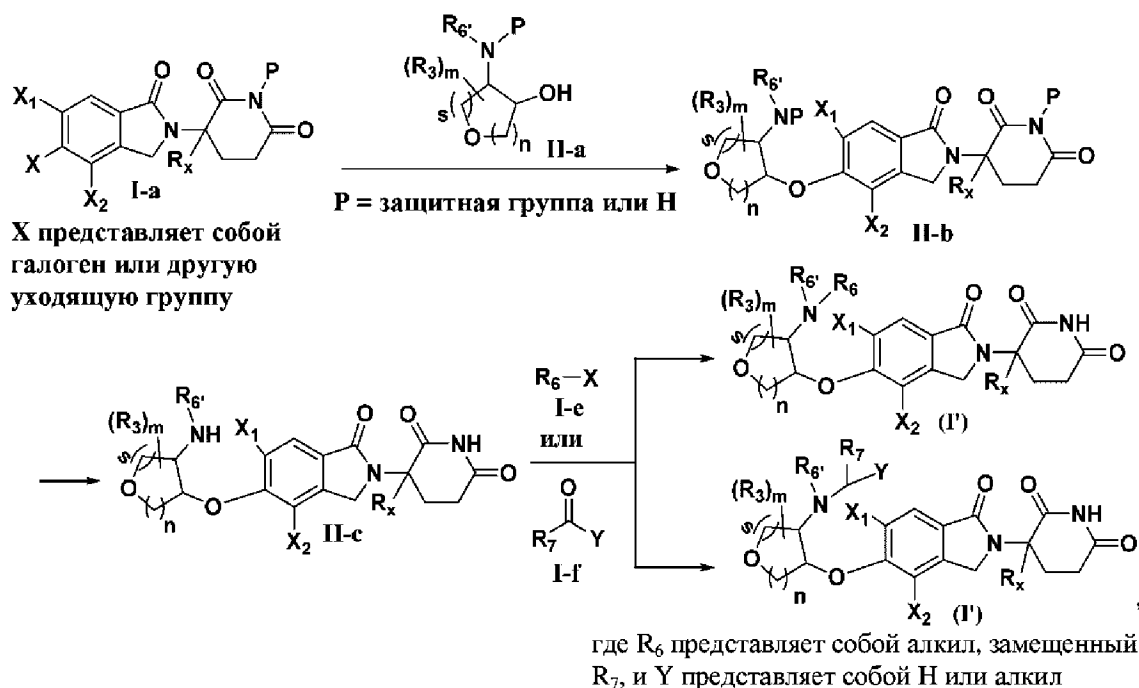
где R_x , R_2 , R_6 , R_7 , X_1 , X_2 , $m1$ и $n1$ являются такими, как определено для формулы (I').
 Общий способ получения соединений формулы (I'), где R_1 представляет собой



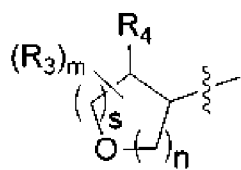
, R_4 представляет собой $-\text{NR}_6\text{R}_6'$, и R_6 представляет собой алкил, замещенный R_7 , или необязательно замещенный алкил, с применением промежуточных соединений **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e** и **I-f** кратко изложен на общей схеме I. Осуществление реакции сочетания **I-a** с 1,2-аминоспиртом **I-b** с применением катализатора (например, $\text{Ni}(\text{глим})\text{Cl}_2$ с 4,4-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридилем (dtbbpy)) и фотокатализатора (например 4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридилил-N]фенил-C]иридия(III) гексафторфосфата ($\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$)), основания (например, 2,2,6,6-тетрамилпиперидина (TMP), хинуклидина или карбоната калия (K_2CO_3)) и в растворителе (например ацетонитриле (MeCN)) в условиях освещения голубой LED-лампой обеспечивает получение **I-c**. Если P представляет собой защитную группу (например, *трет*-бутилоксикарбонил (Boc) или 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM)), с промежуточного соединения **I-c** удаляют защитную группу с применением сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA), метансульфоная кислота (MsOH) или хлористоводородная кислота (HCl), в растворителе (например, тетрагидрофуране (THF), MeCN или дихлорметане (DCM)) необязательно при повышенной температуре с получением **I-d**. Восстановительное аминирование **I-d** с помощью альдегида или кетона **I-f** обеспечивает получение соединений формулы (I'), где R_6 представляет собой

замещенный алкил. Альтернативно соединения формулы (I'), где R_6 представляет собой необязательно замещенный алкил, можно получать посредством алкилирования **I-d** алкилгалогенидом, тозилатом или мезилатом **I-e** в присутствии основания (например, триэтиламина (Et_3N), *N,N*-диизопропилэтиламина (*i*- Pr_2NEt), карбоната цезия (Cs_2CO_3) и т. д.) в растворителе (например, MeCN, *N,N*-диметилформамиде (DMF) и т. д.) и необязательно при повышенной температуре.

Общая схема II



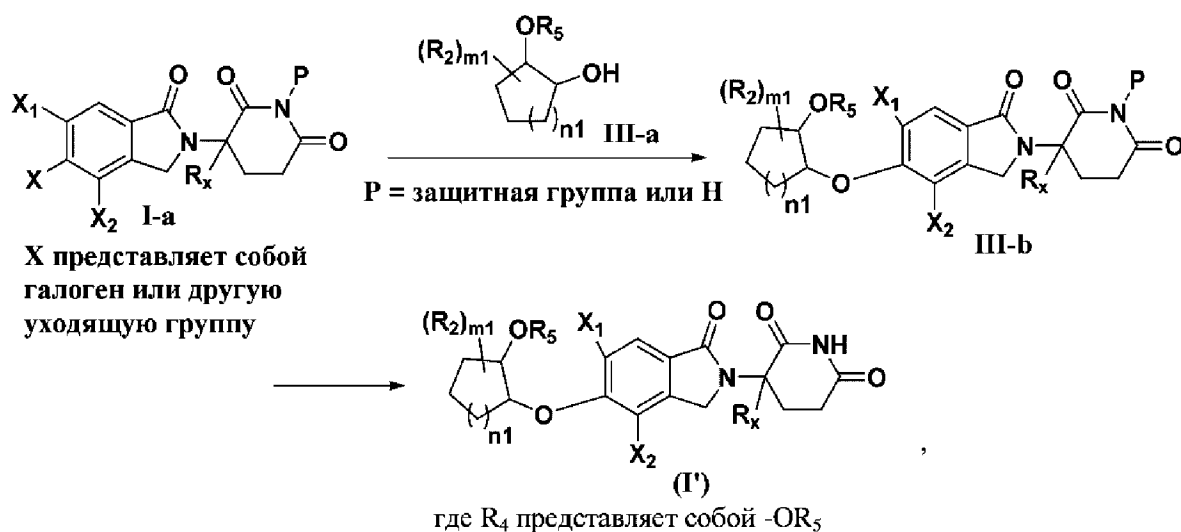
где R_x , R_3 , R_6 , R_7 , X_1 , X_2 , m , n и s являются такими, как определено для формулы (I').
Общий способ получения соединений формулы (I'), где R_1 представляет собой



, R_4 представляет собой $-\text{NR}_6\text{R}_6$, и R_6 представляет собой алкил, замещенный R_7 , или необязательно замещенный алкил, с применением промежуточных соединений **I-a**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **I-e** и **I-f** кратко изложен на общей схеме II. Осуществление реакции сочетания **I-a** с 1,2-аминоспиртом **II-a** с применением катализатора (например $\text{Ni}(\text{глим})\text{Cl}_2$ с 4,4-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридилем (*dtbbpy*)) и фотокатализатора (например 4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин- $\text{N}1, \text{N}1'$]бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил- N]фенил- C]иридия(III) гексафторфосфата ($\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$)), основания (например, TMR, хинуклидина или K_2CO_3) и в растворителе (например MeCN) в условиях освещения голубой LED-лампой обеспечивает получение **II-b**. Если P представляет собой защитную группу (например, Boc или SEM), с промежуточного соединения **II-b** удаляют защитную группу, используя сильную кислоту, такую как TFA,

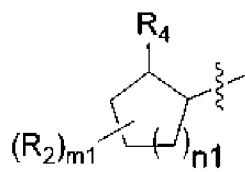
MsOH или HCl, в растворителе (например, THF, MeCN или DCM) необязательно при повышенной температуре с получением **II-c**. Восстановительное аминирование **II-c** с помощью альдегида или кетона **I-f** обеспечивает получение соединений формулы (I'), где R_6 представляет собой замещенный алкил. Альтернативно соединения формулы (I'), где R_6 представляет собой необязательно замещенный алкил, можно получать посредством алкилирования **II-c** алкилгалогенидом, тозилатом или мезилатом **I-e** в присутствии основания (например, Et₃N, *i*-Pr₂NEt, Cs₂CO₃ и т. д.) в растворителе (например, MeCN, DMF и т. д.) и необязательно при повышенной температуре.

Общая схема III



где R_x , R_2 , R_5 , X_1 , X_2 , m_1 и n_1 являются такими, как определено для формулы (I').

Общий способ получения соединений формулы (I'), где R_1 представляет собой

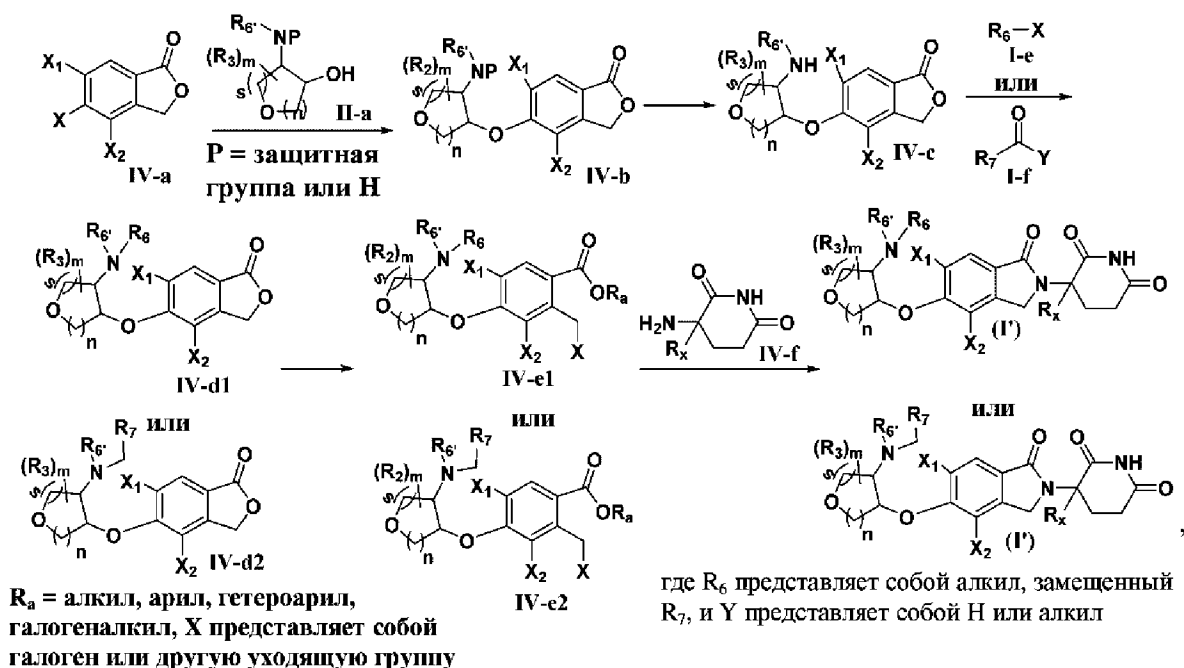


, и R_4 представляет собой $-OR_5$, с применением промежуточных соединений **I-a**, **III-a** и **III-b** кратко изложен на общей схеме III. Осуществление реакции сочетания **I-a** с 1,2-диолами или 1,2-эфирспиртами **III-a** с применением катализатора (например Ni(глим)Cl₂ с 4,4-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридилем (dtbbpy)) и фотокатализатора (например 4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридирил-N]фенил-C]иридия(III) гексафторфосфата (Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy] PF₆)), основания (например, TMP, хинуклидина или K₂CO₃) и в растворителе (например MeCN) в условиях освещения голубой LED-лампой обеспечивает получение **III-b**. Если P представляет собой защитную группу (например SEM), с промежуточного соединения **III-b** удаляют защитную группу, используя сильную кислоту, такую как TFA, MsOH или HCl, в растворителе (например, THF, MeCN или DCM)

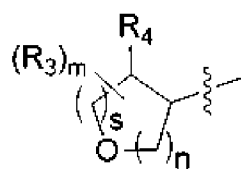
необязательно при повышенной температуре с получением необходимых соединений формулы (I'), где R_5 представляет собой H или

замещенный алкил.

Общая схема IV



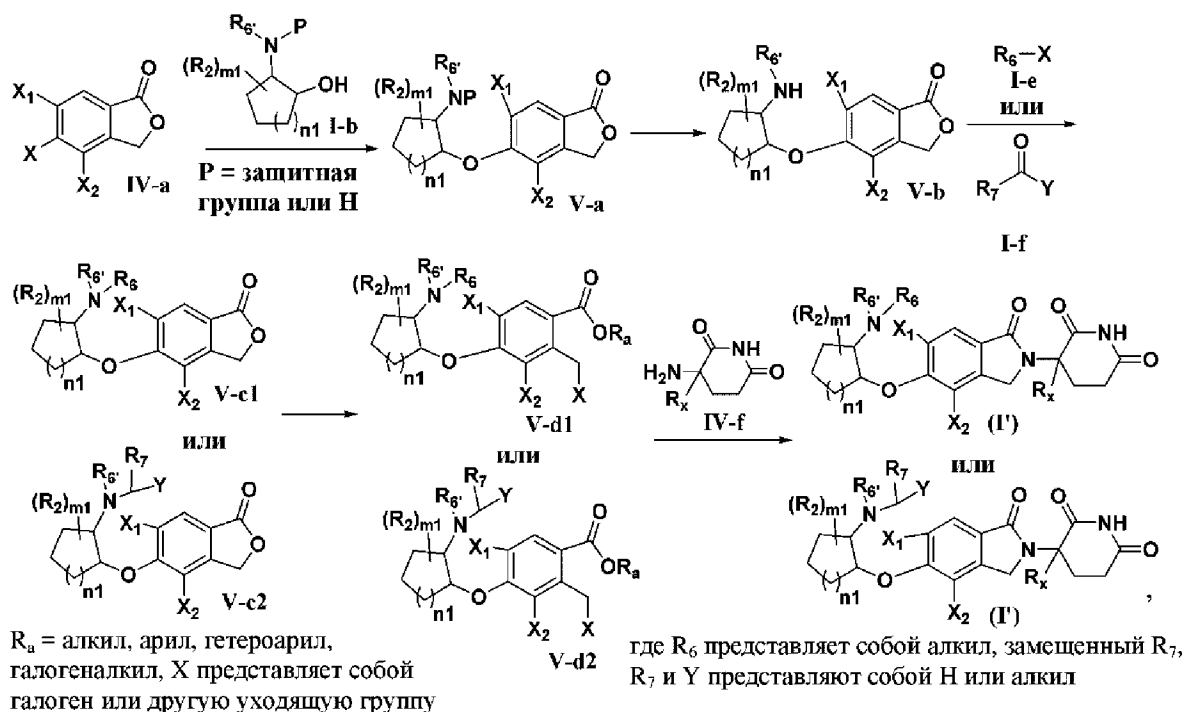
где R_x , R_3 , R_6 , R_7 , X_1 , X_2 , m , n и s являются такими, как определено для формулы (I').
Общий способ получения соединений формулы (I'), где R_1 представляет собой



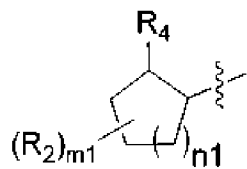
, R_4 представляет собой $-NR_6R_6$, и R_6 представляет собой алкил, замещенный R_7 , или необязательно замещенный алкил, с применением промежуточных соединений **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d1**, **IV-d2**, **IV-e1**, **IV-e2**, **IV-f**, **I-e** и **I-f** кратко изложен на общей схеме IV. Осуществление реакции сочетания **IV-a** с 1,2-аминоспиртом **II-a** с применением катализатора (например $Ni(\text{глим})Cl_2$ с 4,4-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридилом (dtbbpy)) и фотокатализатора, (например 4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин- $N1,N1'$ бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия(III) гексафторфосфата ($Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$)), основания (например, TMP, хинуклидин или K_2CO_3) и в растворителе (например MeCN) в условиях освещения голубой LED-лампой обеспечивает получение **IV-b**. Если P представляет собой защитную группу (например Boc), с промежуточного соединения **IV-b** удаляют защитную группу, используя сильную кислоту, такую как TFA или HCl, в растворителе (например, THF или DCM) необязательно при повышенной температуре с получением **IV-c**. Восстановительное аминирование **IV-c** с помощью альдегида или кетона **I-f** обеспечивает получение **IV-d**. Альтернативно

соединения **IV-d** можно получать посредством алкилирования **IV-c** алкилгалогенидом, тозилатом или мезитом **I-e** в присутствии основания (например, Et_3N , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, Cs_2CO_3 и т. д.) в растворителе (например, MeCN , DMF и т. д.) и необязательно при повышенной температуре. Промежуточное соединение **IV-d** затем можно превращать в промежуточное соединение **IV-e**, представляющее собой сложный галогенэфир, с применением SOCl_2 в растворителе (например EtOH) при повышенных температурах. Циклизация **IV-e** с 3-аминопиперидин-2,6-дионом **IV-f** (или его солью с HCl или $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) с помощью основания (например $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) в растворителе (например DMF) при повышенной температуре обеспечивает получение соединений формулы (I'), где R_6 представляет собой замещенный алкил.

Общая схема V



где R_x , R_3 , R_6 , R_7 , X_1 , X_2 , m, n и s являются такими, как определено для формулы (I').
Общий способ получения соединений формулы (I'), где R_1 представляет собой



, R_4 представляет собой $-\text{NR}_6\text{R}_6$, и R_6 представляет собой алкил, замещенный R_7 , или необязательно замещенный алкил, с применением промежуточных соединений **IV-a**, **IV-f**, **V-a**, **V-b**, **V-c1**, **V-c2**, **V-d1**, **V-d2**, **I-b**, **I-e** и **I-f** кратко изложен на общей схеме V. Осуществление реакции сочетания **IV-a** с 1,2-аминоспиртом **I-b** с применением катализатора (например $\text{Ni}(\text{глим})\text{Cl}_2$ с 4,4-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридилем (dtbbpy)) и фотокатализатора, (например 4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-

$N1,N1'$ бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия(III) гексафторфосфата ($Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$)), основания (например, TMP, хинуклидина или K_2CO_3) и в растворителе (например MeCN) в условиях освещения голубой LED-лампой обеспечивает получение **V-a**. Если R представляет собой защитную группу (например Boc), с промежуточного соединения **V-a** удаляют защитную группу, используя сильную кислоту, такую как TFA или HCl, в растворителе (например, THF или DCM) необязательно при повышенной температуре с получением **V-b**. Восстановительное аминирование **V-b** с помощью альдегида или кетона **I-f** обеспечивает получение **V-c2**. **V-c1** можно получать посредством алкилирования **V-b** алкилгалогенидом, тозилатом или мезилатом **I-e** в присутствии основания (например, Et_3N , $i-Pr_2NEt$, CS_2CO_3 и т. д.) в растворителе (например, MeCN, DMF и т. д.) и необязательно при повышенной температуре. Промежуточные соединения **V-c1** и **V-c2** затем можно превращать в промежуточные соединения **V-d1** и **Vd2**, представляющее собой сложный галогенэфир, с применением $SOCl_2$ в растворителе (например EtOH) и необязательно при повышенных температурах. Циклизация **V-d1** или **Vd2** с 3-аминопиперидин-2,6-дионом **IV-f** (или его солью с HCl или CF_3CO_2H) с применением основания (например $i-Pr_2NEt$) в растворителе (например DMF) и необязательно при повышенной температуре обеспечивает получение соединений формулы (I'), где R_6 представляет собой замещенный алкил или необязательно замещенный алкил.

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

Любые полученные в результате рацематы соединений по настоящему изобретению 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 соединения. В частности, таким образом, можно использовать основной фрагмент для разделения соединений по настоящему изобретению 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 по настоящему изобретению 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 указанных выше описании и формулах, различные группы R_x , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , X_1 , X_2 , m , $m1$, n , $n1$ и s и другие переменные являются такими, как определено выше, если не указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения, получаемые согласно общим схемам I, II, III, IV и V, представлены с выбранными радикалами только для иллюстрации общей методики синтеза соединений формулы (I'), как определено в данном документе.

F. Способы применения соединений формулы (I') или формулы (I)

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием уровней содержания белка IKZF2, у пациента. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с модулированием уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления

симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модулирования уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В других вариантах осуществления модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF2, у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Настоящее изобретение также относится к применению средства разрушения IKZF2 для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении симптомов или устранении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, причем лекарственный препарат содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, причем лекарственный препарат содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, причем лекарственный

препарат содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

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

пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

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

на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного со снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного со снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для ингибирования активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью ингибирования активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в

изготовлении лекарственного препарата для ингибирования активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для ингибирования активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью ингибирования активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения,

ассоциированных с модулированием уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модулированием уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модулирования, уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах

осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении, предупреждении, подавлении симптомов или устранении заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного

лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством

разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из рака и метастазирования.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из рака и метастазирования.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из рака и метастазирования.

Настоящее изобретение также относится к применению модулятора уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении симптомов или устранении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения, причем лекарственный препарат содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль,

гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения, причем лекарственный препарат содержит соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с модулированием уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с уменьшением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления

уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с уменьшением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления снижение уровней содержания IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование

уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения

формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

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

формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанного с IKZF2 рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанного с IKZF2 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанного с IKZF2 рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанного с IKZF2 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или

таутомер, в лечении связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, на который влияет модулирование, 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, на который влияет модулирование, 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 на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, на который влияет модулирование, 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 на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват,

пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, на который влияет модулирование, 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 приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, на который влияет модулирование, 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 на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, на который влияет модулирование, 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 на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу разрушения IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, с целью разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, с целью модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

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

формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу разрушения IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли,

гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера с целью разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения уровня пролиферации клетки, причем способ включает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером или композицией, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, что обеспечивает уменьшение уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или

таутомер, для уменьшения уровня пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровня пролиферации клетки с помощью уровней содержания белка IKZF 2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровня пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или

нарушений, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование 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 на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение 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 на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу разрушения IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного

количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, с целью разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, с целью модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

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

формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или тауомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

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

на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 или связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу разрушения IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, с целью разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения уровня пролиферации клетки, причем способ включает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом,

сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером или композицией, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, и обеспечения уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для уменьшения уровня пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровня пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровня пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления

уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

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

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

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

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

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровней 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 на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровней содержания белка IKZF2.

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

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

содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

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

уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения видов рака, включающих без ограничения липосаркому, нейробластому, глиобластому, рак мочевого пузыря, рак надпочечников, множественную миелому, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, ассоциированный с вирусом папилломы человека рак шейки матки, рак ротоглотки, рак полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища или ассоциированную с вирусом Эпштейна-Барр носоглоточную карциному, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, лимфому Ходжкина или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли парашитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы,

остеосаркомы, видов рабдоидного рака, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами, саркомы Юинга, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов связанные с IKZF2 заболевание или нарушение представляют собой заболевание или нарушение, включающие без ограничения липосаркому, нейробластому, глиобластому, рак мочевого пузыря, рак надпочечников, множественную миелому, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, ассоциированный с вирусом папилломы человека рак шейки матки, рак ротоглотки, рак полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища или ассоциированную с вирусом Эпштейна-Барр носоглоточную карциному, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, лимфому Ходжкина или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами, саркомы Юинга, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение, на которые влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и/или IKZF4, представляет собой заболевание или нарушение, включающее без ограничения липосаркому, нейробластому, глиобластому, рак мочевого пузыря, рак надпочечников, множественную миелому, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, ассоциированный с вирусом папилломы человека рак шейки матки, рак ротоглотки, рак полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища или ассоциированную с вирусом Эпштейна-Барр носоглоточную карциному, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, лимфому Ходжкина или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы

кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами, саркомы Юинга, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов связанный с IKZF2 рак или связанный с IKZF2 и связанный с IKZF4 представляют собой рак, выбранный из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака надпочечников, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, ассоциированного с вирусом папилломы человека рака шейки матки, рака ротоглотки, рака полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища или ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр носоглоточной карциномы, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. В одном варианте осуществления рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, выбранных из рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака, рака, иммунный ответ на который недостаточен, рака с иммуногенными свойствами, саркомы Юинга, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов обеспечивают модулирование уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов обеспечивают уменьшение уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов обеспечивают снижение уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов обеспечивают модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2

и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов обеспечивают уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов обеспечивают снижение уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4.

Одним терапевтическим применением соединений или композиций по настоящему изобретению, которые модулируют уровни содержания белка IKZF2 и/или IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и/или IKZF4, является обеспечение лечения пациентов или субъектов, страдающих раком и метастазированием.

Раскрытые соединения по настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах при комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтическими комбинациями) или способами лечения, например, видами немедикаментозной терапии. Например, синергетические эффекты могут возникать с другими антипролиферативными, противораковыми, иммуномодулирующими или противовоспалительными веществами. Если соединения по настоящему изобретению вводят в сочетании с другими средствами 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 ингредиентами (такими как без ограничения второе и другое противоопухолевое средство или второе средство, которое нацелено на Helios или другую онкологическую мишень) и видами немедикаментозной терапии (такими как без ограничения хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению можно вводить одновременно (в виде единого препарата или отдельного препарата) или последовательно с другим лекарственным средством терапии или способом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

Г. Пути введения, фармацевтические композиции и дозировка соединений формулы (I') или формулы (I)

Введение раскрытых соединений можно осуществлять любым способом введения терапевтических средств. Данные 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 раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, препараты для инъекций, 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 в форме для внутривенного (как болюсного, так и инфузионного), внутривентриального, подкожного или внутримышечного введения 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, сахарин натрия, 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 желательно; 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 диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, Caproyl 909, Labrafac, Labrafil, Peceol, Transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или г) средство, которое усиливает абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие композиции, особенно композиции для инъекций, можно, например, получить посредством растворения, диспергирования и т. п. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., чтобы тем самым образовать изотонический раствор или суспензию для инъекции. Для солюбилизации раскрытых соединений можно использовать белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки.

Раскрытые 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 небольшие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы можно образовывать 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 включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Раскрытые соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны раскрытые соединения. Раскрытые 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, раскрытые соединения могут быть соединены с биоразлагаемыми полимерами, 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 раскрытые соединения ковалентно не связаны с полимером, например полимером, представляющим собой поликарбоновую кислоту, или полиакрилатом.

Инъекционное парентеральное введение обычно используется для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. 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 настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I') или формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор,

содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по настоящему изобретению. 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 по 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. В целях содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают 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 раскрытое соединение. Лечащий врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или приостановки прогрессирования состояния.

Эффективные количества для дозировки раскрытых соединений, если они используются с целью получения указанного действия, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения, как необходимо для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которая может быть делимой.

Н. Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтические комбинации) или способами, например видами немедикаментозной терапии. Например, синергетические эффекты могут возникать в случае применения других противораковых средств. Если соединения по настоящему изобретению вводят в сочетании с другими средствами 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.

Соединения можно вводить одновременно (в виде одного препарата или отдельных препаратов), последовательно, по отдельности или в течение определенного периода времени с другим лекарственным средством терапии или способом лечения. Как правило,

комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном аспекте, соединение формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению можно объединять с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению вводят в комбинации с одним или несколькими другими средствами, выбранными из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора LAG-3, цитокина, антагониста A2A, агониста G1TR, ингибитора TIM-3, агониста STING и агониста TLR7, для лечения заболевания, например рака.

В другом варианте осуществления одно или несколько химиотерапевтических средств применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами, пролекарствами на их основе, их стереоизомерами или таутомерами для лечения заболевания, например рака, где указанные химиотерапевтические средства включают без ограничения анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), блеомицина сульфат (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан для инъекций (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидефторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозин-арабинозид (Cytosar-U®), липосомальный цитарабин для инъекций (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegen), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine®), липосомальный даунорубицина цитрат для инъекций (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксидефторцитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с кармустином для имплантации (Gliadel®), цитрат тамоксифена (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекций

(Нусамптин®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®), винорелбин (Navelbine®), эпирубицин (Ellence®), оксалиплатин (Eloxatin®), эксеместан (Aromasin®), летрозол (Femara®) и фулвестрант (Faslodex®).

В других вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими другими антителами к HER2, например, трастузумабом, пертузумабом, маргетуксимабом или HT-19, описанными выше, или другими конъюгатами на основе антитела к HER2, например, адо-трастузумаб-энтанзином (также известным как Kadcyla® или T-DM1).

В других вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами тирозинкиназы, включающими без ограничения ингибиторы EGFR, ингибиторы Her3, ингибиторы IGFR и ингибиторы Met, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы тирозинкиназы включают без ограничения эрлотиниба гидрохлорид (Tarceva®); линифаниб (N-[4-(3-амино-1H-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)мочевина, также известная как ABT 869, доступная от Genentech); сунитиниба малат (Sutent®); босутиниб (4-[(2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино]-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрил, также известный как SKI-606 и описанный в патенте США № 6780996); дазатиниб (Sprycel®); пазопаниб (Votrient®); сорафениб (Nexavar®); зактому (ZD6474) и иматиниб или иматиниба мезилат (Gilevec® и Gleevec®).

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) включают без ограничения эрлотиниба гидрохлорид (Tarceva®), гефитиниб (Iressa®); N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[[(3"S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4(диметиламино)-2-бутенамид, Tovok®); вандетаниб (Caprelsa®); лапатиниб (Tykerb®); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); канертиниба дигидрохлорид (CI-1033); 6-[4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]фенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE788, CAS 497839-62-0); мубритиниб (TAK165); пелитиниб (EKB569); афатиниб (Gilotrif®); нератиниб (NKI-272); N-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбаминовую кислоту, сложный (3S)-3-морфолинилметилловый эфир (BMS599626); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[[(3α,5β,6α)-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8) и 4-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-фенол (PKI166, CAS 187724-61-4).

Антитела к EGFR, включают без ограничения цетуксимаб (Erbix®); панитумумаб (Vectibix®); матузумаб (EMD-72000); нимотузумаб (hR3); залутумумаб; TheraCIM h-R3;

MDX0447 (CAS 339151-96-1) и ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1).

Другие ингибиторы HER2 включают без ограничения нератиниб (HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-хлор-4-[(пиридин-2-ил)метокси]фенил]амино]-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]-4-(диметиламино)бут-2-енамид и описанный в публикации согласно РСТ № WO 05/028443); лапатиниб или лапатиниба дитозилат (Tykerb®); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); (2E)-N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид (BIBW-2992, CAS 850140-72-6); N-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбаминовую кислоту, сложный (3S)-3-морфолинилметилловый эфир (BMS 599626, CAS 714971-09-2); канертиниба дигидрохлорид (PD183805 или CI-1033) и N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3α,5β,6α)-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8).

Ингибиторы HER3 включают без ограничения LJM716, MM-121, AMG-888, RG7116, REGN-1400, AV-203, MP-RM-1, MM-111 и MEHD-7945A.

Ингибиторы MET включают без ограничения кабозатиниб (XL184, CAS 849217-68-1); форетиниб (GSK1363089, ранее XL880, CAS 849217-64-7); тивантиниб (ARQ197, CAS 1000873-98-2); 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(5-(7-метоксихинолин-4-илокси)пиридин-2-ил)-5-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамида (AMG 458); кризотиниб (Xalkori®, PF-02341066); (3Z)-5-(2,3-дигидро-1H-индол-1-илсульфонил)-3-({3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил}метилен)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (SU11271); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-({3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил}метилен)-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11274); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-{{3,5-диметил-4-(3-морфолин-4-илпропил)-1H-пиррол-2-ил}метилен}-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11606); 6-[дифтор[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил]-хинолин (JNJ38877605, CAS 943540-75-8); 2-[4-[1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]-1H-пиразол-1-ил]этанол (PF04217903, CAS 956905-27-4); N-((2R)-1,4-диоксан-2-илметил)-N-метил-N'-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-оксо-5H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-7-ил]сульфамид (MK2461, CAS 917879-39-1); 6-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]тио]-хинолин (SGX523, CAS 1022150-57-7) и (3Z)-5-[[2,6-дихлорфенил]метил]сульфонил]-3-[[3,5-диметил-4-[(2R)-2-(1-пирролидинилметил)-1-пирролидинил]карбонил]-1H-пиррол-2-ил]метилен]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (PHA665752, CAS 477575-56-7).

Ингибиторы IGFR включают без ограничения BMS-754807, XL-228, OSI-906, GSK0904529A, A-928605, AXL1717, KW-2450, MK0646, AMG479, IMCA12, MEDI-573 и BI836845. Обзор см., например, в Yee, JNCI, 104; 975 (2012).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами пути передачи сигнала, связанного с пролиферацией, включая без

ограничения ингибиторы MEK, ингибиторы BRAF, ингибиторы PI3K/Akt, ингибиторы SHP2, а также ингибиторы mTOR и ингибиторы CDK для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) включают без ограничения XL-518 (также известный как GDC-0973, CAS № 1029872-29-4, доступный от ACC Corp.); 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (также известный как CI-1040 или PD184352 и описан в публикации согласно РСТ № WO2000035436); N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]бензамид (также известный как PD0325901 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2002006213); 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метил]бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США № 2779780); N-[3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6-метоксифенил]-1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]циклопропансульфонамид (также известный как RDEA119 или BAY869766 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9,19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион (также известный как E6201 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2003076424); 2'-амино-3'-метоксифлавоон (также известный как PD98059, доступный от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия); вемурафениб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9) и траметиниба диметилсульфоксид (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80).

Ингибиторы BRAF включают без ограничения вемурафениб (или Zelboraf®), GDC-0879, PLX-4720 (доступный от Symansis), дабрафениб (или GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, регорафениб (BAY 73-4506), CCT239065 или сорафениб (или сорафениба тозилат, или Nexavar®), или ипилимумаб (или MDX-010, MDX-101, или Yervoy).

Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) включают без ограничения 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC0941, RG7321, GNE0941, пиктрелисиб или пиктилисиб и описанный в публикациях согласно РСТ №№ WO 09/036082 и WO 09/055730); тозасертиб (VX680 или МК-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метил]-2,4-тиазолидиндион (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(ацетилокси)-1-[(ди-2-пропениламино)метил]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-октагидро-11-гидрокси-4-(метоксиметил)-4a,6a-диметилциклопента[5,6]нафто[1,2-c]пиран-2,7,10(1H)-трион (PX866, CAS 502632-66-8); 8-фенил-2-(морфолин-4-ил)-хромен-4-он (LY294002, CAS 154447-36-6); (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (также известный как BYL719 или алпелисиб); 2-(4-(2-(1-изопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-1H-

пиразол-1-ил)-2-метилпропанамид (также известный как GDC0032, RG7604 или тазелисиб).

Ингибиторы mTOR включают без ограничения темсиролимус (Torisel®); рифафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-бис[(3*S*)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[*транс*-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридирил)-4-метилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4) и *N*²-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4*H*-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин-, внутренняя соль (SF1126, CAS 936487-67-1).

Ингибиторы CDK включают без ограничения палбоциклиб (также известный как PD-0332991, Ibrance®, 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{[5-(1-пиперазинил)-2-пиридирил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими проапоптотическими средствами, включающими без ограничения ингибиторы IAP, ингибиторы BCL2, ингибиторы MCL1, средства на основе TRAIL, ингибиторы СНК, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы IAP включают без ограничения LCL161, GDC-0917, AEG-35156, AT406 и TL32711. Другие примеры ингибиторов IAP включают без ограничения раскрытые в WO04/005284, WO 04/007529, WO05/097791, WO 05/069894, WO 05/069888, WO 05/094818, US2006/0014700, US2006/0025347, WO 06/069063, WO 06/010118, WO 06/017295 и WO08/134679, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Ингибиторы BCL-2 включают без ограничения 4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[(1*R*)-3-(4-морфолинил)-1-[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил]сульфонил]бензамид (также известный как ABT-263 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 09/155386); тетрокарцин А; антимицин; госсипол ((-)-BL-193); обатоклак; этил-2-амино-6-циклопентил-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4*H*-хромон-3-карбоксилат (HA14 -1); облимерсен (G3139, Genasense®); пептид Вак ВНЗ; (-)-госсиполуксусную кислоту (AT-101); 4-[4-[(4'-хлор[1,1'-бифенил]-2-ил)метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[(1*R*)-3-(диметиламино)-1-

[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-нитрофенил]сульфонил]-бензамид (ABT-737, CAS 852808-04-9) и навитоклакс (ABT-263, CAS 923564-51-6).

Агонисты проапоптических рецепторов (PARA), в том числе DR4 (TRAILR1) и DR5 (TRAILR2), включают без ограничения дуланермин (AMG-951, RhApo2L/TRAIL); мапатумумаб (HRS-ETR1, CAS 658052-09-6); лексатумумаб (HGS-ETR2, CAS 845816-02-6); апомаб (Apo2ab®); конатумумаб (AMG655, CAS 896731-82-1) и тигатузумаб (CS1008, CAS 946415-34-5, доступен от Daiichi Sankyo).

Ингибиторы киназы контрольных точек (CHK) включают без ограничения 7-гидроксистауреспорин (UCN-01); 6-бром-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(3*R*)-3-пиперидинилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (SCH900776, CAS 891494-63-6); 5-(3-фторфенил)-3-уреидотиофен-2-карбоновой кислоты N-[(S)-пиперидин-3-ил]амид (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[[[(3*S*)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]амино]-3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6-хлорхинолин-2(1*H*)-он (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-аминодактиномицин (7-AAD), изогранулатимид, дебромгимениалдизин; N-[5-бром-4-метил-2-[(2*S*)-2-морфолинилметокси]-фенил]-N'-(5-метил-2-пиразинил)мочевину (LY2603618, CAS 911222-45-2); сульфорафан (CAS 4478-93-7, 4-метилсульфинилбутилизоотиоцианат); 9,10,11,12-тетрагидро-9,12-эпокси-1*H*-дииндоло[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]пирроло[3,4-*i*][1,6]бензодиазочин-1,3(2*H*)-дион (SB-218078, CAS 135897-06-2), и TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL (SEQ ID NO: 33)), и CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr).

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими иммуномодуляторами (например, одним или несколькими активаторами костимулирующей молекулы или ингибитором молекулы контрольных точек иммунного ответа) для лечения заболевания, например рака.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой активатор костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или растворимой формы слитого белка) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

Агонисты GITR

В некоторых вариантах осуществления агонист GITR применяют в комбинации с соединением формулы (I') или формулы (I) или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой GWN323 (Novartis), BMS-986156, MK-4166 или MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) или INBRX-

110 (Inhibrx).

Иллюстративные агонисты GITR

В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой молекулу антитела к GITR. В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой молекулу антитела к GITR, описанную в WO 2016/057846, опубликованной 14 апреля 2016 г. под названием "Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 1 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей MAB7, раскрытых в таблице 1), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 1). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 1). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 9, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 13; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 14, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 18, каждая из которых раскрыта в таблице 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую

нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 5 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 6 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 6. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 5, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 3. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 4. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 7 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 7. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 8 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 8.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2016/057846, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 1. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративной молекулы антитела к GITR

MAB7		
SEQ ID NO: 1	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGV DWVRQ APGKGLEWVGVIWGGGGTTYASSLMGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 2	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSPFTFGQGKLEIK
SEQ ID NO: 3	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVVDWVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYTASSLMGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQKSLSPGK
SEQ ID NO: 4	Легкая цепь	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSPFTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 5	ДНК, кодирую щая VH	GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTCTCC

SEQ ID NO: 6	ДНК, кодирую щая VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGT GTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCT CCGAGTCCGTGTCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAG AGACCTGGTCAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGC CTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCG GCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCC CGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGG CCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 7	ДНК, кодирую щая тяжелую цепь	GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGC AGTCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCC GGCTTCTCCCTGTCCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCG ACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTG ATCTGGGGCGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCT GATGGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAACAACCTCCAAGA ACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGG CCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGG GCACCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGC CCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTAC TTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTGCTGCTGGTGAAGG ACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACCTCT GGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTG GTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTA TATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGA CCCACACCTGCCCCCCCCTGCCAGCTCCAGAACTGCTG GGAGGGCCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCT GCGTGGTGGTGGACGTGTCCACGAGGACCCAGAGGT GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACA GCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAG

		TCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACA ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGG TGTACACCCTGCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTA CCCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGC CAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGCT GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGA CCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTC AGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 8	ДНК, кодирую щая легкую цепь	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGT GTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCT CCGAGTCCGTGTCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAG AGACCTGGTCAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGC CTCTAACCGGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCG GCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCC CGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGG CCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCT ACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA TAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGGCGAGTG C
SEQ ID NO: 9 (KABAT)	HCDR1	SYGVD
SEQ ID NO: 10 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSSY
SEQ ID NO: 11 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTTYASSLMG

SEQ ID NO: 12 (CHOTHIA)	HCDR2	WGGGG
SEQ ID NO: 13 (KABAT)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 13 (CHOTHIA)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 14 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
SEQ ID NO: 15 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
SEQ ID NO: 16 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT
SEQ ID NO: 17 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 18 (KABAT)	LCDR3	GQSYSYPFT
SEQ ID NO: 19 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

Другие иллюстративные агонисты GITR

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS 986156 или BMS986156. BMS-986156 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 9228016 и WO 2016/196792, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986156, например, раскрытые в таблице 2.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой МК-4166 или МК-1248 (Merck). МК-4166, МК-1248 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 8709424, WO 2011/028683, WO 2015/026684 и Mahne *et al. Cancer Res.* 2017;

77(5):1108-1118, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи MK-4166 или MK-1248.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой TRX518 (Leap Therapeutics). TRX518 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 7812135, US 8388967, US 9028823, WO 2006/105021 и Ponte J *et al.* (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TRX518.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой INCAGN1876 (Incyte/Agenus). INCAGN1876 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 2015/0368349 и WO 2015/184099, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCAGN1876.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой AMG 228 (Amgen). AMG 228 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 9464139 и WO 2015/031667, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи AMG 228.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой INBRX-110 (Inhibrx). INBRX-110 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 2017/0022284 и WO 2017/015623, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления агонист GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INBRX-110.

В одном варианте осуществления агонист GITR (например, слитый белок) представляет собой MEDI 1873 (MedImmune), также известный как MEDI1873. MEDI 1873 и другие агонисты GITR раскрыты, например, в US 2017/0073386, WO 2017/025610 и Ross *et al. Cancer Res* 2016; 76(14 Suppl): Abstract № 561, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления агонист GITR содержит один или несколько из Fc-домена IgG, функционального мультимеризационного домена и

рецепторсвязывающего домена лиганда глюкокортикоид-индуцируемого рецептора TNF (GITRL) в MEDI 1873.

Дополнительные известные агонисты GITR (например, антитела к GITR) включают агонисты, описанные, например, в WO 2016/054638, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к GITR представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в GITR, что и одно из антител к GITR, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой пептид, который активирует сигнальный путь GITR. В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой связывающий фрагмент иммуноадгезина (например, связывающий фрагмент иммуноадгезина, содержащий внеклеточную или GITR-связывающую часть GITRL), слитый с константной областью (например, Fc-областью последовательности иммуноглобулина).

Таблица 2. Аминокислотная последовательность других иллюстративных молекул антител к GITR

BMS-986156		
SEQ ID NO: 20	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVIWIYEGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARGGSMVRGDY YYGMDVWGQ GTTVTVSS
SEQ ID NO: 21	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSALAWYQQKPG KAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQFNSYPYTFGQGKLEIK

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа. В одном варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFRbeta. В одном варианте осуществления ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа ингибирует PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 или CTLA4 или любую их комбинацию. Термин "ингибирование" или "ингибитор" подразумевает снижение определенного параметра, например, активности данной молекулы, например, ингибитора контрольных точек иммунного ответа. Например, данный термин подразумевает ингибирование активности, например, активности PD-1 или PD-L1, на по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или больше. Таким образом, ингибирование не обязательно должно составлять 100%.

Ингибирование ингибирующей молекулы может происходить на уровне ДНК, РНК или белка. В некоторых вариантах осуществления для подавления экспрессии ингибирующей молекулы может применяться ингибирующая нуклеиновая кислота (например, dsRNA, siRNA или shRNA). В других вариантах осуществления ингибитор

ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например, растворимую форму лиганда (например, Ig, связывающий PD-1, или Ig, связывающий CTLA-4), или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с ингибирующей молекулой; например, антитело или его фрагмент (также обозначаемые в данном документе как "молекула антитела"), которые связываются с PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR-бета или их комбинацией.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой полное антитело или его фрагмент (например, Fab, F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv)). В еще одних вариантах осуществления молекула антитела имеет константную область тяжелой цепи (Fc), выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, более конкретно константной области тяжелой цепи IgG1 или IgG4 (например, IgG1 или IgG4 человека). В одном варианте осуществления константная область тяжелой цепи получена из IgG1 человека или IgG4 человека. В одном варианте осуществления константная область изменена, например, подвергнута мутации, для модификации свойств молекулы антитела (например, для увеличения или уменьшения одного или нескольких из связывания с Fc-рецептором, гликозилирования антитела, числа цистеиновых остатков, функции эффекторных клеток или функции комплемента).

В определенных вариантах осуществления молекула антитела находится в форме биспецифической или полиспецифической молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела характеризуется первой специфичностью связывания с PD-1 или PD-L1 и второй специфичностью связывания, например, второй специфичностью связывания с TIM-3, LAG-3 или PD-L2. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и TIM-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и LAG-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 и PD-L1. В еще одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 и PD-L2. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с TIM-3 и LAG-3. Любая комбинация вышеуказанных молекул может быть составлена в молекулу полиспецифического антитела, например, триспецифическое антитело, которое предусматривает первую специфичность связывания с PD-1 или PD-L1, а также вторую и третью специфичности связывания с двумя или более из TIM-3, LAG-3 или PD-L2.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, например, PD-1 человека. В другом варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-L1, например, PD-L1 человека. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-1 или PD-L1. Ингибитор PD-1 или PD-L1 может вводиться отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором

LAG-3, TIM-3 или CTLA4. В иллюстративном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1 или PD-L1, вводится в комбинации с ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела к LAG-3. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1 или PD-L1, вводится в комбинации с ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела к TIM-3. В еще одних вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1, вводится в комбинации с ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела к LAG-3, и ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела к TIM-3.

Другие комбинации иммуномодуляторов с ингибитором PD-1 (например, с одним или несколькими из PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Любая из молекул антитела, известная из уровня техники или раскрытая в данном документе, может использоваться в вышеуказанных комбинациях ингибиторов молекулы контрольных точек.

Ингибиторы PD-1

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором PD-1 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из PDR001 (Novartis), ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (Merck & Co), пидилизумаба (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INC5HR1210 (Incyte) или AMP-224 (Amplimmune).

Иллюстративные ингибиторы PD-1

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в US 2015/0210769, опубликованной 30 июля 2015 г. под названием "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 3 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей BAP049 клона E или BAP049 клона B, раскрытых в таблице 3), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 3). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 3). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 3). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации

определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 213). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 3 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 22, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 23 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 24; и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 31, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 32 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 286, каждая из которых раскрыта в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 45, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 46, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 47; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 50, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 51, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 52, каждая из которых раскрыта в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 27. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 41. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 37. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 28 или нуклеотидной

последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 28. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 42 или 38 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95%, или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 42 или 38. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 28, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 42 или 38.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 29. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 43. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 39. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 30 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 30. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 44 или 40 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 44 или 40. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 30, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 44 или 40.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0210769, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 3. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к PD-1

HC BAP049 клона В		
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMH WVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGT GAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 28	ДНК, кодирующая VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCT CGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC GCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC CGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 29	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMH WVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGT GAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGL
SEQ ID NO: 30	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCT CGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC GCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC CGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCG TCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTG TAGCCGGAGCA CTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCC TGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGT ACTCGCTGTCGTGGTGGTCACGGTGCCTTCATC TAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAG CGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT CGGTCTTTCTGTTCCCAACGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGC GTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAG GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGC AGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCT

		GACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAA GGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACT TCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACC CTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAAC CAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCT ACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACCC CTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCT CTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATG GCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATG CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAG TCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
LC BAP049 клона В		
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 37	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFGS GSGTDFTFITISLQPEDATYYCQNDYSYPYTFGQG TKVEIK
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодирующая VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGA GCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCT GTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAA

		TCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGT TTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTT CACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AG
SEQ ID NO: 39	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFITISLQPEDATYYCQNDYSYPYTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодирующая легкую цепь	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGA GCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCT GTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAA TCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGT TTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTT CACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCAC CGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTAC AGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAG GTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

HC BAP049 клона E		
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMH WVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTTGT GAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 28	ДНК, кодирующая VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCT CGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC GCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC CGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 29	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMH WVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTTGT GAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 30	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCT CGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGG CGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC GCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTAC CGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCG TCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTG TAGCCGGAGCA CTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCC TGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGT ACTCGCTGTCGTGCGGTGGTCACGGTGCCTTCATC TAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAG CGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT CGGTCTTTCTGTTCCCAACGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGC GTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAG GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGC AGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCT

		GACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAA GGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACT TCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACC CTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAAC CAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCT ACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACCC CTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCT CTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATG GCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATG CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAG TCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
LC BAP049 клона E		
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDsgnQKNFLT
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnQKNF
SEQ ID NO: 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 41	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDsgnQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFITISLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 42	ДНК, кодирующая VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGA GCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCT GTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAA

		TCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGT TTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTT CACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTTCGAGATTA AG
SEQ ID NO: 43	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFITISLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO: 44	ДНК, кодирующая легкую цепь	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGA GCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCT GTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAA TCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGT TTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTT CACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTTCGAGATTA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCAC CGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTAC AGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAG GTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

HC BAP049 клона В		
SEQ ID NO: 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 46 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCG ACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
LC BAP049 клона В		
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATC AGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
HC BAP049 клона Е		
SEQ ID NO: 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 46 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCG ACGAGAAGTTTAAGAAT

SEQ ID NO: 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
LC BAP049 клона E		
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATC AGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Другие иллюстративные ингибиторы PD-1

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб (регистрационный номер CAS: 946414-94-4). Альтернативные названия ниволумаба включают MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®. Nivolumab представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое специфически блокирует PD1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD1, раскрыты в патенте США № 8008449 и публикации согласно PCT № WO2006/121168, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи ниволумаба, например, раскрытые в таблице 4.

В других вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой

пембролизумаб. Пембролизумаб (торговое наименование KEYTRUDA, ранее ламбролизумаб, также известен как Merck 3745, MK-3475 или SCH-900475) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с PD1. Пембролизумаб раскрыт, например, в Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, публикации согласно РСТ № WO2009/114335 и патенте США № 8354509, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пембролизумаба, например, раскрытые в таблице 4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пидилизумаб. Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с PD1. Пидилизумаб и другие гуманизированные моноклональные антитела к PD-1 раскрыты в публикации согласно РСТ № WO2009/101611, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пидилизумаба, например, раскрытые в таблице 4.

Другие антитела к PD1 раскрыты в патенте США № 8609089, публикации заявки на патент США № 2010028330 и/или публикации заявки на патент США № 20120114649, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. Другие антитела к PD1 включают AMP 514 (Amplimmune).

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой MEDI0680 (Medimmune), также известный как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи MEDI0680.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой REGN2810 (Regeneron). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи REGN2810.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой PF-06801591 (Pfizer). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или

легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи PF-06801591.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой BGB-A317 или BGB-108 (Beigene). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BGB-A317 или BGB-108.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой INCSHR1210 (Incyte), также известный как INCSHR01210 или SHR-1210. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCSHR1210.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой TSR-042 (Tesaro), также известный как ANB011. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-042.

Дополнительные известные антитела к PD-1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-1, что и одно из антител к PD-1, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует сигнальный путь PD-1, например, как описано в US 8907053, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, который содержит внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью (например, последовательностью Fc-области иммуноглобулина)). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342, включенных посредством ссылки во всей своей полноте).

Таблица 4. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к PD-1

Ниволумаб		
SEQ ID NO: 56	Тяжелая	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWV

	цепь	RQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 57	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE PEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Пембролизум аб		
SEQ ID NO: 58	Тяжелая цепь	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYW VRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDD SSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 59	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHW YQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAP

		SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Пидилизумаб		
SEQ ID NO: 60	Тяжелая цепь	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWV RQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDT SVNTAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGYDALDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 61	Легкая цепь	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQKPK GKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSIQ PEDFATYYCQQRSSFLPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Ингибиторы PD-L1

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором PD-L1 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из FAZ053 (Novartis), атезолизумаба (Genentech/Roche), авелумаба (Merck Serono и Pfizer), дурвалумаба (MedImmune/AstraZeneca) или BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

Иллюстративные ингибиторы PD-L1

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, раскрытую в US 2016/0108123, опубликованной 21 апреля 2016 г. под названием "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 5 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей BAP058 клона O или BAP058 клона N, раскрытых в таблице 5), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 5. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 5). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 5). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 5). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GYTFTSYWMY (SEQ ID NO: 214). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 5 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 62, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 63 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 64; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 70, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 71 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 72, каждая из которых раскрыта в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 89, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 90, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 91; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 94, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 95, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 96, каждая из которых раскрыта в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 67. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77 или аминокислотную последовательность, на по

цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 83. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 87. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 69, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 76 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 76. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 80 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 80. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 84 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 84. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 88 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 76, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 80. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 84, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 88.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2016/0108123, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 5. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к PD-L1

HC BAP058 клона О		
SEQ ID NO:	HCDR1	SYWMY

62 (Kabat)		
SEQ ID NO: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 67	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMY WVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYA MDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 68	ДНК, кодирующая VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAA AGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGT ACTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGA GTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTA CTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACT ATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCT GCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCT GTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCG TGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 69	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMY WVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYA MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTKYTCNVDPHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK

		TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 76	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAA AGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGT ACTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGA GTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTA CTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCCT ATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCT GCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCT GTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCG TGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCC GTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAG CGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGG ATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGT CGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGT ACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC CTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCG AAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCC GGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCC ACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAG CCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGT CGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGC TGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGT

		GTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACT AAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGG CTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGGAACAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCC TCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGG CAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCCTCTCCCTGGGA
LC BAP058 клона O		
SEQ ID NO: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 72 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 77	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTA VAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFS SGSGSGTDFTF TISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 78	ДНК, кодирующая VL	GCTATTTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGA CGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCT

		ACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
SEQ ID NO: 79	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 80	ДНК, кодирующая легкую цепь	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGA CGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCT ACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGC ACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTA CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCG TCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG CCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGCGAGTGC
HC BAP058 клона N		
SEQ ID NO: 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

SEQ ID NO: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 81	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLY AMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 82	ДНК, кодирующая VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAA AGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGT ACTGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGA GTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTA CTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAC TATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATA TGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCC GTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCT GTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCG TGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 83	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLY AMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH ALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO:	ДНК,	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA

84	кодирующая тяжелую цепь	AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAA AGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGT ACTGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGA GTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTA CTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAC TATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATA TGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCC GTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCT GTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCG TGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCC GTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAG CGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGG ATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGT CGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGT ACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC CTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCG AAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCC GGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCC ACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAG CCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGT CGTGTCCGTGCTGACGGTGTGCATCAGGACTGGC TGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGT GTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACT AAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGG CTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGGAAAACAATAACAAGACCAC CCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCC TCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGG
----	----------------------------	---

		CAGGAGGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCCTCTCCCTGGGA
LC BAP058 клона N		
SEQ ID NO: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 72(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 85	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFS SGSGSGTEFTLTISLQPD
SEQ ID NO: 86	ДНК, кодирующая VL	DFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCC CGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGC TGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA GTTACCCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACG ACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGC TACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA GATTAAG
SEQ ID NO: 87	Легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFS SGSGSGTEFTLTISLQPD

		WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 88	ДНК, кодирующая легкую цепь	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCC CGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGC TGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTG CCCTCTAGGTTTACGGTAGCGGTAGTGGCACCGA GTTACCCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACG ACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGC TACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGC ACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTCTA CCCCCGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCG TCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG CCTGAGCAGCACCCCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGCGAGTGC
HC BAP058 клона O		
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggcctgtacgctatggactac

91 (Chothia)		
LC BAP058 клона О		
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
SEQ ID NO: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctaccccctg
HC BAP058 клона N		
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacgagaagttaagaat
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
SEQ ID NO: 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
LC BAP058 клона N		
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctctactagacacacc

95 (Kabat)		
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
SEQ ID NO: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctaccccctg

Другие иллюстративные ингибиторы PD-L1

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор, представляющий собой антитело к PD-L1, выбран из YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736 или MDX-1105MSB-0010718C (также называемого A09-246-2), раскрытого, например, в WO 2013/0179174, и имеет последовательность, раскрытую в данном документе (или последовательность, по сути идентичную ей или сходную с ней, например, последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или больше идентичную по отношению к указанной последовательности).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой антитело к PD-L1, описанное в публикации согласно PCT № WO 2007/005874.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой YW243.55.S70. Антитело YW243.55.S70 представляет собой антитело к PD-L1, описанное в публикации согласно PCT № WO 2010/077634.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDPL3280A (Genentech/Roche), также известный как атезолизумаб, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ™. MDPL3280A представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 с оптимизированным Fc, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие человеческие моноклональные антитела к PD-L1 раскрыты в патенте США № 7943743 и публикации заявки на патент США № 20120039906, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи атезолизумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В других вариантах осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой AMP-224. AMP-224 представляет собой растворимую форму рецептора на основе слитого белка PD-L2 и Fc, который блокирует взаимодействие между PD1 и B7-H1 (B7-DCIg; Amplimmune;

например, раскрытый в публикациях согласно РСТ №№ WO2010/027827 и WO2011/066342).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой авелумаб (Merck Serono и Pfizer), также известный как MSB0010718C. Авелумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в WO 2013/079174, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи авелумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MedImmune/AstraZeneca), также известный как MEDI4736. Дурвалумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8779108, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи дурвалумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 7943743 и WO 2015/081158, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-936559, например, раскрытые в таблице 6.

Дополнительные известные антитела к PD-L1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8168179, US 8552154, US 8460927 и US 9175082, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-L1, что и одно из антител к PD-L1, описанных в данном документе.

Таблица 6. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к PD-L1

Атезолизума		
б		

SEQ ID NO: 100	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVR QAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGGGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 101	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQ PEDFATYYCQYLYHPATFGGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Авелумаб		
SEQ ID NO: 102	Тяжелая цепь	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVR QAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVT TVDYWGGQTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP E PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 103	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQ QHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKAN

		PTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Дурвалумаб		
SEQ ID NO: 104	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVR QAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 105	Легкая цепь	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSPLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BMS-936559		
SEQ ID NO: 106	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDFTSTYAISWVR QAPGQGLEWMGGIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQ GTTVTVSS
SEQ ID NO: 107	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPE DFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

Ингибиторы LAG-3

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором LAG-3 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор LAG-3 выбран из LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) или TSR-033 (Tesaro).

Иллюстративные ингибиторы LAG-3

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, раскрытую в US 2015/0259420, опубликованной 17 сентября 2015 г. под названием "Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 7 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей BAP050 клона I или BAP050 клона J, раскрытых в таблице 7), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 7). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 7). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 7). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 173). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 7 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 108, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 109 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 110; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 117, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 118 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 119, каждая из которых раскрыта в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 143 или 144, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 145 или 146, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 147 или 148; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 153 или 154, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной

последовательностью под SEQ ID NO: 155 или 156, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 157 или 158, каждая из которых раскрыта в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 165 или 144, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 166 или 146, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 167 или 148; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 153 или 154, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 155 или 156, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 157 или 158, каждая из которых раскрыта в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 113. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 125 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 125. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 131. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 137. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 125. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 114 или 115 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 114 или 115. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 126 или 127 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 126 или 127. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 132 или 133 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной

90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 135 или 136. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 141 или 142 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 141 или 142. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 123 или 124, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 129 или 130. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 135 или 136, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 141 или 142.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0259420, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 7. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к LAG-3

HC BAP050 клона I		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 113	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFTLTNYGMNW VRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLD TSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAE AMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 114	ДНК, кодирующая	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGC

	VH	ATCCGGATTACCCCTACCAATTACGGGATGAACTG GGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGAT CGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTA CGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTC GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCT CACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCG CGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACG CCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTG TGACTGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 115	ДНК, кодирующая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGAT CGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTA CGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCT GGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCC AGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGC GCCCCGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAAC GCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 116	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNW VRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFLD TSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAE AMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 123	ДНК, кодирующая	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGC

	тяжелую цепь	ATCCGGATTACCCCTACCAATTACGGGATGAACTG GGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGAT CGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTA CGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTC GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCT CACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCG CGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACG CCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTG TGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGGCCCGTCCG TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCG AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATT ACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCG GAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGT GGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGAC CTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACAC TAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCC ACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCTCTGGC GGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAACGAAGCCCAAGG ACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATG CGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGT GCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCA ACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCG AAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTT GTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACACTACAA GACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTT CTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAG ATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTC
--	-----------------	--

		CCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 124	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGAT CGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTA CGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCT GGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCC AGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGC GCCCCGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAAC GCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCAACC GTGACCGTGTCTCTGTCTTCTACCAAGGGGCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAAGC GAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC TACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGC GTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGG CCCACCCTGCCCCCCCCTGCCAGCCCCCGAGTTCCTG GGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCCCCAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCC GAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTA CAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAG CATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC CTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGC

		AGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAG TCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC BAP050 клона I		
SEQ ID NO: 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 125	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQK PGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ PDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 126	ДНК, кодирующая VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTA GGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCC TGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTAC CTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC TTCGGTCAAGGCACTAAGGTGCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 127	ДНК, кодирующая VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC

		TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCA GATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCT GACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCAC CTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 128	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYLQK PGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 129	ДНК, кодирующая легкую цепь	GATATTTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTA GGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCC TGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTAC CTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACG GTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCG ACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAA GGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 130	ДНК, кодирующая легкую цепь	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCA GATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCT

		GACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCAC CTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTA CGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
HC BAP050 клона J		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 131	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNA EAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 132	ДНК, кодирующая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCT AGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACTGG GTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATG

		GGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTAC GCCGACGACTTTAAGGGCAGATTTCGTGTTTAGCCTG GACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTA GCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCG CTAGAAACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACG CCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCG TGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 133	ДНК, кодирующая ВН	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATG GGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTAC GCCGACGACTTCAAGGGCAGATTTCGTGTTCTCCCTG GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCA GCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACG CCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCAACCG TGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 134	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNA EAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHENHNTQKSLSL LG
SEQ ID NO: 135	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCT AGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACTGG GTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATG

		GGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTAC GCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCTGTGTTTAGCCTG GACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTA GCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCG CTAGAAACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACG CCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCG TGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCG TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCG AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATT ACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCG GAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGT GGTCACGGTGCCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGAC CTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACAC TAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCC ACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGC GGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAACGAAGCCCAAGG ACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATG CGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGT GCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCA ACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCG AAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTT GTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACTACAA GACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTT CTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAG ATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTC CCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO:	ДНК,	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG

136	кодирующая тяжелую цепь	AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATG GGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTAC GCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTCTCCCTG GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCA GCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACG CCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCG TGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGT GTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGG AGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCC CACCCCTGCCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGG CGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGAC CTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGT TTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCA TCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATA CAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTC CAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT
-----	-------------------------------	---

		GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAA GAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC BAP050 клона J		
SEQ ID NO: 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 137	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNI ESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 138	ДНК, кодирующая VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC AGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCCCCCCTA GGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCC TGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCT ACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 139	ДНК, кодирующая VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTA GATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCT

		GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTA CTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 140	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNI ESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 141	ДНК, кодирующая легкую цепь	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC AGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCCCCCCTA GGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCC TGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCT ACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 142	ДНК, кодирующая легкую цепь	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTA GATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCT GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTA CTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC

		TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACG GTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCG ACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT GTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAA GGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
HC BAP050 клона I		
SEQ ID NO: 143 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCG GACGATTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCC GACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAA GCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACCAATTAC
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 147 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAA GCCATGGACTAC

SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT
LC BAP050 клона I		
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCTGACCTG
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGACCTG
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
HC BAP050 клона J		
SEQ ID NO: 165 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC

SEQ ID NO: 166 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCC GACGACTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCC GACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAG GCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 168 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAG GCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT
LC BAP050 клона J		
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCTGACCTG
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGACCTG
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC

SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACACTAC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Другие иллюстративные ингибиторы LAG-3

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986016, например, раскрытые в таблице 8.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой TSR-033 (Tesarco). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-033.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и US 9244059, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP731, например, раскрытые в таблице 8. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи GSK2831781.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP761 (Prima BioMed). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP761.

Дополнительные известные антитела к LAG-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9244059, US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к LAG-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в LAG-3, что и одно из антител к LAG-3, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор, представляющий собой антитело к LAG-3, представляет собой растворимую форму белка LAG-3, например, IMP321 (Prima BioMed), например, раскрытый в WO 2009/044273, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 8. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к LAG-3

BMS-986016		
SEQ ID NO: 169	Тяжелая цепь	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQ PPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKS RVTLSLDTSKNQFSLK LRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
SEQ ID NO: 170	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAV YYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

		KSFNRGEC
IMP731		
SEQ ID NO: 171	Тяжелая цепь	QVQLKESGPGLVAPSSQLSITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPP GKGLEWLGMWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLK MNSLQTDDTARYYCAREGDVAFDYWGQGTTTLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVKDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO: 172	Легкая цепь	DIVMTQSPSSLAIVSGQKVTMSCKSSQSLNLSNQNKYLA WYQQKPGQSPKLLVYFASRDGVPDRFIGSGSGTDFTLTI SSVQAEDLADYFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLTKADYEKHKVYACEVT HQLGLSSPVTKSFNRGEC

Ингибиторы TIM-3

В определенных вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM-3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором TIM-3 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой MGB453 (Novartis) или TSR-022 (Tesaro).

Иллюстративные ингибиторы TIM-3

В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3, раскрытую в US 2015/0218274, опубликованной 6 августа 2015 г. под названием "Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей,

содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 9 (например, из последовательностей варибельной области тяжелой и легкой цепей ABTIM3-hum11 или ABTIM3-hum03, раскрытых в таблице 9), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 9. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 9). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 9). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 9 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 9.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит варибельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 174, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 175 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 176; и варибельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 183, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 184 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 185, каждая из которых раскрыта в таблице 9. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит варибельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 174, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 193 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 176; и варибельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 183, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 184 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 185, каждая из которых раскрыта в таблице 9.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 179 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 179. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 189 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 189. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 195. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199 или аминокислотную последовательность, на по

цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 181, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 191. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 182 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 182. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 192 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 192. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 198 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 198. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 202 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 202. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 182, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 192. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 198, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 202.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0218274, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 9. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к TIM-3

ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 175 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO:	HCDR1	GYTFTSY

177 (Chothia)		
SEQ ID NO: 178 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 179	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKS TSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 180	ДНК, кодирую щая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTA GTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTT CGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGC GATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATC AGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAA GTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGA GGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGT GGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 181	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKS TSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 182	ДНК, кодирую щая	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTA GTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTT

	тяжелую цепь	CGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGC GATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATC AGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAA GTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGA GGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGT GGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCC CGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACT AGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGG ATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAG CGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCT GTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGG TGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGAC CTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCA CCGTGCCCCGCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCG GTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGAC ACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGT GGTCGTGGACGTGTACACAGGAAGATCCGGAGGTGCAG TTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGT GTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTA CCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGC CAGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCCTCCGGTGC TGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTG TTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACC ACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ

SEQ ID NO: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 189	VL	AIQLTQSPSSLASVGDRVTITCRASESVEYYGTSMLQW YQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 190	ДНК, кодирую щая VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGT GCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTT CGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCT AGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 191	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLASVGDRVTITCRASESVEYYGTSMLQW YQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLISKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 192	ДНК, кодирую щая легкую цепь	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGT GCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC

		TTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTT CGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCT AGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGC GTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3- hum03		
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 193 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 194 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 195	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKS TSTVYMELSSLRSEDYAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 196	ДНК, кодирую щая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTA GTGGCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTC CGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCG

		ATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCA GAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAG TCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTCTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTG GGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 197	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKS TSTVYMESSLRSEDYAVYYCARVGGAFPMQDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGL
SEQ ID NO: 198	ДНК, кодирую щая тяжелую цепь	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTA GTGGCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTC CGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCG ATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCA GAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAG TCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTCTCCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTG GGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCC GTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAAGCCGGAGCACTA GCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGA TTAATTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGT GGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACC TAACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTA

		AGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACC GTGCCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTC CCTCGGTCTTTCTGTTCCCAACCGAAGCCCAAGGACACT TTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGT CGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCA AAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTA CCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGAC TGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCC AACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGA ACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTAC CCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCT GGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGA CCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGT TCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCA CTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 199	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQW YQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQSRKDPSTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 200	ДНК, кодирую щая VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCG TCAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGC TGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGT GCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACG TGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCC TAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 201	Легкая цепь	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQW YQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирую щая легкую цепь	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCG TCAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGC TGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGT GCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACG TGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCC TAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC CAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCC TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACAGGGGGCGAGTGC

Другие иллюстративные ингибиторы TIM-3

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой

TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-022. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи APE5137 или APE5121, например, раскрытые в таблице 10. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой антитело клона F38-2E2. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи F38-2E2.

Дополнительные известные антитела к TIM-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8552156, US 8841418 и US 9163087, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к TIM-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в TIM-3, что и одно из антител к TIM-3, описанных в данном документе.

Таблица 10. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к TIM-3

APE5137		
SEQ ID NO: 203	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAP GKGLDWVSTISGGGTYYTYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSA
SEQ ID NO: 204	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKA PKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYY CQQSHSAPLTFGGGTKVEIKR
APE5121		
SEQ ID NO: 205	VH	EVQVLES GGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKKYYVGPADYWGQGT LVTVSSG
SEQ ID NO: 206	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QHKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFLTISLQA EDVAVYYCQQYYSSPLTFGGGTKIEVK

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими цитокинами, включая без ограничения интерферон, IL-2, IL-15, IL-7 или IL21. В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер вводят в комбинации с комплексом IL-15/IL-15Ra. В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra выбран из NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) или CYP0150 (Cytune).

Иллюстративные комплексы IL-15/IL-15Ra

В одном варианте осуществления цитокин представляет собой IL-15, образующий комплекс с растворимой формой альфа-рецептора IL-15 (IL-15Ra). Комплекс IL-15/IL-15Ra может содержать IL-15, ковалентно или нековалентно связанный с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека нековалентно связан с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека в составе содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 207 в таблице 11 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 207, и растворимая форма IL-15Ra человека содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208 в таблице 11 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 208, описанные в WO 2014/066527, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. Молекулы, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2007084342, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 11. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных комплексов IL-15/IL-15Ra

NIZ985		
SEQ ID NO: 207	IL-15 человека	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDVTENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELKEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 208	Растворима я форма IL- 15Ra человека	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAG TSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPA PPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATT AAIVPGSQLMPSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKN WELTASASHQPPGVYPQG

Другие иллюстративные комплексы IL-15/IL-15Ra

В одном варианте осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra представляет собой ALT-803 - слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc (растворимый комплекс IL-15N72D:IL-

15RaSu/Fc). ALT-803 описан в WO 2008/143794, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc содержит последовательности, раскрытые в таблице 12.

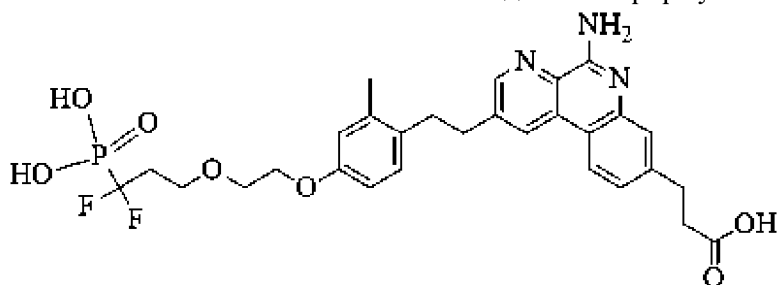
В одном варианте осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra содержит IL-15, слитый с доменом Sushi IL-15Ra (CYP0150, Cytune). Домен Sushi IL-15Ra относится к домену, начинающемуся с первого цистеинового остатка после сигнального пептида IL-15Ra и заканчивающемуся четвертым цистеиновым остатком после указанного сигнального пептида. Комплекс IL-15, слитого с доменом Sushi IL-15Ra, описан в WO 2007/04606 и WO 2012/175222, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления слитый белок IL-15/домен Sushi IL-15Ra содержит последовательности, раскрытые в таблице 12.

Таблица 12. Аминокислотные последовательности других иллюстративных комплексов IL-15/IL-15Ra

ALT-803		
SEQ ID NO: 209	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVT AMKCFLLLELQVISLESGDASIHDVTENLIILANDSLSSNG NVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 210	IL- 15RaSu/Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGT SSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Слитый белок IL-15/домен Sushi IL-15Ra (CYP0150)		
SEQ ID NO: 211	IL-15 человека	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVT AMKCFLLLELQVISLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECEEELEXKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS Где X представляет собой E или K
SEQ ID NO: 212	Домен Sushi и шарнирный домен IL- 15Ra человека	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGT SSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPA PP

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими агонистами toll-подобных рецепторов (TLR, например, TLR7, TLR8, TLR9) для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с агонистом TLR7 или конъюгатом на основе агониста TLR7.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO2011/049677, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает 3-(5-амино-2-(4-(2-(3,3-дифтор-3-фосфонопропокси)этокси)-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает соединение формулы:



В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему описанию применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами ангиогенеза для лечения рака, например, бевацизумабом (Avastin®), акситинибом (Inlyta®); бриваниба аланинатов (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1*H*-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат); сорафенибом (Nexavar®); пазопанибом (Votrient®); сунитинибом (Sutent®); цедиранибом (AZD2171, CAS 288383-20-1); варгатефом (BIBF1120, CAS 928326-83-4); форетинибом (GSK1363089); телатинибом (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); апатинибом (YN968D1, CAS 811803-05-1); иматинибом (Gleevec®); понатинибом (AP24534, CAS 943319-70-8); тивозанибом (AV951, CAS 475108-18-0); регорафенибом (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); ваталаниба дигидрохлоридом (PTK787, CAS 212141-51-0); бриванибом (BMS-540215, CAS 649735-46-6); вандетанибом (Caprelsa® или AZD6474); мотесаниба дифосфатом (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1*H*-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации согласно РСТ № WO 02/066470); довитинибом с лактилмолочной кислотой (TKI258, CAS 852433-84-2); линфанибом (ABT869, CAS 796967-16-3); кабозантинибом (XL184, CAS 849217-68-1); лестауртинибом (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-диметилэтил)-2-оксазолил]метил]тио]-2-тиазолил]-4-пиперидинкарбоксамидом (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3*R*,4*R*)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-олом

(BMS690514); *N*-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3 α ,5 β ,6 α)-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамином (XL647, CAS 781613-23-8); 4-метил-3-[[1-метил-6-(3-пиридинил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-бензамидом (BHG712, CAS 940310-85-0) или афлиберцептом (Eylea®).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами белка теплового шока для лечения рака, например, танеспимицином (17-аллиламино-17-деметоксигелдамицин, также известен как KOS-953 и 17-AAG, доступный от SIGMA и описанный в патенте США № 4261989); ретаспимицином (PI504), ганетеспибом (STA-9090); [6-хлор-9-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-илметил)-9*H*-пурин-2-ил]амином (BIB021 или -CNF2024, CAS 848695-25-0); сложным эфиром *транс*-4-[[2-(аминокарбонил)-5-[4,5,6,7-тетрагидро-6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил]фенил]амино]циклогексилглицина (SNX5422 или PF04929113, CAS 908115-27-5); 5-[2,4-дигидрокси-5-(1-метилэтил)фенил]-*N*-этил-4-[4-(4-морфолинилметил)фенил]-3-изоксазолкарбоксамидом (AUY922, CAS 747412-49-3) или 17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицином (17-DMAG).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами HDAC или другими эпигенетическими модификаторами. Иллюстративные ингибиторы HDAC включают без ограничения волиноостат (Zolinza®); ромидепсин (Istodax®); трейхостатин А (TSA); оксамфлатин; волиноостат (Zolinza®, субероиланилидгидроксамовая кислота); пироксамид (субероил-3-аминопиридинамидгидроксамовая кислота); трапоксин А (RF-1023A); трапоксин В (RF-10238); цикло[(α S,2S)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*O*-метил-D-тирозил-L-изолейцил-L-пролил] (Cyl-1); цикло[(α S,2S)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*O*-метил-D-тирозил-L-изолейцил-(2S)-2-пиперидинкарбонил] (Cyl-2); циклический[L-аланил-D-аланил-(2S)- η -оксо-L- α -аминооксираноктаноил-D-пролил] (HC-токсин); цикло[(α S,2S)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-D-фенилаланил-L-лейцил-(2S)-2-пиперидинкарбонил] (WF-3161); хламидоцин ((S)-циклический(2-метилаланил-L-фенилаланил-D-пролил- η -оксо-L- α -аминооксираноктаноил); апицидин (цикло(8-оксо-L-2-аминодеканойл-1-метокси-L-триптофил-L-изолейцил-D-2-пиперидинкарбонил); ромидепсин (Istodax®, FR-901228); 4-фенилбутират; спирохостатин А; милпроин (вальпроевая кислота); энтиноостат (MS-275, *N*-(2-аминофенил)-4-[*N*-(пиридин-3-илметоксикарбонил)-аминометил]бензамид); депудецин (4,5:8,9-диангидро-1,2,6,7,11-пентадезоксид-*D-трео-D-идо*-ундека-1,6-диенитол); 4-(ацетиламино)-*N*-(2-аминофенил)-бензамид (также известен как CI-994); N1-(2-аминофенил)-N8-фенилоктандиамид (также известен как BML-210); 4-(диметиламино)-*N*-(7-(гидроксиамино)-7-оксогептил)бензамид (также известен как M344); (E)-3-(4-(((2-(1*H*-

индол-3-ил)этил)(2-гидроксиэтил)амино)-метил)фенил)-N-гидроксиакриламид; панобиностат (Farydak®); моцетиностат и белиностат (также известен как PXD101, Beleodaq® или (2*E*)-*N*-гидрокси-3-[3-(фенилсульфамоил)фенил]проп-2-енамид) или хидамид (также известен как CS055 или HBI-8000, (Е)-*N*-(2-амино-5-фторфенил)-4-((3-(пиридин-3-ил)акриламидо)метил)бензамид). Другие эпигенетические модификаторы включают без ограничения ингибиторы EZH2 (энхансера гомолога zeste 2), EED (белка, отвечающего за развитие эмбриональной эктодермы) или LSD1 (лизин-специфической гистондеметилазы 1А или KDM1A).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы (IDO), например, индоксимодом (также известным как NLG-8189), α -циклогексил-5Н-имидазо[5,1-а]изоиндол-5-этанолом (также известным как NLG919) или (4Е)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)-нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амином (также известным как INCB024360), для лечения рака.

Химерные антигенные рецепторы

В настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер для применения в комбинации со способами адоптивной иммунотерапии и реагентами, такими как иммунные эффекторный клетки с химерным антигенным рецептором (CAR), например, Т-клетки или химерные TCR-трансдуцированные иммунные эффекторные клетки, например, Т-клетки. В данном разделе описывается технология CAR, которая в общем применима в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами, пролекарствами на их основе, их стереоизомерами или таутомерами, и описываются реагенты CAR, например клетки и композиции, и способы.

В целом, аспекты настоящего изобретения относятся к молекуле выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), или предусматривают ее, где CAR содержит антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с опухолевым антигеном, описанным в данном документе, трансмембранный домен (например, трансмембранный домен, описанный в данном документе) и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе) (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен (например, костимулирующий домен, описанный в данном документе) и/или первичный сигнальный домен (например, первичный сигнальный домен, описанный в данном документе)). В других аспектах настоящее изобретение включает клетки-хозяева, содержащие вышеуказанные нуклеиновые кислоты, и выделенные белки, кодируемые такими молекулами нуклеиновой кислоты. Конструкции нуклеиновой кислоты для CAR,

кодируемые ими белки, содержащие их векторы, клетки-хозяева, фармацевтические композиции и способы введения и лечения, связанные с настоящим изобретением раскрыты подробно в публикации международной патентной заявки № WO2015142675, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном аспекте изобретение относится к молекуле выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли (например, антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, описанным в данном документе), трансмембранный домен (например, трансмембранный домен, описанный в данном документе) и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе) (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен (например, костимулирующий домен, описанный в данном документе) и/или первичный сигнальный домен (например, первичный сигнальный домен, описанный в данном документе)). В некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, представляет собой антиген, присутствующий на стромальной клетке или супрессорной клетке миелоидного происхождения (MDSC). В других аспектах настоящего изобретения описаны полипептиды, кодируемые такими нуклеиновыми кислотами, и клетки-хозяева, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или полипептиды.

Альтернативно аспекты настоящего изобретения относятся к выделенной нуклеиновой кислоте, кодирующей химерный Т-клеточный рецептор (TCR), содержащий вариабельный домен альфа-цепи TCR и/или бета-цепи TCR со специфичностью в отношении ракового антигена, описанного в данном документе. См. например, Dembic et al., *Nature*, 320, 232-238 (1986), Schumacher, *Nat. Rev. Immunol.*, 2, 512-519 (2002), Kershaw et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 5, 928-940 (2005), Xue et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 139, 167-172 (2005), Rossig et al., *Mol. Ther.*, 10, 5-18 (2004) и Murphy et al., *Immunity*, 22, 403-414 (2005); (Morgan et al. *J. Immunol.*, 171, 3287-3295 (2003), Hughes et al., *Hum. Gene Ther.*, 16, 1-16 (2005), Zhao et al., *J. Immunol.*, 174, 4415-4423 (2005), Roszkowski et al., *Cancer Res*, 65, 1570-1576 (2005) и Engels et al., *Hum. Gene Ther.*, 16, 799-810 (2005); US2009/03046557, содержания которых включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Такие химерные TCR могут распознавать, например, раковые антигены, такие как MART-1, gp-100, p53 и NY-ESO-1, MAGE A3/A6, MAGEA3, SSX2, HPV-16 E6 или HPV-16 E7. В других аспектах настоящего изобретения описаны полипептиды, кодируемые такими нуклеиновыми кислотами, и клетки-хозяева, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или полипептиды.

Последовательности неограничивающих примеров различных компонентов, которые могут быть частью CAR, указаны в таблице 11а, где "а. к." обозначает аминокислоты, а "н. к." обозначает нуклеиновые кислоты, которые кодируют соответствующий пептид.

Таблица 11а. Последовательности различных компонентов CAR (а. к. -

аминокислотная последовательность, н. к. - последовательность нуклеиновой кислоты)

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO: 270	Промотор EF-1 (н. к.)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGC ACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGGAGG GGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGC GCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGG CTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTAT ATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTTCGC AACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGT GTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTA TGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCT GCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTGG AAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAG GAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGC CTGGGCGCTGGGGCCGCGCGTGCGAATCTGGTGG CACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCT CTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACG CTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGC CAAGATCTGCACACTGGTATTTTCGGTTTTTGGGGCC GCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCAC ATGTTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCAC CGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGG CCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCGGTGTATC GCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTTCGGC ACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCG GCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGG CGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACA AAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCTCAGCCGTCGCTTC ATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGC ACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGT CTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAG TTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAG GCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATT

		TGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAG CCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTC AGGTGTCGTGA
SEQ ID NO: 268	Лидерная последовательно сть (а. к.)	MALPVTALLLPLALLHAARP
SEQ ID NO: 287	Лидерная последовательно сть (н. к.)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTG GCTCTGCTGCTGCATGCCGCTAGACCC
SEQ ID NO: 288	Лидерная последовательно сть (н. к.)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTG GCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCC
SEQ ID NO: 250	Шарнирная область CD8 (а. к.)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACD
SEQ ID NO: 254	Шарнирная область CD8 (н. к.)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGC GCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCC AGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTG CACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
SEQ ID NO: 253	Шарнирная область IgG4 (а. к.)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGKM
SEQ ID NO: 255	Шарнирная область IgG4 (н. к.)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCT GCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTG TTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG TGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC

		TGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTC CAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGG GCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT GTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGC AGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCT GAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG
SEQ ID NO: 256	Шарнирная область IgD (а. к.)	RWPESPKAQASSVPTAQPPAEGSLAKATTAPATTRNT GRGGEEKKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYL LTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVA GKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSHSRLTLPRSLWNA GTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNL ASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNT SGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYT CVVSHEDSRTLNLNASRSLEVSIVTDH
SEQ ID NO: 257	Шарнирная область IgD (н. к.)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAG TGTTCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCC TAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGC AATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGG AGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGAC CAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCT GGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTT GTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGT CGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTG GGAGGTTGCCGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTG AGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCT CAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCTTCCGAGATC CCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTACATGTACTCT AAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGC CCTTAGAGAGCCAGCCGCCAGGCACCAGTTAAGC

		TTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAG AGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGC TTTAGCCCCGCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAG GACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCC AGCCCGGGCCCCACCCCAGCCGGGTCTACCACATT CTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCAC CTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGT CCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCT AGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
SEQ ID NO: 258	Шарнирная область/линкер GS (а. к.)	GGGGS GGGGS
SEQ ID NO: 259	Шарнирная область/линкер GS (н. к.)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
SEQ ID NO: 251	Трансмембранн ый домен CD8 (а. к.)	IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC
SEQ ID NO: 252	Трансмембранн ый домен CD8 (н. к.)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGG GTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCTTTACTGC
SEQ ID NO: 289	Трансмембранн ый домен CD8 (н. к.)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACCTCGTGATCACTCTTTACTGT
SEQ ID NO: 264	Внутриклеточны й домен 4-1BB (а. к.)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCEL
SEQ ID NO: 266	Внутриклеточны й домен 4-1BB (н. к.)	AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAA ACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAG AGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAA GAAGAAGGAGGATGTGAACTG
SEQ ID NO: 290	Внутриклеточны й домен 4-1BB (н. к.)	AAGCGCGGTCCGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAA GCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAG AGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG

		GAGGAAGGCGGCTGCGAACTG
SEQ ID NO: 265	CD27 (а. к.)	QRRKYRSNKGESPVPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQED YRKPEPACSP
SEQ ID NO: 267	CD27 (н. к.)	Caacgaaggaaatatagatcaaacaaggagaaagtcctgtggagcctgcagagc ctgtcgttacagctgccccagggaggaggaggcagcaccatcccatccagga ggattaccgaaaaccggagcctgcctgctcccc
SEQ ID NO: 260	CD3-дзета (а. к.)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
SEQ ID NO: 262	CD3-дзета (н. к.)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGC GTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGC TCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTG GACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGG GAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCT GTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAG GCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCG GAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTT CACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
SEQ ID NO: 291	CD3-дзета (н. к.)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGC CTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAAC TCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCG GGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAG AAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCT TCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
SEQ ID NO: 261	CD3-дзета (а. к.)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

SEQ ID NO: 263	CD3-дзета (н. к.)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGC GTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGC TCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTG GACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGG GAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCT GTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAG GCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCG GAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTT CACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
SEQ ID NO: 292	Линкер (а. к.)	GGGGS
SEQ ID NO: 293	Внеклеточный домен PD-1 (а. к.)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtgednatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqt dklaafpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapka qikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqltv
SEQ ID NO: 294	Внеклеточный домен PD-1 (н. к.)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgagggaatcccccaaccttctaccg gcactcttggttgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacac ctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtaaaccagaccgacaa gctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgctgggtccgcgt gactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaa acgactccgggacctacctgtgcggagccatctcgctggcgccctaaggcccaaac aaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgcca actgcacatccatccccatcgccctcgccgagcagttcagacctggtc
SEQ ID NO: 295	CAR для PD-1 с сигнальной последовательно стью (а. к.)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtgednatftcsfs ntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvr arrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtv tpaprptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrglldfacdiyiwaplagtcgvl lslvitlyckgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfeeeggcelrvkfsrs adapaykqgqnqlynlnlgrreedydvldkrrrdpemggkprknpqeglyn elqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqalppr
SEQ ID NO: 296	CAR для PD-1 (н. к.)	Atggccctccctgtcactgcctgcttctccccctgcactcctgctccacgccgcta gaccacccggatggtttctggactctccggatcgcccgagggaatcccccaaccttctc accggcactcttggttgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctcca acacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtaaaccagaccg acaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgctgggtcc

		gcgtgactcaactgccgaatggcagagacttcacatgagcgtgggtccgcgctagg cgaacgactccgggacctacctgtgaggagccatctcgctggcgccctaaggccca aatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtaccgagcgagagctgaggtg ccaactgcacatccatccccatcgctcgccctggcgccgagtttcagaccctggtc acgaccactccggcgccgcgcccaccgactccggccccaactatcgcgagccagc ccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccctgccgcccggaggtgctgtgcatacc cggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggtcctctcgccggaactgtg gcgtgctccttctgtccctgggtcatcacctgtactgcaagcggggcggaagagct tctgtacatttcaagcagccctcatgaggcccggtgcaaaccaccaggaggagga cgggtgctcctgccggttccccgaagaggaagaaggaggtgagctgcgcgtga agtttctccggagcgccgacgccccgcctataagcagggccagaaccagctgta caacgaactgaacctgggacggcggaagagtagatgtgctggacaagcggcg cggccgggaccccgaaatggcggggaagcctagaagaaagaaccctcaggaag gcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgaggcctactccgaaattggg atgaaggagagcgggcgagggggaaggggcacgacggcctgtaccaaggact gtccaccgccaccaaggacacatacgatgccctgcacatgcaggccctccccctc gc
SEQ ID NO: 297	Линкер (а. к.)	(Gly-Gly-Gly-Ser) _n , где n=1-10
SEQ ID NO: 215	Линкер (а. к.)	(Gly ₄ Ser) ₄
SEQ ID NO: 216	Линкер (а. к.)	(Gly ₄ Ser) ₃
SEQ ID NO: 297	Линкер (а. к.)	(Gly ₃ Ser)
SEQ ID NO: 298	полиА (н. к.)	[a] ₅₀₋₅₀₀₀
SEQ ID NO: 299	CAR для PD1 (а. к.)	<u>Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtgednatftcsfntsesfvlnwyrmspsnqt</u> <u>dklaafpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapka</u> <u>qikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtttpaprpptpaptiasqplsl</u> rpeacrpaaggavhtrglfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifk qpfmrvpqtteedgcscrpfeeeeggcelrvkfsrsadapaykqggnqlyneln lgrreedydldkrrgdpemggkprknpqeglynelqkdkmaeayseigmkg errrgkghdglyqglstatkdydalhmqlppr

SEQ ID NO: 300	Внутриклеточный домен ICOS (а. к.)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL
SEQ ID NO: 301	Внутриклеточный домен ICOS (н. к.)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCC TAACGGTGAATACATGTTTCATGAGAGCAGTGAACA CAGCCAAAAAATCCAGACTCACAGATGTGACCCTA
SEQ ID NO: 302	ТМ-домен ICOS (а. к.)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWL
SEQ ID NO: 303	ТМ-домен ICOS (н. к.)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGC GCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCC AGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTG CACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATTTCTG GTTACCCATAGGATGTGCAGCCTTTGTTGTAGTCTG CATTTTGGGATGCATACTTATTTGTTGGCTT
SEQ ID NO: 304	Внутриклеточный домен CD28 (а. к.)	RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDF AAYRS
SEQ ID NO: 305	Внутриклеточный домен CD28 (н. к.)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTA CATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCC GCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGAC TTCGCAGCCTATCGCTCC

Мишени

В настоящем изобретении предусмотрены клетки, например, иммунные эффекторные клетки (например, Т-клетки, NK-клетки), которые содержат или в любое время содержали молекулу gRNA или систему CRISPR, описанные в данном документе, которые дополнительно сконструированы таким образом, чтобы содержать один или несколько CAR, которые направляют иммунные эффекторные клетки на нежелательные клетки (например, раковые клетки). Это достигается с помощью антигенсвязывающего домена в CAR, который является специфичным в отношении антигена, ассоциированного с раком. Существует два класса антигенов, ассоциированных с раком (опухолевых антигенов), на которые можно нацеливаться с помощью CAR по настоящему изобретению: (1) антигены, ассоциированные с раком, которые экспрессируются на поверхности раковых клеток; и (2) антигены, ассоциированные с раком, которые сами по себе являются внутриклеточными, однако фрагмент такого антигена (пептида) презентуется на поверхности раковых клеток с помощью МНС (главного комплекса гистосовместимости).

В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из одного или нескольких из CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого белком 1

подгруппы CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); молекулы 1, подобной лектинам С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); антигена созревания В-клеток (BCMA), являющегося представителем семейства рецепторов TNF; Тn-антигена ((Ag Tn) или (GalNAc α -Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (PSMA); орфанного рецептора 1, подобного рецепторной тирозинкиназе (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; раково-эмбрионального антигена (CEA); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); альфа-2-субъединицы рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; альфа-субъединицы рецептора интерлейкина 11 (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновой протеазы 21 (тестизина или PRSS21); рецептора 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антигена системы Льюис (Y); CD24; рецептора фактора роста тромбоцитов бета-типа (PDGFR-бета); стадийспецифического эмбрионального антигена 4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с клеточной поверхностью (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простаза; простатической кислой фосфатазы (PAP); мутантного фактора элонгации 2 (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAIX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикалитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gp100); онкогенного слитого белка, состоящего из кластерного региона точечных разрывов (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса лейкоза мышей Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина А-типа (EphA2); фукозил-GM1; молекулы адгезии, представляющей собой сialiлированный антиген системы Льюис (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); высокомолекулярного антигена, ассоциированного с меланомой (HMWMAA); ганглиозида о-ацетил-GD2 (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; опухолевого эндотелиального маркера 1 (TEM1/CD248); белка, родственного опухолевому эндотелиальному маркеру 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); представителя D группы 5 класса С рецепторов, сопряженных с G-белками (GPRC5D); белка, кодируемого открытой рамкой считывания 61 X-хромосомы (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацентоспецифического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); дифференцировочного антигена молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита А (HAVCR1); бета-3-адренорецептора (ADRB3); паннексина 3 (PANX3); рецептора 20, сопряженного с G-белком (GPR20); антигена локуса K9 комплекса лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка, кодируемого альтернативной рамкой считывания гена TCR-гамма (TARP); белка опухоли

Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); антигена 1, ассоциированного с меланомой (MAGE-A1); белка, кодируемого транслокационным вариантом 6 гена ETS, локализованным в р-плече 12 хромосомы (ETV6-AML); белка сперматозоидов 17 (SPA17); представителя 1А семейства Х-антигенов (XAGE1); ангиопоэтин-связывающего рецептора клеточной поверхности 2 (TIE-2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); Fos-родственного антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутантного p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена 1 карциномы предстательной железы (PCTA-1 или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MART1); мутантного антигена саркомы крыс (Ras); теломеразной обратной транскриптазы человека (hTERT); антигена саркомы с точечными разрывами при транслокации; меланомного ингибитора апоптоза (ML-IAP); ERG (продукта слитого гена трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка с парным box-доменом Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; нейробластомного гомолога онкогена вируса миелоцитоматоза птиц v-мус (MYCN); представителя С семейства гомологов Ras (RhoC); белка 2, родственного тирозиназе (TRP-2); цитохрома P450 1B1 (CYP1B1); белка, подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с "цинковыми пальцами") (BORIS или "брата регулятора импринтированных сайтов"), антигена плоскоклеточной карциномы 3, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка с парным box-доменом Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцитоспецифической протеинтирозинкиназы (LCK); якорного белка 4 киназы А (AKAP-4); антигена 2 синовиальной саркомы с точечным разрывом в Х-хромосоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE-1); почечного убиквитарного белка 1 (RU1); почечного убиквитарного белка 2 (RU2); легумаина; Е6 вируса папилломы человека (Е6 HPV); Е7 вируса папилломы человека (Е7 HPV); кишечной карбоксилэстеразы; мутантного белка теплового шока 70-2 (mut-hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; иммуноглобулиноподобного рецептора 1, ассоциированного с лейкоцитами (LAIR1); рецептора Fc-фрагмента IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRA2); представителя f семейства белков, подобных молекулам CD300 (CD300LF); представителя А семейства 12 лектиновых доменов С-типа (CLEC12A); антигена 2 стромальных клеток костного мозга (BST2); белка 2, подобного муциноподобному рецептору гормона, содержащему EGF-подобный модуль (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); антигена 5, подобного Fc-рецептору (FCRL5); и полипептида 1, подобного иммуноглобулину лямбда (IGLL1).

CAR, описанный в данном документе, может содержать антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, (например, антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, представляет

собой антиген, присутствующий на стромальной клетке или супрессорной клетке миелоидного происхождения (MDSC). Стромальные клетки могут секретировать факторы роста для обеспечения деления клеток в микроокружении. Клетки MDSC могут подавлять пролиферацию и активацию Т-клеток. Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах осуществления CAR-экспрессирующие клетки разрушают клетки, обеспечивающие поддержание опухоли, тем самым опосредованно подавляя рост или выживаемость опухоли.

В вариантах осуществления антиген, экспрессируемый стромальными клетками, выбран из одного или нескольких из антигена 2, экспрессируемого стромальными клетками костного мозга (BST2), белка активации фибробластов (FAP) и тенасцина. В одном варианте осуществления FAP-специфическое антитело представляет собой сибротузумаб, конкурирует с ним за связывание или содержит такие же CDR. В вариантах осуществления антиген, экспрессируемый MDSC, выбран из одного или нескольких из CD33, CD11b, C14, CD15 и CD66b. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, выбран из одного или нескольких из антигена 2, экспрессируемого стромальными клетками костного мозга (BST2), белка активации фибробластов (FAP) или тенасцина, CD33, CD11b, C14, CD15 и CD66b.

Структуры антигенсвязывающего домена

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен кодируемой молекулы CAR содержит антитело, фрагмент антитела, scFv, Fv, Fab, (Fab')₂, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен, VHH-домен верблюдовых или бифункциональное (например биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)).

В некоторых случаях scFv можно получить в соответствии со способом, известным из уровня техники (см., например, Bird et al., (1988) Science 242:423-426 и Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Молекулы scFv можно получить путем связывания VH- и VL-областей друг с другом с помощью гибких полипептидных линкеров. Молекулы scFv содержат линкер (например, линкер Ser-Gly) с оптимизированными длиной и/или аминокислотным составом. Длина линкера может сильно влиять на укладку и взаимодействие переменных областей scFv. В действительности, если используют короткий полипептидный линкер (например, длиной 5-10 аминокислот), то предотвращается укладка внутри одной цепи. Межцепочечная укладка также необходима для объединения двух переменных областей вместе с образованием функционального эпитопсвязывающего участка. Примеры ориентации и размера линкеров см., например, в Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, публикациях заявок на патент США №№ 2005/0100543, 2005/0175606, 2007/0014794 и публикациях согласно PCT №№ WO2006/020258 и WO2007/024715, включенных в данный документ посредством ссылки.

scFv может содержать линкер из по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или больше аминокислотных остатков между его VL- и VH-областями. Линкерная последовательность может содержать любую

встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность содержит аминокислоты глицин и серин. В другом варианте осуществления линкерная последовательность содержит группы глициновых и сериновых повторов, таких как $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$, где n представляет собой положительное целое число, равное 1 или больше (SEQ ID NO: 217). В одном варианте осуществления линкер может представлять собой $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ (SEQ ID NO: 215) или $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$ (SEQ ID NO: 216). При изменении длины линкера может сохраняться или усиливаться активность, что приводит к улучшению эффективности в исследованиях активности.

В другом аспекте антигенсвязывающий домен представляет собой Т-клеточный рецептор ("TCR") или его фрагмент, например, одноцепочечный TCR (scTCR). Способы получения таких TCR известны из уровня техники. См., например, Willemssen RA et al, *Gene Therapy* 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, *Cancer Gene Ther* 11: 487-496 (2004); Aggen et al, *Gene Ther.* 19(4):365-74 (2012) (литературные источники включены в данный документ во всей своей полноте). Например, может быть сконструирован scTCR, который содержит гены $V\alpha$ и $V\beta$ из клона Т-клеток, связанные с помощью линкера (например, гибкого пептида). Этот подход является весьма пригодным для ассоциированной с раком мишени, которая сама является внутриклеточной, однако фрагмент такого антигена (пептида) презентуется на поверхности раковых клеток с помощью МНС.

В определенных вариантах осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания с КД, составляющей от 10^{-4} М до 10^{-8} М.

В одном варианте осуществления кодируемая молекула CAR содержит антигенсвязывающий домен, который характеризуется аффинностью связывания с КД в отношении антигена-мишени, составляющей от 10^{-4} М до 10^{-8} М, например, от 10^{-5} М до 10^{-7} М, например, 10^{-6} М или 10^{-7} М. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания, в по меньшей мере пять раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз меньшей, чем у эталонного антитела, например, антитела, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания, в по меньшей мере 5 раз меньшей, чем у эталонного антитела (например, антитела, из которого получен антигенсвязывающий домен). В одном аспекте такие фрагменты антитела являются функциональными в том смысле, что они обеспечивают биологический ответ, который может включать без ограничения активацию иммунного ответа, подавление начала передачи сигнала от их антигена-мишени, подавление активности киназы и т. п., как будет понятно специалисту в данной области техники.

В одном аспекте антигенсвязывающий домен CAR представляет собой scFv-фрагмент антитела, который является гуманизированным по сравнению с мышьиной последовательностью scFv, из которой он получен.

В одном аспекте антигенсвязывающий домен CAR по настоящему изобретению (например, scFv) кодируется молекулой нуклеиновой кислоты, последовательность которой была кодон-оптимизирована для экспрессии в клетке млекопитающего. В одном

аспекте целая конструкция CAR по настоящему изобретению кодируется молекулой нуклеиновой кислоты, целая последовательность которой была кодон-оптимизирована для экспрессии в клетке млекопитающего. Оптимизация кодонов относится к обнаружению того, что частота встречаемости синонимичных кодонов (т. е. кодонов, кодирующих одну и ту же аминокислоту) в кодирующей ДНК смещена у разных видов. Такая вырожденность кодонов обеспечивает возможность кодирования идентичного полипептида различными нуклеотидными последовательностями. Из уровня техники известны различные способы оптимизации кодонов, и они включают, например, способы, раскрытые по меньшей мере в патентах США №№ 5786464 и 6114148.

Антигенсвязывающие домены (и таргетные антигены)

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD19 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, CAR, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2012/079000; публикации согласно PCT WO2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010); публикации согласно PCT WO2014/031687; Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995 или патенте США № 7446190.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2015/090230. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557 или WO2013/063419. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2015/090230.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2014/130635. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2014/138805, WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066, WO2014/144622 или US2009/0252742. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/028896.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EGFRvIII

представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в WO/2014/130657.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD22 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в Haso et al., *Blood*, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., *Clin Cancer Res* 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., *Leuk Res* 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CS-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, элотузамаба (BMS), см., например, Tai et al., 2008, *Blood* 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, *Blood*. 110(5):1656-63.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLL-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, доступных от R&D, ebiosciences, Abcam, например, PE-CLL1-hu с кат. № 353604 (BioLegend) и PE-CLL1 (CLEC12A) с кат. № 562566 (BD). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLL-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014535.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD33 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Bross et al., *Clin Cancer Res* 7(6):1490-1496 (2001) (гемтузамаб-озогамицин, hP67.6), Caron et al., *Cancer Res* 52(24):6761-6767 (1992) (линтузамаб, HuM195), Lapusan et al., *Invest New Drugs* 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., *Leukemia* 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE), Dutour et al., *Adv hematol* 2012:683065 (2012), и Pizzitola et al., *Leukemia* doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD33 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014576.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Mujo et al., *Cancer Res.* 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., *Cancer Res* 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., *J Clin Oncol* 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., *J Clin Oncol* 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., *Cancer Immunol Immunother* 35(3):199-204 (1992). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть антитела, выбранного из mAb 14.18, 14G2a, ch14.18, hu14.18, 3F8, hu3F8, 3G6, 8B6, 60C3, 10B8, ME36.1 и 8H9, см., например, WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916 и WO201385552. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть антитела, описанного в публикации заявки на патент США № 20100150910 или публикации согласно PCT № WO 2011160119.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для BCMA

представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2012163805, WO200112812 и WO2003062401. В одном варианте осуществления, антигенсвязывающий домен для BCMA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014565.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Tn-антигена представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 8440798, Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010) и Stone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PSMA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013), US 20110268656 (J591 ScFv); Frigerio et al., European J. Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B); WO 2006125481 (mAb 3/A12, 3/E7 и 3/F11), и одноцепочечные фрагменты антител (scFv A5 и D7).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ROR1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013); WO 2011159847 и US20130101607.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FLT3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2011076922, US5777084, EP0754230, US20090297529 и нескольких коммерческих каталогах антител (R&D, Ebiosciences, Abcam).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TAG72 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997); и ab691 от Abcam.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FAP представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (2008) (FAP5), публикации заявки на патент США № 2009/0304718; сибротузумаба (см., например, Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003); и Tran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD38 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, даратумумаба (см., например, Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010); MOR202 (см., например, US 8263746); или антител, описанных в US 8362211.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD44v6 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Casucci et al., Blood 122(20):3461-3472 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CEA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Chmielewski et al., Gastroenterology 143(4):1095-1107 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EPCAM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, выбранного из MT110, биспецифического Ab к EPCAM-CD3 (см., например, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596); эдреколомаба; 3622W94; ING-1 и адекватумумаба (MT201).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PRSS21 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного в патенте США № 8080650.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для B7H3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MGA271 (Macrogenics).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для KIT представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в US7915391, US20120288506 и нескольких коммерческих каталогах антител.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-13Ra2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2008/146911, WO2004087758, нескольких коммерческих каталогах антител и WO2004087758.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD30 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US7090843 B1 и EP0805871.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US7253263; US 8207308; US 20120276046; EP1013761; WO2005035577 и US6437098.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD171 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Hong et al., *J Immunother* 37(2):93-104 (2014).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-11Ra представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, доступного от Abcam (кат. № ab55262) или Novus Biologicals (кат. № EPR5446). В другом варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-11Ra представляет собой пептид, см., например, Huang et al., *Cancer Res* 72(1):271-281 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PSCA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Morgenroth et al., *Prostate* 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., *J of Oncology* 2013(2013), ID статьи 839831 (scFv C5-II); и публикации заявки на патент США № 20090311181.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для VEGFR2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного,

например, в Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Y системы Льюис представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (Ab hu3S193 (scFvs)); Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD24 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PDGFR-бета представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ab32570 от Abcam.

В одном варианте осуществления, антигенсвязывающий домен для SSEA-4 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MC813 (Cell Signalling) или других коммерчески доступных антител.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD20 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ритуксимаба, офатумумаба, окрелизумаба, вельтузумаба или GA101.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для рецептора фолиевой кислоты альфа представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела IMGN853 или антитела, описанного в US20120009181; US4851332, LK26: US5952484.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ERBB2 (Her2/neu) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела трастузумаба или пертузумаба.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MUC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела SAR566658.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EGFR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба или матузумаба.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для NCAM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, клона антитела 2-2B: MAB5324 (EMD Millipore).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для эфрина B2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для рецептора IGF-I представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US8344112 B2; EP2322550 A1; WO 2006/138315 или PCT/US2006/022995.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CAIX представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела клона 303123

(R&D Systems).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LMP2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US7410640 или US20050129701.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для gp100 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела HMB45, NK1/бета-В или антитела, описанного в WO2013165940 или US20130295007.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для тирозиназы представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US5843674 или US19950504048.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EphA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US7253263; US 8207308; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; WO2005035577 или US6437098.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для фукозил-GM1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US20100297138 или WO2007/067992.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для sLe представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела G193 (для антигена Y системы Льюис), см. Scott AM et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000), также описанного в Neeson et al, J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GM3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела CA 2523449 (mAb 14F7).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для HMWMAA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27); US6528481; WO2010033866 или US 20140004124.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для о-ацетил-GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 8B6.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TEM1/CD248 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLDN6 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела IMAB027 (Ganymed Pharmaceuticals), см., например, clinicaltrials.gov/show/NCT02054351.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TSHR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US8603466, US8501415 или US8309693.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GPRC5D представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела FAB6300A (R&D Systems) или LS-A4180 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD97 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в US6846911; de Groot et al., *J. Immunol.* 183(6):4127-4134 (2009); или антитела от R&D: MAB3734.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ALK представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Mino-Kenudson et al., *Clin Cancer Res* 16(5):1561-1571 (2010).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для полисиаловой кислоты представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Nagae et al., *J Biol Chem* 288(47):33784-33796 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PLAC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Ghods et al., *Biotechnol Appl Biochem* 2013 doi:10.1002/bab.1177.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GloboH представляет собой антигенсвязывающую часть антитела VK9 или антитела, описанного, например, в Kudryashov V et al., *Glycoconj J* 15(3):243-9 (1998), Lou et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 111(7):2482-2487 (2014); MBr1: Bremer E-G et al. *J Biol Chem* 259:14773-14777 (1984).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для NY-BR-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Jager et al., *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15(1):77-83 (2007).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для WT-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Dao et al., *Sci Transl Med* 5(176):176ra33 (2013) или WO2012/135854.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MAGE-A1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Willemsen et al., *J Immunol* 174(12):7853-7858 (2005) (TCR-подобного scFv).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для белка 17 сперматозоидов представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Song et al., *Target Oncol* 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., *Med Oncol* 29(4):2923-2931 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Tie 2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела AB33 (Cell Signalling Technology).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MAD-CT-2

представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в PMID: 2450952; US7635753.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Fos-родственного антигена 1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 12F9 (Novus Biologicals).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MelanA/MART1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в EP2514766 A2 или US 7749719.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для антигенов саркомы с точечными разрывами при транслокации представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TRP-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Wang et al, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CYP1B1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Maescker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для RAGE-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MAB5328 (EMD Millipore).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для обратной транскриптазы, представляющей собой теломеразу человека, представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела с № по кат. LS-B95-100 (Lifespan Biosciences)

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для кишечной карбоксилэстеразы представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 4F12 с № по кат. LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для mut hsp70-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела от Lifespan Biosciences с № по кат. LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD79a представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела [HM47/A9], представляющего собой антитело к CD79a (ab3121), доступного от Abcam; антитела № 3351, представляющего собой антитело к CD79A, доступного от Cell Signalling Technology; или антитела HPA017748, представляющего собой антитело к CD79A, вырабатываемого у кролика, доступного от Sigma Aldrich.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD79b представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела полатузумаба ведотина, представляющего собой антитело к CD79b, описанного в Dornan et al.,

"Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma" *Blood*. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24 или биспецифического антитела к CD79b/CD3, описанного в "4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies" Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD72 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела J3-109, описанного в Myers and Uckun, "An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia." *Leuk Lymphoma*. 1995 Jun;18(1-2):119-22, или антитела к CD72 (10D6.8.1, mIgG1), описанного в Polson et al., "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection" *Cancer Res* March 15, 2009 69; 2358.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LAIR1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ANT-301, представляющего собой антитело к LAIR1, доступного от ProSpec; или антитела к CD305 (LAIR1) человека, доступного от BioLegend.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FCAR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к CD89/антитела к FCAR (№ по кат. 10414-H08H), доступного от Sino Biological Inc.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LILRA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела к LILRA2 (M17), клона 3C7, доступного от Abnova, или моноклонального антитела мыши к LILRA2 (2D7), доступного от Lifespan Biosciences.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD300LF представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CMRF35-подобной молекуле 1 [UP-D2], доступного от BioLegend, или моноклонального антитела крысы к CMRF35-подобной молекуле 1 [234903], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLEC12A представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, scFv-антитела в формате биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE), и ADC, описанных в Noordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody" 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011, и MCLA-117 (Merus).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для BST2 (также называемого CD317) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CD317 [3H4], доступного от Antibodies-Online, или моноклонального антитела мыши к CD317 [696739], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EMR2 (также

называемого CD312) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CD312 [LS-B8033], доступного от LifeSpan Biosciences, или моноклонального антитела мыши к CD312 [494025], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LY75 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к лимфоцитарному антигену 75 [HD30], доступного от EMD Millipore, или моноклонального антитела мыши к лимфоцитарному антигену 75 [A15797], доступного от Life Technologies.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GPC3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела hGC33, описанного в Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. *Anticancer Drugs*. 2010 Nov;21(10):907-916, или MDX-1414, HN3 или YP7, все три из которых описаны в Feng et al., "Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer." *FEBS Lett*. 2014 Jan 21;588(2):377-82.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FCRL5 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к FcRL5, описанного в Elkins et al., "FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma" *Mol Cancer Ther*. 2012 Oct;11(10):2222-32. В одном варианте осуществления, антигенсвязывающий домен для FCRL5 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к FcRL5, описанного, например, в WO2001/038490, WO/2005/117986, WO2006/039238, WO2006/076691, WO2010/114940, WO2010/120561 или WO2014/210064.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IGLL1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к полипептиду 1, подобному иммуноглобулину лямбда [AT1G4], доступного от LifeSpan Biosciences, моноклонального антитела мыши к полипептиду 1, подобному иммуноглобулину лямбда [HSL11], доступного от BioLegend.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен содержит одну, две, три (например, все три) CDR тяжелой цепи, CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC, из антитела, указанного выше, и/или одну, две, три (например, все три) CDR легкой цепи, CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC, из антитела, указанного выше. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен содержит переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи антитела, указанного выше.

В другом аспекте антигенсвязывающий домен предусматривает гуманизованное антитело или фрагмент антитела. В некоторых аспектах антитело, отличное от человеческого, является гуманизованным, если конкретные последовательности или области антитела модифицированы для увеличения сходства с антителом, естественным образом вырабатываемым у человека, или его фрагментом. В одном аспекте антигенсвязывающий домен является гуманизованным.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR, например,

CAR, экспрессируемого клеткой по настоящему изобретению, связывается с CD19. CD19 обнаруживается на В-клетках во время дифференцировки линии от стадии про/пре-В-клеток до стадии терминально дифференцированных плазматических клеток. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой scFv-домен мыши, который связывается с CD19 человека, например, антигенсвязывающий домен CTL019 (например, SEQ ID NO: 218). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой гуманизированное антитело или фрагмент антитела, например, scFv-домен, полученный из scFv CTL019 мыши. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой антитело человека или фрагмент антитела, которые связываются с CD19 человека. Иллюстративные scFv-домены (и их последовательности, например, CDR, последовательности VL и VH), которые связываются с CD19, представлены в таблице 12а. Последовательности scFv-домена, представленные в таблице 12, включают вариабельную область легкой цепи (VL) и вариабельную область тяжелой цепи (VH). VL и VH присоединены с помощью линкера, содержащих последовательность GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 216), например, в следующей ориентации: VL-линкер-VH.

Таблица 12а. Антигенсвязывающие домены, которые связывают CD19

Антиген	Название	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
CD19	muCTL019	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGG GSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYN SALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYA MDYWGGGTSVTVSS	218
CD19	huscFv1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYS SSKLSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYA MDYWGGGTLVTVSS	219
CD19	huscFv2	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD	220

		YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSS	
CD19	huscFv3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	221
CD19	huscFv4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	222
CD19	huscFv5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSS	223
CD19	huscFv6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSS	224
CD19	huscFv7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSP	225

		ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRL LIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVY FCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	
CD19	huscFv8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYYQSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRL LIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVY FCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	226
CD19	huscFv9	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLK SRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYY GGSYAMDYWGQGTLVTVSS	227
CD19	Hu scFv10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRL LIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVY FCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	228
CD19	Hu scFv11	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQGTLVTVSS	229
CD19	Hu scFv12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLS	230

		PGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPTYTFGQGGTKLEIK	
--	--	---	--

Последовательности CDR scFv-доменов из доменов, связывающихся с антигеном CD19, представленных в таблице 12a, показаны в таблице 12b для переменных доменов тяжелой цепи и в таблице 12c для переменных доменов легкой цепи. "ID" обозначает соответствующий SEQ ID NO для каждой CDR.

Таблица 12b. CDR переменных доменов тяжелой цепи

Описание	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
Мышиный_CART 19		GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYNSAL KS	307	HYYYGGSYAM DY	231
Гуманизированный CART19 a	VH 4	GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYSSSL KS	308	HYYYGGSYAM DY	231
Гуманизированный CART19 b	VH 4	GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYQSSL KS	309	HYYYGGSYAM DY	231
Гуманизированный CART19 c	VH 4	GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYNSSSL KS	310	HYYYGGSYAM DY	231

Таблица 12c. CDR переменного домена легкой цепи

Описание	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
Мышиный_CART19		RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 a	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 b	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 c	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен предусматривает антитело к CD19 или его фрагмент, например, scFv. Например, антигенсвязывающий домен содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, приведенные в таблице 12d. Линкерная последовательность, соединяющая переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, может представлять собой любую из линкерных последовательностей, описанных в данном документе, или альтернативно может представлять собой GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO: 233). Переменная область легкой цепи и переменная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменная область легкой цепи-линкер-переменная область тяжелой цепи или переменная область тяжелой цепи-

линкер-вариабельная область легкой цепи.

Таблица 12d. Дополнительные CD19-связывающие домены антитела

Название Ab	Последовательность VH	Последовательность VL
SJ25-C1	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASG YAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQ IYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKS SSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTI SSVVDYFDYWGQGTTVT (SEQ ID NO: 234)	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCK ASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPL IYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFT LTITNVQSKDLADYFYFCQYNRYP YTSGGGTKLEIKRRS (SEQ ID NO: 235)
	Последовательность ScFv	
SJ25-C1 scFv	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQ IYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTI SSVVDYFDYWGQGTTVTGSTSGSGKPGSGEGSTKSELVLTQSPKFMSTSV GDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGS GSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (SEQ ID NO: 236)	

В одном варианте осуществления CD19-связывающий домен содержит одну или несколько (например, все три) из области 1, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR1 LC), области 2, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR2 LC) и области 3, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR3 LC) CD19-связывающего домена, описанного в данном документе, например, представленного в таблице 12a или 15, и/или одну или несколько (например, все три) из области 1, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR1 HC), области 2, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR2 HC) и области 3, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR3 HC) CD19-связывающего домена, описанного в данном документе, например, представленного в таблице 12a или 16. В одном варианте осуществления CD19-связывающий домен содержит одну, две или все из CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC с любыми аминокислотными последовательностями, представленными в таблице 12c, включенной в данный документ посредством ссылки; и одну, две или все из CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC с любыми аминокислотными последовательностями, представленными в таблице 12b.

Для конструирования CAR в соответствии с настоящим изобретением можно применять любой известный в данной области CAR для CD19, например, антигенсвязывающий домен для CD19 из любого известного CAR для CD19. Например, CAR для CD19, LG-740, описан в патенте США № 8399645; патенте США № 7446190; Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102

(2010); Kochenderfer et al., *Blood* 122 (25):4129-39 (2013) и 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD19 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, CAR, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2012/079000; публикации согласно PCT WO2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., *J. Immunother.* 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., *Blood*, 116 (20), 4099-4102 (2010); публикации согласно PCT WO2014/031687; Bejcek, *Cancer Research*, 55, 2346-2351, 1995 или патенте США № 7446190.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR, например, CAR, экспрессируемого клеткой по настоящему изобретению, связывается с ВСМА. ВСМА обнаруживается преимущественно в зрелых В-лимфоцитах. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой scFv-домен мыши, который связывается с ВСМА человека. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой гуманизированное антитело или фрагмент антитела, например, scFv-домен, который связывается с ВСМА человека. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой антитело человека или фрагмент антитела, которые связываются с ВСМА человека. В вариантах осуществления иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2012/0163805 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2016/014565 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2014/122144 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2016/014789 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2014/089335 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2014/140248 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В соответствии с настоящим изобретением можно применять любой известный CAR для ВСМА, например, антигенсвязывающий домен для ВСМА из любого известного из

уровня техники CAR для BMCA. Например, те, что описаны в данном документе.

Иллюстративные молекулы CAR

В одном аспекте CAR, например, CAR, экспрессируемый клеткой по настоящему изобретению, предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен, который связывается с В-клеточным антигеном, например, описанным в данном документе, таким как CD19 или BCMA.

В одном варианте осуществления CAR предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен для CD19 (например, мышинное, человеческое или гуманизованное антитело или фрагмент антитела, которые специфично связываются с CD19), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен).

Иллюстративные молекулы CAR, описанные в данном документе, представлены в таблице 12е. Молекулы CAR в таблице 12е содержат антигенсвязывающий домен для CD19, например, с аминокислотной последовательностью любого антигенсвязывающего домена для CD19, представленного в таблице 12а.

Таблица 12е. Иллюстративные молекулы CAR для CD19

Антиген	Название	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
CD19	CTL019	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGD RVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPG LVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQ TDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVVSSTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	237
CD19	CAR 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWI	238

		GVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
CD19	CAR 2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSST TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	239
CD19	CAR 3	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKY LNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	240
CD19	CAR 4	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSET	241

		LSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKY LNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
CD19	CAR 5	MALPVTALLLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGK GLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQQQNQLYNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	242
CD19	CAR 6	MALPVTALLLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGK GLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR	243

		KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	
CD19	CAR 7	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	244
CD19	CAR 8	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYSQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	245
CD19	CAR 9	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS	246

		GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGK GLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	
CD19	CAR 10	MALPVTALLLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGK GLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	247
CD19	CAR 11	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK	248

		KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	
CD19	CAR 12	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTVSST TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	249

В одном аспекте CAR, например, CAR, экспрессируемый клеткой по настоящему изобретению, предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен, который связывается с BCMA, например, содержит антигенсвязывающий домен BCMA (например, мышинное, человеческое или гуманизированное антитело или фрагмент антитела, которые специфично связываются с BCMA, например, BCMA человека), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен).

Иллюстративные молекулы CAR для молекулы CAR, описанного в данном документе, представлены в таблице 1 WO2016/014565, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Трансмембранные домены

Что касается трансмембранного домена, в различных вариантах осуществления CAR можно разработать так, чтобы он содержал трансмембранный домен, присоединенный к внеклеточному домену CAR. Трансмембранный домен может содержать одну или несколько дополнительных аминокислот, прилегающих к трансмембранной области, например, одну или несколько аминокислот, относящихся к внеклеточной области белка, из которого получен трансмембранный домен (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 15 аминокислот внеклеточной области), и/или одну или несколько дополнительных

аминокислот, относящихся к внутриклеточной области белка, из которого получен трансмембранный домен (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 15 аминокислот внутриклеточной области). В одном аспекте трансмембранный домен представляет собой домен, ассоциированный с одним из остальных доменов CAR, например, в одном варианте осуществления трансмембранный домен может быть получен из того же белка, из которого получен сигнальный домен, костимулирующий домен или шарнирный домен. В другом аспекте трансмембранный домен не получен из того же белка, из которого получен какой-либо другой домен CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен можно выбрать или модифицировать с помощью аминокислотной замены, чтобы избежать связывания таких доменов с трансмембранными доменами тех же или других поверхностных белков мембран, например, чтобы свести к минимуму взаимодействия с другими компонентами рецепторного комплекса. В одном аспекте трансмембранный домен способен к гомодимеризации с другим CAR на клеточной поверхности клетки, экспрессирующей CAR. В другом аспекте аминокислотную последовательность трансмембранного домена можно модифицировать или подвергнуть замене таким образом, чтобы свести к минимуму взаимодействия со связывающими доменами нативного партнера по связыванию, присутствующего в той же самой клетке, экспрессирующей CAR.

Трансмембранный домен может быть получен из природного либо из рекомбинантного источника. Если источник является природным, то домен может быть получен из любого мембраносвязанного или трансмембранного белка. В одном аспекте трансмембранный домен способен передавать сигнал внутриклеточному(внутриклеточным) домену(доменам) всякий раз, когда CAR связался с мишенью. Трансмембранный домен, особенно применимый в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере трансмембранную(трансмембранные) область(области), например, альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD27, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен может включать по меньшей мере трансмембранную(трансмембранные) область(области), например, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R- α , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, NKG2C.

В некоторых случаях трансмембранный домен может быть присоединен к внеклеточной области CAR, например, антигенсвязывающему домену CAR, посредством шарнирной области, например, шарнирной области из белка человека. Например, в одном

варианте осуществления шарнирная область может представлять собой шарнирную область Ig (иммуноглобулина) человека (например, шарнирную область IgG4, шарнирную область IgD), линкер GS (например, линкер GS, описанный в данном документе), шарнирную область KIR2DS2 или шарнирную область CD8a. В одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер содержит (например, состоит из нее) аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 250. В одном аспекте трансмембранный домен содержит (например, состоит из) трансмембранный домен под SEQ ID NO: 251.

В определенных вариантах осуществления кодируемый трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность трансмембранного домена CD8, содержащую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 251 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 251. В одном варианте осуществления кодируемый трансмембранный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 251.

В других вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, содержит нуклеотидную последовательность трансмембранного домена CD8, например, содержит последовательность под SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 289, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В определенных вариантах осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен соединен с трансмембранным доменом с помощью шарнирной области. В одном варианте осуществления кодируемая шарнирная область содержит аминокислотную последовательность шарнирной области CD8, например, SEQ ID NO: 250; или аминокислотную последовательность шарнирной области IgG4, например, SEQ ID NO: 253, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 250 или SEQ ID NO: 253. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая шарнирную область, предусматривает последовательность под SEQ ID NO: 254 или SEQ ID NO: 255, соответствующую шарнирной области CD8 или шарнирной области IgG4 соответственно, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 254 или 255.

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область IgG4. Например, в одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область с аминокислотной последовательностью ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVQLHQLDNLGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO: 253). В некоторых вариантах осуществления шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область, кодируемую нуклеотидной последовательностью GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGA

CCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACC
 CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAG
 GAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA
 CTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCA
 GCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC
 CCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC
 CTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAG
 CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC
 TGTCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO: 255).

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область IgD. Например, в одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область с аминокислотной последовательностью RWPESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERET
 KTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGG
 VEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPV
 KLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTT
 FWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSyvTDH (SEQ ID NO: 256).

В некоторых вариантах осуществления шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область, кодируемую нуклеотидной последовательностью
 AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCA
 GGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTG
 GCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGA
 GGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATAACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCT
 TGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTTCG
 TCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAGGTAC
 CCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGC
 CAGCACTCAAGACTCACCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACA
 TGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCA
 GCCGCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCA
 GAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTG
 CTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCG
 GCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCC
 AGCACCACTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAG
 CAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
 (SEQ ID NO: 257).

В одном аспекте трансмембранный домен может быть рекомбинантным, и в этом случае он будет содержать главным образом гидрофобные остатки, такие как лейцин и

валин. В одном аспекте на каждом конце рекомбинантного трансмембранного домена может находиться триплет из фенилаланина, триптофана и валина.

Короткий олиго- или полипептидный линкер длиной от 2 до 10 аминокислот необязательно может образовывать связь между трансмембранным доменом и цитоплазматической областью CAR. Глицин-сериновый дублет является особенно подходящим линкером. Например, в одном аспекте линкер содержит аминокислотную последовательность GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 258). В некоторых вариантах осуществления линкер кодируется нуклеотидной последовательностью GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC (SEQ ID NO: 259).

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область KIR2DS2.

Сигнальные домены

В вариантах осуществления настоящего изобретения представлен внутриклеточный сигнальный домен, такой как домен, который может содержать, например, один или несколько из первичного сигнального домена и/или костимулирующего сигнального домена. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность, кодирующую первичный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен.

Внутриклеточные сигнальные последовательности в цитоплазматической части CAR по настоящему изобретению могут быть связаны друг с другом в случайном или установленном порядке. Короткий олиго- или полипептидный линкер, например, длиной от 2 до 10 аминокислот (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот) необязательно может образовывать связь между внутриклеточными сигнальными последовательностями. В одном варианте осуществления в качестве подходящего линкера может применяться глицин-сериновый дублет. В одном варианте осуществления в качестве подходящего линкера может применяться одна аминокислота, например, аланин, глицин.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен разработан таким образом, что он содержит два или более, например, 2, 3, 4, 5 или больше, костимулирующих сигнальных доменов. В одном варианте осуществления два или более, например, 2, 3, 4, 5, или больше, костимулирующих сигнальных доменов разделены линкерной молекулой, например, линкерной молекулой, описанной в данном документе. В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит два костимулирующих сигнальных домена. В некоторых вариантах осуществления линкерная молекула представляет собой глициновый остаток. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой аланиновый остаток.

Первичные сигнальные домены

Первичный сигнальный домен регулирует первичную активацию комплекса TCR

либо стимулирующим образом, либо ингибирующим образом. Первичные внутриклеточные сигнальные домены, которые действуют стимулирующим образом, могут содержать сигнальные мотивы, известные как иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы или ITAM.

Примеры первичных внутриклеточных сигнальных доменов, содержащих ITAM, которые являются особенно применимыми в настоящем изобретении, включают домены CD3-дзета, общей гамма-цепи FcR (FCER1G), Fc-гамма RIIa, FcR-бета (Fc-эпсилон R1b), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и DAP12. В одном варианте осуществления CAR по настоящему изобретению содержит внутриклеточный сигнальный домен, например, первичный сигнальный домен CD3-дзета.

В одном варианте осуществления кодируемый первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен CD3-дзета. Кодируемый первичный сигнальный домен CD3 дзета может содержать аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261. В некоторых вариантах осуществления кодируемый первичный сигнальный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая первичный сигнальный домен, предусматривает последовательность под SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 291 или SEQ ID NO: 263 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

Костимулирующие сигнальные домены

В некоторых вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий сигнальный домен. Например, внутриклеточный сигнальный домен может содержать первичный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из одного или нескольких из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, лимфоцитарного функционально-ассоциированного антигена 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфично связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 или NKG2D.

В определенных вариантах осуществления кодируемый костимулирующий

сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265. В одном варианте осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая костимулирующий сигнальный домен, содержит последовательность под SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 290 или SEQ ID NO: 267 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В других вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265 и последовательность под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261, где последовательности, образующие внутриклеточный сигнальный домен, экспрессируются в одной и той же рамке считывания и в виде одной полипептидной цепи.

В определенных вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен, содержит последовательность под SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 290 или SEQ ID NO: 267 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей, и последовательность под SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 291 или SEQ ID NO: 263 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты дополнительно кодирует лидерную последовательность. В одном варианте осуществления лидерная последовательность предусматривает последовательность под SEQ ID NO: 268.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен разработан таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD28. В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен разработан таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен 4-1BB. В одном аспекте сигнальный домен 4-1BB представляет собой сигнальный домен под SEQ ID NO: 264. В одном аспекте сигнальный домен CD3-дзета представляет собой сигнальный домен под SEQ ID NO: 260.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен разработан таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD27. В одном аспекте сигнальный домен CD27 содержит аминокислотную последовательность QRRKYRSNKGESPVPEAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO: 265). В одном аспекте сигнальный домен CD27 кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты

Caacgaaggaaatatagatcaacaaggagaaagtctgtggagcctgcagagcctgtcgttacagctgccccagggaggaggagggcagaccatccccatccaggaggattaccgaaaaccggagcctgcctgctcccc (SEQ ID NO: 267).

Векторы

В другом аспекте настоящее изобретение относится к вектору, содержащему последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, описанный в данном

документе. В одном варианте осуществления вектор выбран из ДНК-вектора, РНК-вектора, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора или ретровирусного вектора. В одном варианте осуществления вектор представляет собой лентивирусный вектор. Такие векторы или их части могут, помимо прочего, применяться для создания нуклеиновых кислот, представляющих собой матрицы, описанные в данном документе, для применения с системами CRISPR, описанными в данном документе. Альтернативно векторы могут применяться для доставки нуклеиновой кислоты непосредственно в клетку, например, иммунную эффекторную клетку, например, Т-клетку, например, алогенную Т-клетку, независимо от системы CRISPR.

В настоящем изобретении также предусмотрены векторы, в которые вставлена ДНК по настоящему изобретению. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются подходящими инструментами для достижения долгосрочного переноса генов, поскольку они обеспечивают долгосрочную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом по сравнению с векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы лейкоза мышей, заключающимся в том, что ими можно трансдуцировать непролиферирующие клетки, такие как гепатоциты. Они также обладают дополнительным преимуществом низкой иммуногенности. Ретровирусный вектор также может представлять собой, например, гамма-ретровирусный вектор. Гамма-ретровирусный вектор может содержать, например, промотор, сигнал упаковки (ψ), сайт связывания праймера (PBS), один или несколько (например, два) длинных концевых повторов (LTR) и трансген, представляющий интерес, например, ген, кодирующий CAR. В гамма-ретровирусном векторе могут отсутствовать структурные гены вирусов, такие как gag, pol и env. Иллюстративные гамма-ретровирусные векторы включают вирус лейкоза мышей (MLV), вирус некроза селезенки (SFFV) и вирус миелопролиферативной саркомы (MPSV), а также векторы, полученные из них. Другие гамма-ретровирусные векторы описаны, например, в Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" *Viruses*. 2011 Jun; 3(6): 677-713.

В другом варианте осуществления вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую необходимый CAR по настоящему изобретению, представляет собой аденовирусный вектор (A5/35). В другом варианте осуществления экспрессии нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, можно достичь с помощью транспозонов, таких как "Спящая красавица", CRISPR, CAS9 и нуклеазы с "цинковыми пальцами". См. ниже June et al. 2009 *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716, включенную в данный документ посредством ссылки.

Нуклеиновую кислоту можно клонировать в векторы множества типов. Например, нуклеиновую кислоту можно клонировать в вектор, включающий без ограничения плазмиду, фагмиду, производное фага, вирус животных и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают экспрессионные векторы, репликационные векторы, векторы для образования зондов и векторы для секвенирования.

В данном документе раскрыты способы получения РНК, транскрибированной *in vitro*, кодирующей CAR. Настоящее изобретение также охватывает РНК-конструкцию, кодирующую CAR, которую можно вводить путем прямой трансфекции в клетку. Способ получения mRNA для применения в трансфекции может предусматривать транскрипцию *in vitro* (IVT) матрицы с использованием специально разработанных праймеров с последующим добавлением поли(А) с получением конструкции, содержащей 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности ("UTR"), 5'-кэп и/или участок внутренней посадки рибосомы (IRES), нуклеиновую кислоту, которая должна экспрессироваться, и поли(А)-хвост, обычно длиной 50-2000 оснований (SEQ ID NO: 269). С помощью РНК, полученной таким образом, можно эффективно трансфицировать различные типы клеток. В одном аспекте матрица содержит последовательности для CAR.

Невирусные способы доставки

В некоторых аспектах можно применять невирусные способы для доставки нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, описанный в данном документе, в клетку, или ткань, или организм субъекта.

В некоторых вариантах осуществления невирусный способ включает применение транспозона (также называемого мобильным генетическим элементом). В некоторых вариантах осуществления транспозон представляет собой фрагмент ДНК, который может самостоятельно вставляться в определенное местоположение в геноме, например, фрагмент ДНК, который способен к саморепликации и вставке своей копии в геном, или фрагмент ДНК, который с помощью сплайсинга может быть вырезан из более длинной нуклеиновой кислоты и вставлен в другое место в геноме. Например, транспозон содержит последовательность ДНК, состоящую из инвертированных повторов, фланкирующих гены для транспозиции.

В некоторых вариантах осуществления клетки, например, Т- или НК-клетки, которые экспрессируют CAR, описанный в данном документе, получают с помощью комбинации вставки гена с помощью SBTS и генетического редактирования с помощью нуклеазы (например, нуклеаз с "цинковыми пальцами" (ZFN), эффекторных нуклеаз, подобных активаторам транскрипции (TALEN), системы CRISPR/Cas или сконструированных мегануклеаз, представляющих собой реконструированные хоминг-эндонуклеазы).

В некоторых вариантах осуществления клетки по настоящему изобретению, например, Т- или НК-клетки, например, алогенные Т-клетки, например, описанные в данном документе (например, которые экспрессируют CAR, описанный в данном документе), получают посредством приведения клеток в контакт с (а) композицией, содержащей одну или несколько молекул gRNA, например, описанных в данном документе, и одну или несколько молекул Cas, например, молекулу Cas9, например, описанную в данном документе, и (b) нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность, кодирующую CAR, например, описанный в данном документе (такой как молекула нуклеиновой кислоты, представляющая собой матрицу, описанная в данном

документе). Не ограничиваясь какой-либо теорией, указанная композиция (a) выше будет индуцировать разрыв в или возле геномной ДНК, на которую нацеливается нацеливающий домен молекулы(молекул) gRNA, и нуклеиновая кислота (b) будет включаться, например, частично или полностью, в геном в месте указанного разрыва или возле него, так, чтобы при интеграции, экспрессировалась молекула кодируемого CAR. В вариантах осуществления экспрессия CAR будет контролироваться промоторами или другими регуляторными элементами, эндогенными в отношении генома (например, контролируемая промотором экспрессия из гена, в который была вставлена нуклеиновая кислота (b)). В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота (b) дополнительно содержит промотор и/или другие регуляторные элементы, например, описанные в данном документе, например, промотор EF1-альфа, функционально связанный с последовательностью, кодирующей CAR, так, чтобы при интеграции, экспрессия CAR контролировалась этим промотором и/или другими регуляторными элементами. Дополнительные признаки настоящего изобретения относятся к применению систем CRISPR/Cas9, например, описанных в данном документе, к прямому включению последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, например, описанный в данном документе, описаны в другом месте в данной заявке, например, в разделе, относящемся к вставке гена и гомологичной рекомбинации. В вариантах осуществления композиция a) выше представляет собой композицию, содержащую RNP, содержащие одну или несколько молекул gRNA. В вариантах осуществления RNP, содержащие gRNA, нацеливающиеся на уникальные последовательности-мишени, вводят в клетку одновременно, например, в виде смеси RNP, содержащих одну или несколько gRNA. В вариантах осуществления RNP, содержащие gRNA, нацеливающиеся на уникальные последовательности-мишени, вводят в клетку последовательно.

В некоторых вариантах осуществления применение невирусного способа доставки делает возможным перепрограммирование клеток, например, Т- или НК-клеток, и прямую инфузию клеток в организм субъекта. Преимущества невирусных векторов включают без ограничения простоту и относительно низкую стоимость получения достаточных количеств, необходимых для удовлетворения требованиям популяции пациентов, стабильности при хранении и отсутствия иммуногенности.

Промоторы

В одном варианте осуществления вектор дополнительно содержит промотор. В некоторых вариантах осуществления промотор выбран из промотора EF-1, промотора гена IE CMV, промотора EF-1 α , промотора убиквитина С или промотора фосфолицераткиназы (PGK). В одном варианте осуществления промотор представляет собой промотор EF-1. В одном варианте осуществления промотор EF-1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 270.

Клетки-хозяева для экспрессии CAR

Как указано выше, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к клетке, например, иммунной эффекторной клетке (например, популяции клеток, например,

популяции иммунных эффекторных клеток), содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, молекулу полипептида CAR или вектор, описанные в данном документе.

В определенных аспектах настоящего изобретения иммунные эффекторные клетки, например, Т-клетки, можно получить из единицы крови, собранной у субъекта, с применением любого количества методик, известных специалисту в данной области техники, таких как разделение с помощью Ficoll™. В одном предпочтительном аспекте клетки из циркулирующей крови индивидуума получают путем афереза. Продукт афереза обычно содержит лимфоциты, в том числе Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие ядросодержащие лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. В одном аспекте клетки, собранные путем афереза, можно промыть, чтобы удалить фракцию плазмы крови и необязательно поместить клетки в соответствующий буфер или среду для последующих стадий обработки. В одном варианте осуществления клетки промывают фосфатно-солевым буферным раствором (PBS). В альтернативном варианте осуществления в промывочном растворе отсутствует кальций и может отсутствовать магний или могут отсутствовать многие, если не все, двухвалентные катионы.

Начальные стадии активации в отсутствие кальция могут приводить к усиленной активации. Как будет очевидно для специалистов средней квалификации в данной области, стадию промывания можно осуществлять с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, как, например, с применением полуавтоматической "проточной" центрифуги (например, устройства для обработки клеток Cobe 2991, CytoMate от Baxter или Cell Saver 5 от Haemonetics) в соответствии с инструкциями производителя. После промывки клетки можно ресуспендировать в различных биосовместимых буферах, таких как, например, PBS, не содержащий Ca и не содержащий Mg, PlasmaLyte A или другой солевой раствор с буфером или без него. Альтернативно нежелательные компоненты из образца, полученного путем афереза, можно удалить, и клетки можно непосредственно ресуспендировать в культуральной среде.

Признано, что в способах применения можно использовать условия для культуральных сред, включающих человеческую сыворотку крови АВ с концентрацией 5% или меньше, например, 2%, и использовать известные условия и составы культуральных сред, например, описанные в Smith *et al.*, "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement", *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31.

В одном аспекте Т-клетки выделяют из лимфоцитов периферической крови путем лизиса эритроцитов и истощения популяции моноцитов, например, посредством центрифугирования в градиенте PERCOLL™ или посредством противоточного элютриационного центрифугирования.

Способы, описанные в данном документе, могут включать, например, отбор конкретной субпопуляции иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, которая представляет собой популяцию клеток, истощенную по регуляторным Т-клеткам с истощением по CD25+ клеткам, с помощью, например, методики отрицательного отбора,

например, описанной в данном документе. Популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, предпочтительно содержит менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% CD25+ клеток.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью антитела к CD25 или его фрагмента или CD25-связывающего лиганда IL-2. В одном варианте осуществления антитело к CD25 или его фрагмент или CD25-связывающий лиганд конъюгированы с субстратом, например, микрогранулой, или иным образом нанесены на субстрат, например, микрогранулу. В одном варианте осуществления антитело к CD25 или его фрагмент конъюгированы с субстратом, описанным в данном документе.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью реагента для истощения по CD25 от Miltenyi™. В одном варианте осуществления соотношение клеток и реагента для истощения по CD25 составляет 1×10^7 клеток на 20 мкл, или 1×10^7 клеток на 15 мкл, или 1×10^7 клеток на 10 мкл, или 1×10^7 клеток на 5 мкл, или 1×10^7 клеток на 2,5 мкл, или 1×10^7 клеток на 1,25 мкл. В одном варианте осуществления, например, для истощения регуляторных Т-клеток, например, CD25+, используют более 500 миллионов клеток/мл. В дополнительном аспекте используют концентрацию клеток, составляющую 600, 700, 800 или 900 миллионов клеток/мл.

В одном варианте осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, содержит приблизительно 6×10^9 CD25+ Т-клеток. В других аспектах популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, содержит от приблизительно 1×10^9 до 1×10^{10} CD25+ Т-клеток с включением любого целочисленного значения в данном промежутке. В одном варианте осуществления полученная популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, содержит 2×10^9 регуляторных Т-клеток, например, CD25+ клеток, или меньше (например, 1×10^9 , 5×10^8 , 1×10^8 , 5×10^7 , 1×10^7 или меньше CD25+ клеток).

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ клетки, удаляют из популяции с помощью системы CliniMACS с набором трубок для истощения, таким как, например, трубки 162-01. В одном варианте осуществления система CliniMACS работает с установленными параметрами истощения, например, такими как DEPLETION2.1.

Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, полагают, что посредством снижения уровня отрицательных регуляторов иммунных клеток (например, уменьшения количества нежелательных иммунных клеток, например, T_{REG}-клеток) у субъекта до афереза или в ходе изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, можно снизить риск рецидива у субъекта. Например, способы истощения популяции T_{REG}-клеток известны из уровня техники. Способы уменьшения количества T_{REG}-клеток включают без ограничения применение циклофосфамида, антитела к GITR (антитела к GITR, описанного в данном документе), реагента для истощения по CD25 и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления способы изготовления включают снижение

количества (например, истощение популяции) T_{REG}-клеток до изготовления клетки, экспрессирующей CAR. Например, способы изготовления предусматривают приведение образца, например, образца, полученного путем афереза, в контакт с антителом к GITR и/или антителом к CD25 (или его фрагментом или CD25-связывающим лигандом), например, для истощения T_{REG}-клеток до изготовления продукта на основе клетки (например, Т-клетки, NK-клетки), экспрессирующей CAR.

В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью одного или нескольких средств терапии, которые обеспечивают снижение количества T_{REG}-клеток, перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления способы уменьшения количества T_{REG}-клеток включают без ограничения введение субъекту одного или нескольких из циклофосфида, антитела к GITR, реагента для истощения по CD25 или их комбинации. Введение одного или нескольких из циклофосфида, антитела к GITR, реагента для истощения по CD25 или их комбинации может происходить до, во время или после инфузии продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR.

В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью циклофосфида перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью антитела к GITR перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR.

В одном варианте осуществления популяция клеток, подлежащая удалению, не представляет собой ни регуляторные Т-клетки, ни опухолевые клетки, а представляет собой клетки, которые в иных отношениях отрицательно влияют на размножение и/или функцию CAR-Т-клеток, например, клетки, экспрессирующие CD14, CD11b, CD33, CD15 или другие маркеры, экспрессируемые потенциально иммуносупрессорными клетками. В одном варианте осуществления предполагается, что такие клетки удаляют параллельно с регуляторными Т-клетками и/или опухолевыми клетками, или после указанного истощения, или в другом порядке.

Способы, описанные в данном документе, могут включать более одной стадии отбора, например, более одной стадии истощения. Обогащение популяции Т-клеток путем отрицательного отбора можно осуществлять, например, с помощью комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для клеток, подвергаемых отрицательному отбору. Один из способов представляет собой сортировку и/или отбор клеток с помощью отрицательной магнитной иммуноадгезии или проточной цитометрии, в которых используется коктейль моноклональных антител, направленных на маркеры

клеточной поверхности, присутствующие на клетках, подвергаемых отрицательному отбору. Например, для обогащения CD4⁺ клетками путем отрицательного отбора смесь моноклональных антител может содержать антитела к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8.

Способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать удаление из популяции клеток, экспрессирующих опухолевый антиген, например, опухолевый антиген, который не включает CD25, например, CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 или CD11b, за счет чего обеспечивается получение популяции клеток, истощенной по регуляторным Т-клеткам, например, истощенной по CD25⁺ клеткам и истощенной по клеткам с опухолевым антигеном, которые подходят для экспрессии CAR, например, CAR, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие опухолевый антиген, удаляют одновременно с регуляторными Т-клетками, например, CD25⁺ клетками. Например, антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть присоединены к одному и тому же субстрату, например, микрогрануле, который можно использовать для удаления клеток, или антитело к CD25 или его фрагмент или антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть присоединены к отдельным микрогранулам, смесь которых можно использовать для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например, CD25⁺ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих опухолевый антиген, является последовательным и может происходить, например, в любом порядке.

Также представлены способы, которые включают удаление из популяции клеток, экспрессирующих ингибитор контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в данном документе, например, одного или нескольких из PD1⁺ клеток, LAG3⁺ клеток и TIM3⁺ клеток, за счет чего получают популяцию, истощенную по регуляторным Т-клеткам, например, истощенную по CD25⁺ клеткам и истощенную по клеткам с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, например, истощенную по PD1⁺, LAG3⁺ и/или TIM3⁺ клеткам. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA и LAIR1. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие ингибитор контрольных точек иммунного ответа, удаляют одновременно с регуляторными Т-клетками, например, CD25⁺ клетками. Например, антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольных точек иммунного ответа или его фрагмент могут быть присоединены к одной и той же микрогрануле, которую можно использовать для удаления клеток, или антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольных точек иммунного ответа или его фрагмент могут быть присоединены к отдельным микрогранулам, смесь которых можно использовать для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например, CD25⁺ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих ингибитор контрольных

точек иммунного ответа, является последовательным и может происходить, например, в любом порядке.

Способы, описанные в данном документе, могут включать стадию положительного отбора. Например, Т-клетки можно выделять путем инкубирования с микрогранулами, конъюгированными с антителом к CD3/антителом к CD28 (например, 3×28), такими как DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 Т, в течение периода времени, достаточного для положительного отбора требуемых Т-клеток. В одном варианте осуществления период времени составляет приблизительно 30 минут. В дополнительном варианте осуществления период времени находится в диапазоне от 30 минут до 36 часов или большее и включает все целочисленные значения в данном промежутке. В дополнительном варианте осуществления период времени составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 часов. В еще одном варианте осуществления период времени составляет от 10 до 24 часов, например, 24 часа. Более длительное время инкубирования можно использовать для выделения Т-клеток в любой ситуации, при которой Т-клеток немного по сравнению с другими типами клеток, как, например, при выделении лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL), из опухолевой ткани или у индивидуумов с ослабленным иммунитетом. Кроме того, при использовании более длительного времени инкубирования может увеличиваться эффективность улавливания CD8⁺ Т-клеток. Таким образом, просто сокращая или удлиняя время, в течение которого Т-клетки имеют возможность связываться с микрогранулами с антителами к CD3/CD28, и/или увеличивая или уменьшая соотношение микрогранул и Т-клеток (как описано дополнительно в данном документе), можно предпочтительно производить положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клеток в начале культивирования или в другие моменты времени в ходе процесса. Кроме того, путем увеличения или уменьшения относительного количества антител к CD3 и/или антител к CD28 на микрогранулах или другой поверхности можно предпочтительно осуществлять положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клеток в начале культивирования или в другие требуемые моменты времени.

В одном варианте осуществления можно выбрать популяцию Т-клеток, которые экспрессируют один или несколько из IFN- γ , TNF α , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, гранзима В и перфорины или других соответствующих молекул, например, других цитокинов. Способы скрининга в отношении клеточной экспрессии можно определить, например, с помощью способов, описанных в публикации согласно РСТ № WO 2013/126712

Для выделения необходимой популяции клеток путем положительного или отрицательного отбора можно изменять концентрацию клеток и поверхность (например, частицы, такие как микрогранулы). В определенных аспектах может быть желательно значительно уменьшить объем, в котором микрогранулы и клетки смешиваются друг с другом (например, увеличить концентрацию клеток), чтобы обеспечить максимальный контакт клеток и микрогранул. Например, в одном аспекте используют концентрацию, составляющую 10 миллиардов клеток/мл, 9 миллиардов/мл, 8 миллиардов/мл, 7 миллиардов/мл, 6 миллиардов/мл или 5 миллиардов/мл. В одном аспекте используют

концентрацию, составляющую 1 миллиард клеток/мл. В еще одном аспекте используют концентрацию клеток, составляющую 75, 80, 85, 90, 95 или 100 миллионов клеток/мл. В дополнительных аспектах можно использовать концентрации, составляющие 125 или 150 миллионов клеток/мл.

Использование высоких концентраций может приводить к увеличению выхода клеток, активации клеток и интенсивности размножения клеток. Кроме того, использование высоких концентраций клеток позволяет более эффективно захватывать клетки, которые могут характеризоваться слабой экспрессией антигенов-мишеней, представляющих интерес, такие как CD28-отрицательные Т-клетки, или клетки из образцов, в которых присутствует много опухолевых клеток (например, лейкозной крови, опухолевой ткани и т. д.). Такие популяции клеток могут иметь терапевтическую ценность, и может потребоваться их получение. Например, использование высокой концентрации клеток позволяет проводить более эффективный отбор CD8⁺ Т-клеток, которые обычно характеризуются более слабой экспрессией CD28.

В связанном аспекте может потребоваться использование более низких концентраций клеток. Благодаря значительному разбавлению смеси Т-клеток и поверхности (например, частиц, таких как микрогранулы) взаимодействие между частицами и клетками сводится к минимуму. При этом отбираются клетки, в высоких количествах экспрессирующие требуемые антигены, которые должны будут связываться с частицами. Например, CD4⁺ Т-клетки экспрессируют CD28 на более высоких уровнях и захватываются в слабых концентрациях более эффективно, чем CD8⁺ Т-клетки. В одном аспекте используемая концентрация клеток составляет 5×10^6 /мл. В других аспектах используемая концентрация может составлять от приблизительно 1×10^5 /мл до 1×10^6 /мл с включением любого целочисленного значения в данном промежутке.

В других аспектах клетки можно инкубировать на ротаторе в течение различных промежутков времени с различными скоростями при 2-10°C либо при комнатной температуре.

Т-клетки для стимуляции также можно замораживать после стадии промывания. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что стадия замораживания и последующего размораживания обеспечивает получение более однородного продукта за счет удаления гранулоцитов и в некоторой степени моноцитов из популяции клеток. После стадии промывания, на которой удаляют плазму крови и тромбоциты, клетки можно суспендировать в замораживающем растворе. Хотя многие замораживающие растворы и параметры для замораживания известны из уровня техники и будут применимыми в данном случае, один способ предусматривает использование PBS, содержащего 20% DMSO и 8% человеческий сывороточный альбумин, или культуральных сред, содержащих 10% декстран 40 в 5% декстрозе, 20% человеческий сывороточный альбумин и 7,5% DMSO или 31,25% PlasmaLyte-A, 31,25% раствор с 5% декстрозой в 0,45% NaCl, 10% декстран 40 в 5% декстрозе, 20% человеческий сывороточный альбумин и 7,5% DMSO, или других подходящих сред для замораживания клеток, содержащих, например, Hespan и PlasmaLyte

А, и затем клетки замораживают до -80°C со скоростью 1° в минуту и хранят в паровой фазе в резервуаре для хранения жидкого азота. Можно применять другие способы контролируемого замораживания, а также неконтролируемого замораживания немедленно при -20°C или в жидком азоте.

В определенных аспектах криоконсервированные клетки размораживают и промывают, как описано в данном документе, и оставляют на один час при комнатной температуре перед активацией с помощью способов по настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения также предусмотрен сбор образцов крови или продукта афереза у субъекта в период времени до того, как могут понадобиться размноженные клетки, описанные в данном документе. Ввиду этого источник клеток, подлежащих размножению, можно собирать в любой необходимый момент времени, и необходимые клетки, такие как Т-клетки, можно выделять и замораживать для последующего применения в терапии с использованием иммунных эффекторных клеток для любых заболеваний или состояний, при которых будет благоприятной терапия с использованием иммунных эффекторных клеток, таких как описанные в данном документе. В одном аспекте образец крови или образец, полученный путем афереза, берут у в целом здорового субъекта. В определенных аспектах образец крови или образец, полученный путем афереза, берут у в целом здорового субъекта, который имеет риск развития заболевания, но у которого заболевание еще не развилось, и клетки, представляющие интерес, выделяют и замораживают для последующего применения. В определенных аспектах Т-клетки можно размножать, замораживать и использовать позднее. В определенных аспектах образцы собирают у пациента вскоре после диагностирования конкретного заболевания, описанного в данном документе, однако до проведения каких-либо видов лечения. В дополнительном аспекте клетки выделяют из образца крови или образца, полученного путем афереза, у субъекта до осуществления какого-либо количества соответствующих способов лечения, в том числе без ограничения лечения такими средствами, как натализумаб, эфализумаб, противовирусные средства, химиотерапия, лучевая терапия, иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолят и FK506, антитела или другие иммунодеструктивные средства, такие как CAMPATH, антитела к CD3, цитоксан, флударабин, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофеноловая кислота, стероиды, FR901228 и облучение.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения Т-клетки получают от пациента непосредственно после лечения, при котором у субъекта остаются функциональные Т-клетки. В этом отношении наблюдалось, что после определенных видов лечения рака, в частности, видов лечения лекарственными средствами, которые повреждают иммунную систему, вскоре после лечения в течение периода, когда пациенты обычно восстанавливаются после лечения, качество полученных Т-клеток может быть оптимальным или улучшенным в отношении их способности размножаться *ex vivo*. Аналогично, после манипуляций *ex vivo* с применением способов, описанных в данном документе, эти клетки могут находиться в состоянии, предпочтительном для улучшенного

приживления и размножения *in vivo*. Таким образом, в контексте настоящего изобретения предусматривается сбор клеток крови, в том числе Т-клеток, дендритных клеток или других клеток гемопоэтической линии дифференцировки, во время этой фазы восстановления. Дополнительно, в определенных аспектах можно использовать режимы мобилизации (например, мобилизации с помощью GM-CSF) и кондиционирования для создания состояния у субъекта, при котором репопуляция, рециркуляция, регенерация и/или размножение определенных типов клеток являются благоприятными, особенно в течение определенного временного окна после терапии. Иллюстративные типы клеток включают Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и другие клетки иммунной системы.

В одном варианте осуществления иммунные эффекторные клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например, молекулу CAR, описанную в данном документе, получают от субъекта, который получал низкую дозу, усиливающую иммунный ответ, ингибитора mTOR. В одном варианте осуществления популяцию иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, подлежащих конструированию для экспрессии CAR, собирают спустя достаточное количество времени или после достаточного введения низкой дозы, усиливающей иммунный ответ, ингибитора mTOR так, чтобы уровень PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, или соотношение PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, и PD1-положительных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, у субъекта или в материале, собранном у субъекта, по меньшей мере временно были повышены.

В других вариантах осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, которые были сконструированы или будут сконструированы для экспрессии CAR, может быть обработана *ex vivo* путем приведения ее в контакт с таким количеством ингибитора mTOR, которое обеспечивает увеличение количества PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, или обеспечивает увеличение соотношения PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, и PD1-положительных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток.

В одном варианте осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом диацилглицеринкиназы (DGK). Клетки с дефицитом DGK включают клетки, которые не экспрессируют DGK в виде РНК или белка или характеризуются пониженной или ингибированной активностью DGK. Клетки с дефицитом DGK можно получить с помощью генетических подходов, например, путем введения средств для РНК-интерференции, например, siRNA, shRNA, miRNA, для снижения или предотвращения экспрессии DGK. Альтернативно клетки с дефицитом DGK можно получить путем обработки ингибиторами DGK, описанными в данном документе.

В одном варианте осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом Ikaros. Клетки с дефицитом Ikaros включают клетки, которые не экспрессируют Ikaros в виде РНК или белка или характеризуются пониженной или ингибированной активностью Ikaros; клетки с дефицитом Ikaros можно получить с помощью генетических подходов, например, путем введения средств для РНК-интерференции, например, siRNA,

shRNA, miRNA, для снижения или предотвращения экспрессии Ikaros. Альтернативно клетки с дефицитом Ikaros можно получить путем обработки ингибиторами Ikaros, например, леналидомидом.

В вариантах осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом DGK и дефицитом Ikaros, например, не экспрессируют DGK и Ikaros или характеризуются сниженной или ингибированной активностью DGK и Ikaros. Такие клетки с дефицитом DGK и Ikaros можно получить любым из способов, описанных в данном документе.

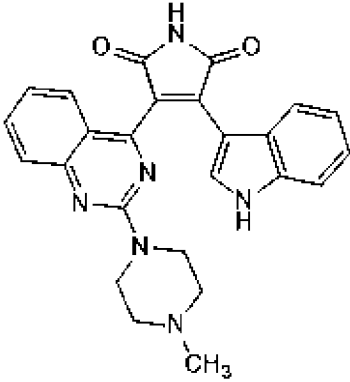
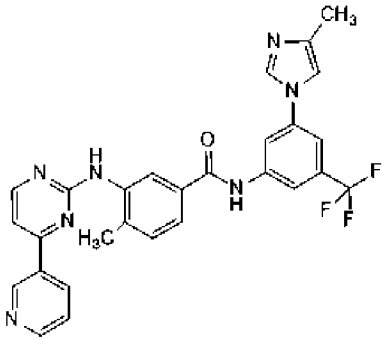
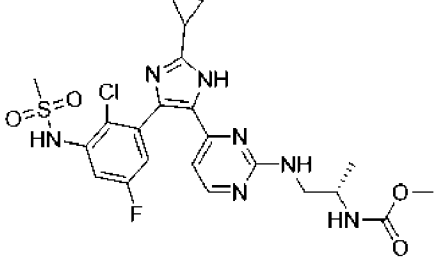
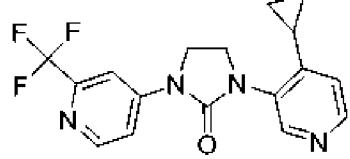
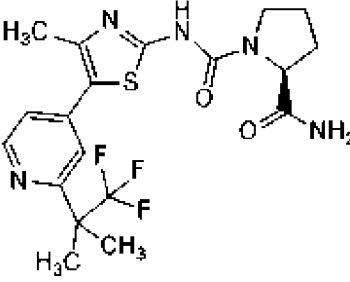
В одном варианте осуществления NK-клетки получают от субъекта. В другом варианте осуществления NK-клетки представляют собой линию NK-клеток, например, линию клеток NK-92 (Conkwest).

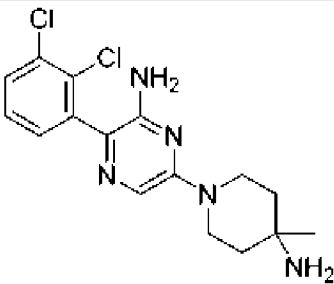
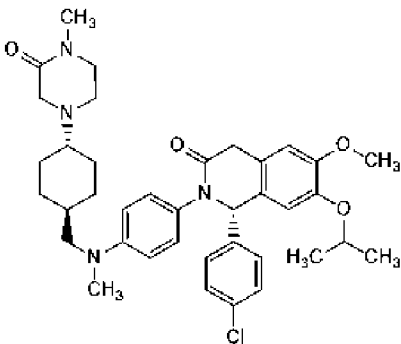
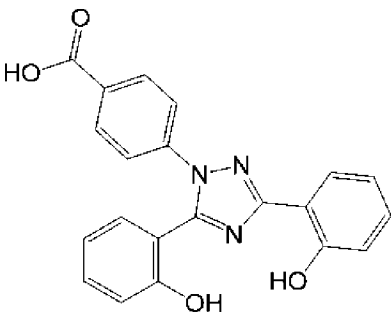
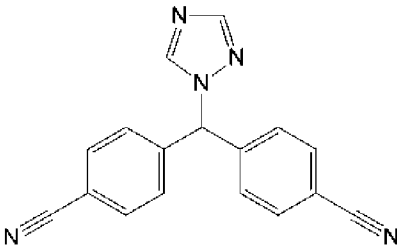
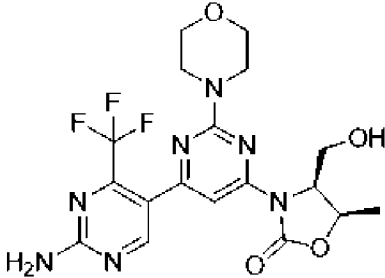
В некоторых аспектах клетки по настоящему изобретению (например, иммунные эффекторные клетки по настоящему изобретению, например, клетки, экспрессирующие CAR, по настоящему изобретению) представляют собой индуцированные плюрипотентные стволовые клетки ("iPSC") или эмбриональные стволовые клетки (ESC) или представляют собой Т-клетки, полученные из (например, дифференцированные из) указанных iPSC и/или ESC. iPSC могут быть получены, например, с помощью способов, известных из уровня техники, из Т-лимфоцитов периферической крови, например, Т-лимфоцитов периферической крови, выделенных у здорового добровольца. Также такие клетки могут быть дифференцированы в Т-клетки с помощью способов, известных из уровня техники. См., например, Themeli M. et al., *Nat. Biotechnol.*, 31, pp. 928-933 (2013); doi:10.1038/nbt.2678; WO2014/165707, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

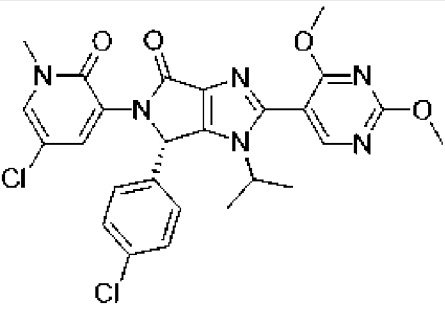
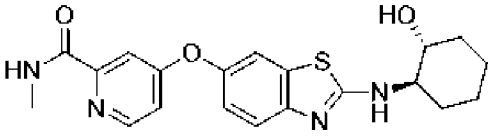
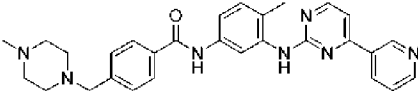
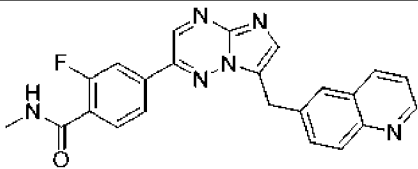
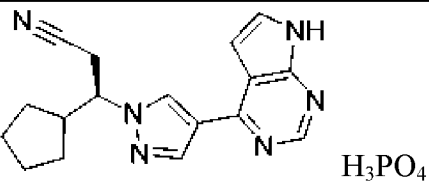
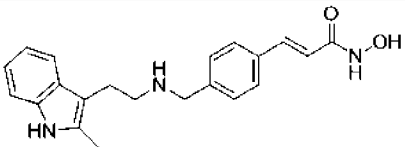
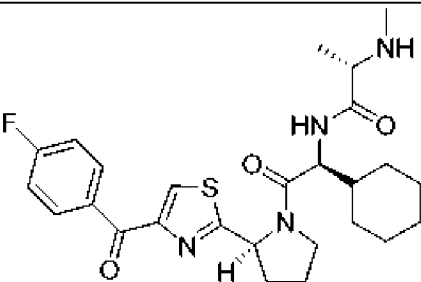
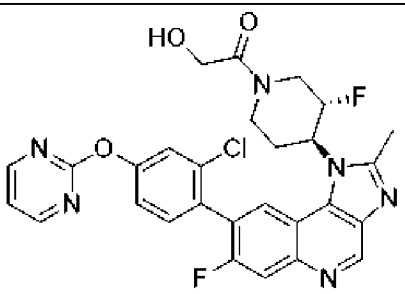
В другом варианте осуществления соединения формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими из терапевтических средств, перечисленных в таблице 13, или перечисленных в патенте и заявках на патент, процитированных в таблице 13, для лечения рака. Каждая публикация, перечисленная в таблице 13, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая все структурные формулы в ней.

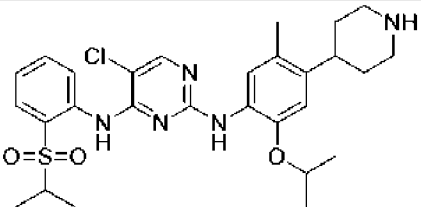
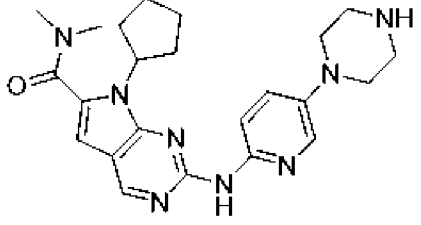
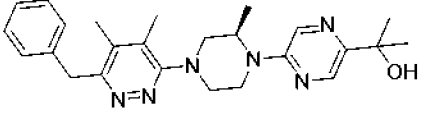
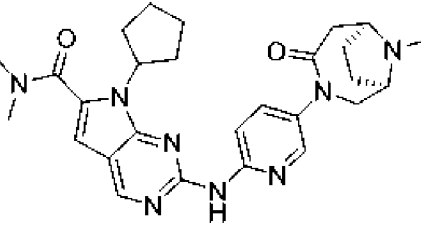
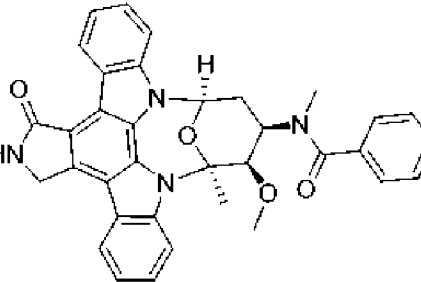
Таблица 13.

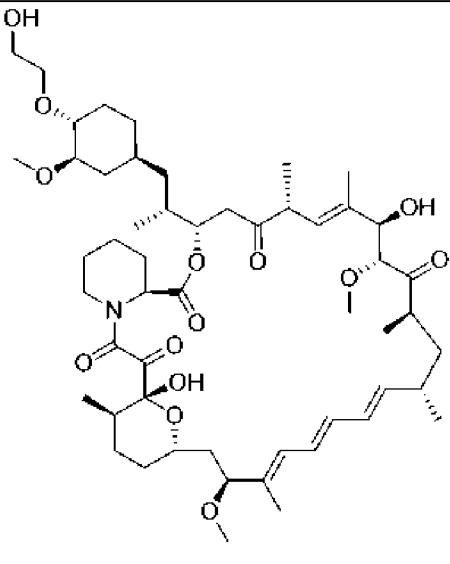
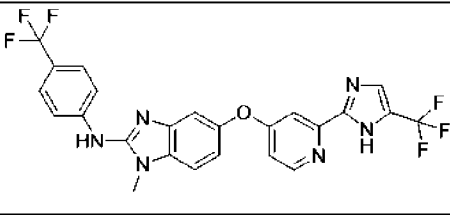
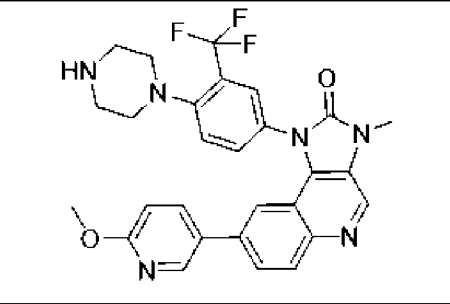
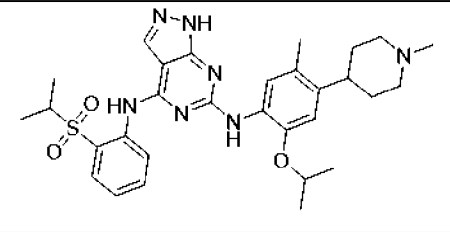
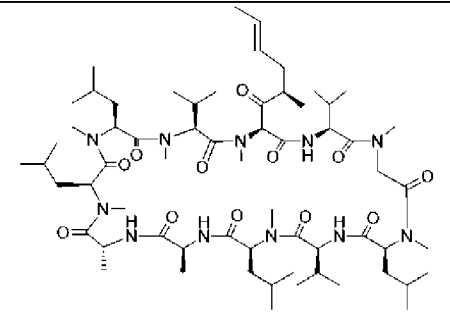
№ второго средства	Непатентованное наименование Торговое наименование	Структура соединения	Патенты/публикации заявок на патент
---------------------------	---	-----------------------------	--

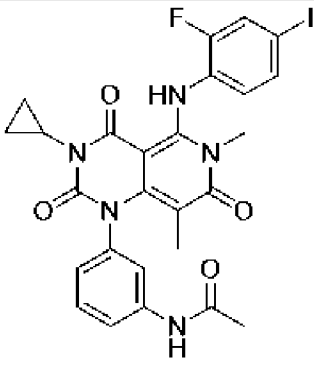
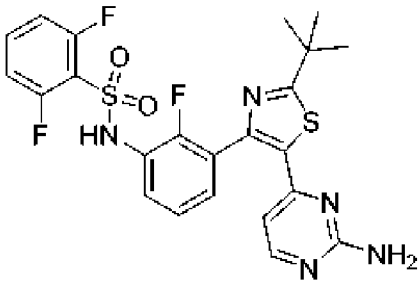
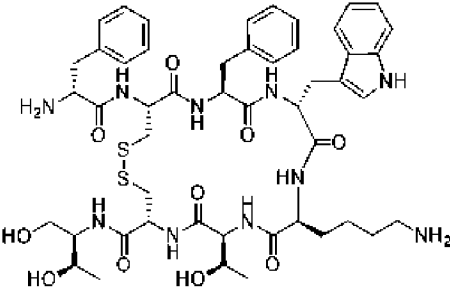
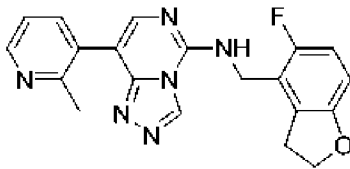
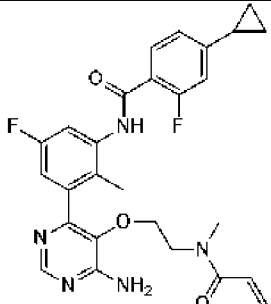
A1	Сотрастаурин		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Моногидрат нилотиниба-HCl TASIGNA®	 HCl • H ₂ O	WO 2004/005281 US 7169791
A3			WO2011/023773
A4			WO2012/149413
A6			WO 2010/029082

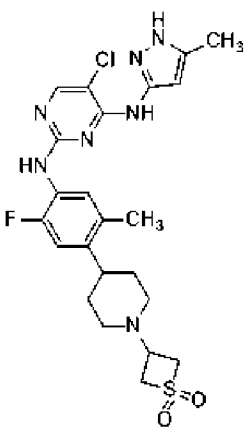
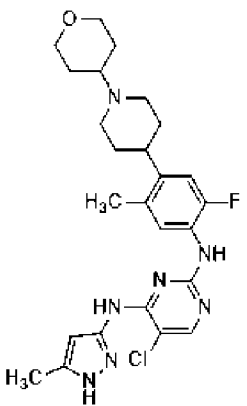
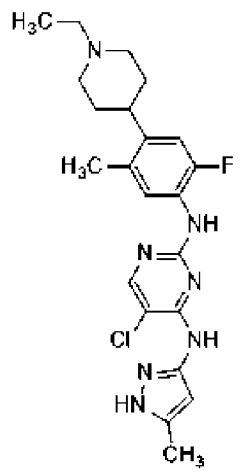
A7			WO2015/107493
A8			WO2015/107495
A9			WO 2011/076786
A10	Дефазирокс EXJADE®		WO 1997/049395
A11	Летрозол FEMARA®		US 4978672
A12			WO 2013/124826 US 2013/0225574

A13			WO 2013/111105
A14			WO2007/121484
A15	Мезилат иматиниба GLEEVEC®	 Мезилат	WO 1999/003854
A16	Капматиниб	 Дигидрохлоридная соль	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A17	Фосфат руксолитиниба JAKAFI®	 H ₃ PO ₄	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257; WO 2014/018632
A18	Панобиностат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8552003
A21			WO2015/022662

A22	Церитиниб ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8039479
A23	Рибоциклиб KISQALI®		US 8415355 US 8685980
A24			WO 2010/007120
A26			WO 2011/101409
A27		Моноклональное антитело человека к HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551
A28		Конъюгат антитела и лекарственного средства (ADC)	WO 2014/160160
A29		Моноклональное антитело или Fab, направленные против M-CSF	WO 2004/045532
A30	Мидостаурин		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

A31	Эверолимус AFINITOR®		WO 1994/009010 WO 2014/085318
A32			WO 2007/030377 US 7482367
A34			WO 2006/122806
A35			WO 2008/073687 US 8372858
A36	Валсподар AMDRAY™		EP 296122

A46	Траметиниб		WO2005/121142 US 7378423
A47	Дабрафениб		WO 2009/137391 US 7994185
A49	Октреотид		US 4395403 EP 0029579
A50			WO 2016/103155 US 9580437 EP 3237418
A51			US 9512084 WO/2015/079417

A52			WO 2010/002655 US 8519129
A53			WO 2010/002655 US 8519129
A54			WO 2010/002655

Антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления антагонист эстрогенового рецептора (ER) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления антагонист эстрогенового рецептора представляет собой селективное средство разрушения эстрогенового рецептора (SERD). SERD представляют собой антагонисты эстрогенового рецептора, которые связываются с рецептором и приводят к, например, разрушению или супрессии функции рецептора (Boer K. et al., (2017)

Therapeutic Advances in Medical Oncology 9(7): 465-479). ER представляет собой активируемый гормонами фактор транскрипции, важный, например, для роста, развития и физиологии репродуктивной системы человека. ER активируется, например, гормоном эстрогеном (17-бета-эстрадиолом). Экспрессия и передача сигнала ER задействованы при видах рака (например, рака молочной железы), например, при ER-положительном (ER+) раке молочной железы. В некоторых вариантах осуществления SERD выбран из LSZ102, фулвестранта, бриланестранта или элацестранта.

Иллюстративные антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2014/130310, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает LSZ102. LSZ102 имеет химическое название (Е)-3-(4-((2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-6-гидроксibenzo[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота.

Другие иллюстративные антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает фулвестрант (регистрационный номер по CAS: 129453-61-8) или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2001/051056, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Фулвестрант также известен как ICI 182780, ZM 182780, FASLODEX® или (7 α ,17 β)-7-{9-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил]нонил}эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диол. Фулвестрант представляет собой высокоаффинный антагонист эстрогенового рецептора с IC₅₀, составляющей 0,29 нМ.

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает элацестрант (регистрационный номер по CAS: 722533-56-4) или соединение, раскрытое в патенте США № 7612114, который включен посредством ссылки во всей своей полноте. Элацестрант также известен как RAD1901, ER-306323 или (6R)-6-{2-[этил({4-[2-(этиламино)этил]фенил}метил)амино]-4-метоксифенил}-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол. Элацестрант представляет собой нестероидный комбинированный селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM) и SERD, характеризующийся биодоступностью при пероральном применении. Элацестрант также раскрыт, например, в Garner F et al., (2015) Anticancer Drugs 26(9):948-56.

В некоторых вариантах осуществления SERD представляет собой бриланестрант (регистрационный номер по CAS: 1365888-06-7) или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2015/136017, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. Бриланестрант также известен как GDC-0810, ARN810, RG-6046, RO-7056118 или (2E)-3-{4-[(1E)-2-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-ен-1-ил]фенил}проп-2-еновая кислота. Бриланестрант представляет собой селективный SERD нового поколения, характеризующийся биодоступностью при пероральном применении, с IC₅₀, составляющей 0,7 нМ. Бриланестрант также раскрыт, например, в Lai A. et al. (2015)

Journal of Medicinal Chemistry 58 (12): 4888-4904.

В некоторых вариантах осуществления SERD выбран из RU 58668, GW7604, AZD9496, базедоксифена, пипендоксифена, арзоксифена, OP-1074 или аколбифена, например, как раскрыто в McDonnell et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58(12) 4883-4887. Другие иллюстративные антагонисты эстрогенового рецептора раскрыты, например, в WO 2011/156518, WO 2011/159769, WO 2012/037410, WO 2012/037411 и US 2012/0071535, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор циклин-зависимых киназ 4 или 6 (CDK4/6) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из рибоциклиба, абемациклиба (Eli Lilly) или палбоциклиба.

Иллюстративные ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает рибоциклиб (регистрационный номер по CAS: 1211441-98-3) или соединение, раскрытое в патентах США №№ 8415355 и 8685980, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2010/020675 и патентах США №№ 8415355 и 8685980, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает рибоциклиб (регистрационный номер по CAS: 1211441-98-3). Рибоциклиб также известен как LEE011, KISQALI® или 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид.

Другие иллюстративные ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает абемациклиб (регистрационный номер по CAS: 1231929-97-7). Абемациклиб также известен как LY835219 или N-[5-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]-2-пиридинил]-5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(1-метилэтил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-пиримидинамин. Абемациклиб представляет собой ингибитор CDK, селективный в отношении CDK4 и CDK6, и раскрытый, например, в Torres-Guzman R et al. (2017) *Oncotarget* 10.18632/oncotarget.17778.

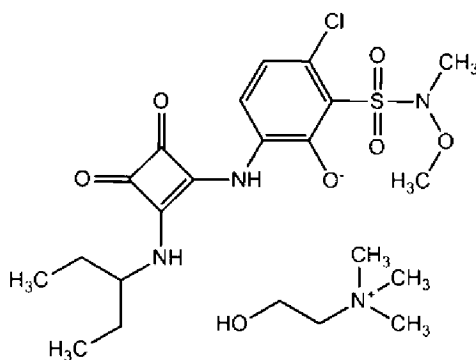
В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает палбоциклиб (регистрационный номер по CAS: 571190-30-2). Палбоциклиб также известен как PD-0332991, IBRANCE® или 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{[5-(1-пиперазинил)-2-пиридинил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. Палбоциклиб ингибирует CDK4 с IC₅₀, составляющей 11 нМ, и ингибирует CDK6 с IC₅₀, составляющей 16 нМ, и раскрыт, например, в Finn et al. (2009) *Breast Cancer Research* 11(5):R77.

Ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор хемокинового (мотив С-Х-С) рецептора 2 (CXCR2) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 выбран из 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида, данириксина, репариксина или навариксина.

Иллюстративные ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 содержит соединение, раскрытое в патентах США №№ 7989497, 8288588, 8329754, 8722925, 9115087, публикациях заявок на патенты США №№ US 2010/0152205, US 2011/0251205 и US 2011/0251206 и публикациях международных заявок №№ WO 2008/061740, WO 2008/061741, WO 2008/062026, WO 2009/106539, WO 2010/063802, WO 2012/062713, WO 2013/168108, WO 2010/015613 и WO 2013/030803. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамид или его холиновую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает холиновую соль 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 представляет собой 2-гидрокси-N, N,N-триметилэтан-1-аминий-3-хлор-6-({3,4-диоксо-2-[(пентан-3-ил)амино]циклобут-1-ен-1-ил}амино)-2-(N-метокси-N-метилсульфамоил)фенолат (т. е. холиновую соль 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида) и имеет следующую химическую структуру:



Другие иллюстративные ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает данириксин (регистрационный номер по CAS: 954126-98-8). Данириксин также известен как GSK1325756 или 1-(4-хлор-2-гидрокси-3-пиперидин-3-илсульфонилфенил)-3-(3-фтор-2-метилфенил)мочевина. Данириксин раскрыт, например, в Miller *et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet* (2014) 39:173-181; и Miller *et al. BMC Pharmacology and Toxicology* (2015),

16:18.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает репариксин (регистрационный номер по CAS: 266359-83-5). Репариксин также известен как репертаксин или (2R)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]-N-метилсульфонилпропанамид. Репариксин представляет собой неконкурентный аллостерический ингибитор CXCR1/2. Репариксин раскрыт, например, в Zarbock *et al. Br J Pharmacol.* 2008; 155(3):357-64.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает навариксин. Навариксин также известен как МК-7123, SCH 527123, PS291822 или 2-гидрокси-N, N-диметил-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]бензамид. Навариксин раскрыт, например, в Ning *et al. Mol Cancer Ther.* 2012; 11(6):1353-64.

Средства, связывающие CSF-1/1R

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, выбрано из ингибитора макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), например моноклонального антитела или Fab к M-CSF (например, MCS110), ингибитора тирозинкиназы CSF-1R (например, 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколиламида или BLZ945), ингибитора рецепторной тирозинкиназы (RTK) (например, пексидартиниба) или антитела, целенаправленно воздействующего на CSF-1R (например, эмактузумаба или FPA008). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CSF-1/1R представляет собой BLZ945. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой MCS110. В других вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой пексидартиниб.

Иллюстративные средства, связывающие CSF-1

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает ингибитор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). M-CSF также иногда известен как CSF-1. В определенных вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой антитело к CSF-1 (например, MCS110). В других вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой ингибитор CSF-1R (например, BLZ945).

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает моноклональное антитело или Fab к M-CSF (например, MCS110/H-RX1) или средство, связывающее CSF-1, раскрытое в публикациях международных заявок №№ WO 2004/045532 и WO 2005/068503, включая H-RX1 или 5H4 (например, молекулу или Fab-фрагмент антитела к M-CSF), и US9079956, причем указанные заявки и патент включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 13а. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности

иллюстративной молекулы антитела к M-CSF (MCS110)

(H-RX1) HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDYSITSDYAWNWIWIRQFPGKGLE WMGYISYSGSTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYY CASFDYAHAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 271)
(H-RX1) LC	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWHYQQKTDQAPKLLI KYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISVVEAEDAADYYCQQINSWPTT FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 272)
Тяжелая цепь CDR1 (Kabat)	SDYAWN (SEQ ID NO: 273)
Тяжелая цепь CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 274)
Тяжелая цепь CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (SEQ ID NO: 275)
Легкая цепь CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSIH (SEQ ID NO: 276)
Легкая цепь CDR2 (Kabat)	YASESIS (SEQ ID NO: 277)
Легкая цепь CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (SEQ ID NO: 278)

В другом варианте осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает ингибитор тирозинкиназы CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид (BLZ945), или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2007/121484 и патентах США №№ 7553854, 8173689 и 8710048, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Другие иллюстративные средства, связывающие CSF-1/1R

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R,

предусматривает пексидартиниб (регистрационный номер по CAS 1029044-16-3). Пексидартиниб также известен как PLX3397 или 5-((5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-амин. Пексидартиниб является низкомолекулярным ингибитором рецепторных тирозинкиназ (RTK) KIT, CSF1R и FLT3. FLT3, CSF1R и FLT3 сверхэкспрессируются или являются мутировавшими во множестве типов раковых клеток и играют важные роли в пролиферации и метастазировании опухолевых клеток. PLX3397 может связываться с рецептором фактора роста стволовых клеток (KIT), рецептором колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R) и FMS-подобной тирозинкиназой 3 (FLT3) и ингибировать их фосфорилирование, что может привести к подавлению пролиферации опухолевых клеток и отрицательному модулированию макрофагов, остеокластов и тучных клеток, вовлеченных в остеолитическое метастатическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой эмактузумаб. Эмактузумаб также известен как RG7155 или RO5509554. Эмактузумаб представляет собой гуманизированное антитело mAb IgG1, целенаправленно воздействующее на CSF1R. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой FPA008. FPA008 представляет собой гуманизированное антитело mAb, которое ингибирует CSF1R.

Антагонисты A2aR

В некоторых вариантах осуществления антагонист аденозинового рецептора A2a (A2aR) (например, ингибитор пути A2aR, например, ингибитор аденозина, например, ингибитор A2aR или CD-73) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR выбран из PBF509 (NIR178) (Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), випаденанта (Redox/Juno), GBV-2034 (Globavir), AB928 (Arcus Biosciences), теофиллина, истрадефиллина (Kyowa Hakko Kogyo), тозадананта/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences) и преладананта/SCH 420814 (Merck/Schering).

Иллюстративные антагонисты A2aR

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR предусматривает PBF509 (NIR178) или соединение, раскрытое в патенте США № 8796284 или в публикации международной заявки № WO 2017/025918, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. PBF509 (NIR178) также известен как NIR178.

Другие иллюстративные антагонисты A2aR

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR предусматривает CPI444/V81444. CPI-444 и другие антагонисты A2aR раскрыты в публикации международной заявки № WO 2009/156737, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR

представляет собой (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)тиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой (R)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)тиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин или его рацемат. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой 7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)тиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой AZD4635/HTL-1071. Антагонисты A2aR раскрыты в публикации международной заявки № WO 2011/095625, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой 6-(2-хлор-6-метилтиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой ST-4206 (Leadiant Biosciences). В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR является антагонистом A2aR, описанным в патенте США № 9133197, включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR является антагонистом A2aR, описанным в патентах США №№ 8114845 и 9029393, публикациях заявок на патент США №№ 2017/0015758 и 2016/0129108, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой истрадефиллин (регистрационный номер по CAS: 155270-99-8). Истрадефиллин также известен как KW-6002 или 8-[(E)-2-(3,4-диметоксифенил)винил]-1,3-диэтил-7-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион. Истрадефиллин раскрыт, например, в LeWitt *et al.* (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой тозаденант (Biotie). Тозаденант также известен как SYN115 или 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолин-4-ил-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид. Тозаденант блокирует эффект эндогенного аденозина в отношении рецепторов A2a, что приводит к усилению эффекта дофамина в отношении рецептора D2 и подавлению эффекта глутамата в отношении рецептора mGluR5. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой преладенант (регистрационный номер по CAS: 377727-87-2). Преладенант также известен как SCH 420814 или 2-(2-фуранил)-7-[2-[4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-пиперазинил]этил]7H-пиразоло[4,3-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-5-амин. Преладенант был разработан как лекарственное средство, действующее в качестве эффективного и селективного антагониста аденозинового рецептора A2A.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой випаденант. Випаденант также известен как ВПВ014, V2006 или 3-[(4-амино-3-

метилфенил)метил]-7-(фуран-2-ил)триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. Другие иллюстративные антагонисты A2aR включают, например, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412348, SCH-442416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 и ZM-241385.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой антагонист пути с участием A2aR (например, ингибитор CD-73, например, антител к CD73), представляет собой MEDI9447. MEDI9447 представляет собой моноклональное антитело, специфичное к CD73. Целенаправленное воздействие на внеклеточное продуцирование аденозина под действием CD73 может ослаблять иммуносупрессивные эффекты аденозина. Сообщалось, что MEDI9447 обладает рядом форм активности, например, ингибированием активности эктонуклеотидазы CD73, ослаблением AMP-опосредованной супрессии лимфоцитов и подавлением роста сингенных опухолей. MEDI9447 может управлять изменениями как в миелоидных, так и лимфоидных популяциях инфильтрирующих лейкоцитов в микроокружении опухоли. Эти изменения включают, например, увеличение количества CD8 эффекторных клеток и активированных макрофагов, а также снижение доли супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) и регуляторных Т-лимфоцитов.

Ингибиторы IDO

В некоторых вариантах осуществления ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO выбран из (4E)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)-нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амин (также известного как эпикадостат или INCB24360), индоксимода (I), (1-метил-D-триптофан), α -циклогексил-5H-имидазо[5,1-a]изоиндол-5-этанола (также известного как NLG919), индоксимода и BMS-986205 (ранее F001287).

Иллюстративные ингибиторы IDO

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой индоксимод (New Link Genetics). Индоксимод, который представляет собой D-изомер 1-метилтриптофана, является перорально вводимым низкомолекулярным ингибитором метаболического пути с участием индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который нарушает механизмы, благодаря которым опухоли избегают иммуноопосредованного разрушения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой NLG919 (New Link Genetics). NLG919 является эффективным ингибитором пути с участием IDO (индоламин-(2,3)-диоксигеназы) с K_i/EC_{50} , составляющей 7 нМ/75 нМ в бесклеточных анализах.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой эпикадостат (регистрационный номер по CAS: 1204669-58-8). Эпикадостат также известен как INCB24360 или INCB024360 (Incyte). Эпикадостат является эффективным и селективным ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO1) с IC_{50} , составляющей 10

нМ, с высокой селективностью по сравнению с другими родственными ферментами, такими как IDO2 или триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой F001287 (Flexus/BMS). F001287 является низкомолекулярным ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1).

Агонисты STING

В некоторых вариантах осуществления агонист STING применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой циклический динуклеотид, например, циклический динуклеотид, который содержит пуриновые или пиримидиновые нуклеотидные основания (например, аденозиновые, гуаниновые, урациловые, тиминовые или цитозиновые нуклеотидные основания). В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные основания циклического динуклеотида предусматривают одно и то же нуклеотидное основание или разные нуклеотидные основания.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит аденозиновое или гуанозиновое нуклеотидное основание. В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит одно аденозиновое нуклеотидное основание и одно гуанозиновое нуклеотидное основание. В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит два аденозиновых нуклеотидных основания или два гуанозиновых нуклеотидных основания.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING предусматривает модифицированный циклический динуклеотид, например, содержащий модифицированное нуклеотидное основание, модифицированную рибозу или модифицированную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный циклический динуклеотид содержит модифицированную фосфатную связь, например, тиофосфат.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) с 2',5'- или 3',5'-фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления агонист STING предусматривает циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) со стереохимией R_p или S_p вокруг фосфатных связей.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой МК-1454 (Merck). МК-1454 представляет собой циклический динуклеотид, стимулятор генов интерферона (STING), агонист, который активирует путь STING. Иллюстративный агонист STING раскрыт, например, в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO 2017/027645.

Ингибиторы галектина

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например галектина-1 или галектина-3, применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I)

или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит ингибитор галектина-1 и ингибитор галектина-3. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит биспецифический ингибитор (например, молекулу биспецифического антитела), целенаправленно воздействующий как на галектин-1, так и на галектин-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина выбран из молекулы антитела к галектину, GR-MD-02 (Glectin Therapeutics), галектин-3C (Mandal Med), ангинекса или OTX-008 (OncoEthix, Merck). Галектины представляют собой семейство белков, которые связываются с бета-галактозидазными сахарами.

Семейство белков галектинов включает по меньшей мере галектин-1, галектин-2, галектин-3, галектин-4, галектин-7 и галектин-8. Галектины также называют лектинами S-типа, и они являются растворимыми белками, обладающими, например, внутриклеточными и внеклеточными функциями.

Галектин-1 и галектин-3 экспрессируются на высоком уровне в различных типах опухолей. Галектин-1 и галектин-3 могут стимулировать ангиогенез и/или перепрограммировать миелоидные клетки в направлении проопухолевого фенотипа, например, усиливать иммуносупрессию от миелоидных клеток. Растворимая форма галектина-3 может также инактивировать инфильтрирующие Т-клетки и/или связываться с ними.

Иллюстративные ингибиторы галектина

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела является молекулой моноспецифического антитела и связывает один эпитоп. Например, молекула моноспецифического антитела, характеризующаяся множеством последовательностей переменного домена иммуноглобулина, каждая из которых связывает один и тот же эпитоп. В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину, например, антитела к галектину-1 или антитела к галектину-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину-3.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу полиспецифического антитела, например, она содержит множество последовательностей переменных доменов иммуноглобулина, причем первая последовательность переменного домена иммуноглобулина из множества характеризуется специфичностью связывания с первым эпитопом, а вторая последовательность переменного домена иммуноглобулина из множества характеризуется специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В

одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, например, разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела содержит третий, четвертый или пятый переменные домены иммуноглобулина. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела, молекулу триспецифического антитела или молекулу тетраспецифического антитела.

В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу полиспецифического антитела. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела. Биспецифическое антитело характеризуется специфичностью в отношении не более двух антигенов. Молекула биспецифического антитела характеризуется наличием первой последовательности переменного домена иммуноглобулина, которая характеризуется специфичностью связывания с первым эпитопом, и второй последовательности переменного домена иммуноглобулина, которая характеризуется специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, например, разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи и последовательность переменного домена легкой цепи, которые характеризуются специфичностью связывания с первым эпитопом, и последовательность переменного домена тяжелой цепи и последовательность переменного домена легкой цепи, которые характеризуются специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело, характеризующееся специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело, характеризующееся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит scFv или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания с первым эпитопом, и scFv или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу биспецифического антитела. В одном варианте осуществления первый эпитоп размещен на галектине-1 и второй эпитоп размещен на галектине-3.

Протоколы для получения молекул биспецифического или гетеродимерного антител известны из уровня техники, включая без ограничения, например, подход "выступ во впадину", описанный, например, в US5731168; спаривание Fc с использованием направленного электростатического взаимодействия, как описано, например, в WO 09/089004, WO 06/106905 и WO 2010/129304; образование гетеродимеров путем конструирования доменов с обменом нитей (SEED), как описано, например, в WO 07/110205; обмен Fab-фрагментами, как описано, например, в WO 08/119353, WO 2011/131746 и WO 2013/060867; двойные конъюгаты антител, например, получаемые путем сшивания антител с созданием биспецифической структуры с помощью гетеробифункционального реагента, содержащего реакционноспособную аминогруппу и реакционноспособную сульфгидрильную группу, как описано, например, в US4433059; детерминанты биспецифических антител, создаваемые путем рекомбинации полуантител (пары тяжелая-легкая цепь или Fab) из разных антител посредством цикла восстановления и окисления дисульфидных связей между двумя тяжелыми цепями, как описано, например, в US 4444878; трифункциональные антитела, например, три Fab'-фрагмента, сшитые с помощью реакционноспособных сульфгидрильных групп, как описано, например, в US5273743; биосинтетические связывающие белки, например, пара scFv, сшитых на C-концевых хвостах, предпочтительно посредством химической сшивки посредством дисульфидных связей или реакционноспособных аминогрупп, как описано, например, в US5534254; бифункциональные антитела, например, Fab-фрагменты с различной специфичностью связывания, димеризованные с помощью лейциновых "застежек" (например, c-fos и c-jun), заменивших константный домен, как описано, например, в US5582996; биспецифические и олигоспецифические моно- и олиговалентные рецепторы, например, VH-CH1-области двух антител (два Fab-фрагмента), связанные полипептидным спейсером между CH1-областью одного антитела и VH-областью другого антитела, обычно с ассоциированными легкими цепями, как описано, например, в US5591828; биспецифические конъюгаты ДНК-антител, например, получаемые путем сшивки антител или Fab-фрагментов двухнитевым фрагментом ДНК, как описано, например, в US5635602; биспецифические слитые белки, например, экспрессионную конструкцию, содержащую два scFv с гидрофильным спиральным пептидным линкером между ними и полной константной областью, как описано, например, в US5637481; поливалентные и полиспецифические связывающие белки, например, димер полипептидов, имеющий первый домен со связывающей областью вариабельной области тяжелой цепи Ig и второй домен со связывающей областью вариабельной области легкой цепи Ig, как правило, называемые диаталами (также охватываются структуры более высокого порядка для создания биспецифических, триспецифических или тетраспецифических молекул, как описано, например, в US5837242; конструкции миниантител со связанными VL- и VH-цепями, дополнительно соединенными пептидными спейсерами с шарнирной областью антитела и CH3-областью, которые могут быть димеризованы с образованием биспецифических/поливалентных молекул, как описано, например, в US5837821; VH- и

VL-домены, связанные коротким пептидным линкером (например, 5 или 10 аминокислот) или вовсе не имеющие линкера, в любой ориентации, которые могут образовывать димеры с образованием биспецифических диател; тримеры и тетрамеры, как описано, например, в US5844094; нить из VH-доменов (или VL-доменов у представителей семейства), соединенных пептидными связями со сшиваемыми группами на С-конце, дополнительно ассоциированных с VL-доменами с образованием последовательно соединенных Fv (или scFv), как описано, например, в US5864019; и одноцепочечные связывающие полипептиды как с VH-, так и с VL-доменами, связанными пептидным линкером, объединенные в поливалентные структуры посредством нековалентной или химической сшивки с образованием, например, гомобивалентных, гетеробивалентных, тривалентных и тетравалентных структур с использованием формата как типа scFv, так и типа диатела, как описано, например, в US5869620. Дополнительные иллюстративные полиспецифические и биспецифические молекулы и способы их получения можно найти, например, в US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002/004587A1, US2002/076406A1, US2002/103345A1, US2003/207346A1, US2003/211078A1, US2004/219643A1, US2004/220388A1, US2004/242847A1, US2005/003403A1, US2005/004352A1, US2005/069552A1, US2005/079170A1, US2005/100543A1, US2005/136049A1, US2005/136051A1, US2005/163782A1, US2005/266425A1, US2006/083747A1, US2006/120960A1, US2006/204493A1, US2006/263367A1, US2007/004909A1, US2007/087381A1, US2007/128150A1, US2007/141049A1, US2007/154901A1, US2007/274985A1, US2008/050370A1, US2008/069820A1, US2008/152645A1, US2008/171855A1, US2008/241884A1, US2008/254512A1, US2008/260738A1, US2009/130106A1, US2009/148905A1, US2009/155275A1, US2009/162359A1, US2009/162360A1, US2009/175851A1, US2009/175867A1, US2009/232811A1, US2009/234105A1, US2009/263392A1, US2009/274649A1, EP346087A2, WO00/06605A2, WO02/072635A2, WO04/081051A1, WO06/020258A2, WO2007/044887A2, WO2007/095338A2, WO2007/137760A2, WO2008/119353A1, WO2009/021754A2, WO2009/068630A1, WO91/03493A1, WO93/23537A1, WO94/09131A1, WO94/12625A2, WO95/09917A1, WO96/37621A2, WO99/64460A1. Содержание вышеупомянутых заявок включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В других вариантах осуществления молекула антитела к галектину, например, антитела к галектину-1 или антитела к галектину-3, (например, молекула моноспецифического, биспецифического или полиспецифического антитела) ковалентно связана, например, слита, с другим партнером, например, с белком, например, в виде слитой молекулы, например, слитого белка. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела характеризуется первой специфичностью связывания с первой мишенью (например, галектином-1) и второй специфичностью связывания со второй мишенью (например, галектином-3).

В настоящем изобретении предусмотрена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая любую из вышеупомянутых молекул антитела, векторы и их клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает без ограничения РНК, геномную ДНК и cDNA.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, например, белок, который может связываться с галектином, например, галектином-1 или галектином-3, и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, который может связываться с галектином-3 и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид галектин-3С. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой ингибитор галектина-3, раскрытый в патенте США № 6770622, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Галектин-3С представляет собой усеченный на N-конце белок галектина-3 и действует, например, как конкурентный ингибитор галектина-3. Галектин-3С предотвращает связывание эндогенного галектина-3, например, с ламинином на поверхности, например, раковых клеток и другими бета-галактозидазными гликоконъюгатами во внеклеточном матриксе (ECM). Галектин-3С и другие иллюстративные пептиды, ингибирующие галектин, раскрыты в патенте США № 6770622.

В некоторых вариантах осуществления галектин-3С содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 279 или аминокислоту, по сути идентичную (например, на 90, 95 или 99%) ей.

GAPAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITILGTVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRF
NENNRVIVCNTKLDNNWGREERQSVFPFESGKPFKIQVLVEPDHFKVAVNDAHLLQY
NHRVKKLNEISKLGISGDIDITSASYTMI (SEQ ID NO: 279).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, который может связываться с галектином-1 и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид ангинекс: ангинекс представляет собой антиангиогенный пептид, который связывается с галектином-1 (Salomonsson E, et al., (2011) Journal of Biological Chemistry, 286(16):13801-13804). Связывание ангинекса с галектином-1 может препятствовать, например, проангиогенным эффектам галектина-1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например, галектина-1 или галектина-3, представляет собой молекулу непептидного топомиметика. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, представляющий собой непептидный топомиметик, представляет собой OTX-008 (OncoEthix). В некоторых вариантах осуществления непептидный топомиметик представляет собой непептидный топомиметик, раскрытый в патенте США № 8207228, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. OTX-008, также известный как RTX-008 или каликсаген 0118, представляет собой селективный аллостерический ингибитор галектина-1. OTX-008

имеет химическое название: N-[2-(диметиламино)этил]-2-{[26,27,28-трис({[2-(диметиламино)этил]карбамоил}метокси)пентацикло[19.3.1.1,7.1,.15,]октакоза-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15,17,19(26),21,23-додекан-25-ил]окси}ацетамид.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например, галектина-1 или галектина-3, представляет собой соединение на основе углевода. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой GR-MD-02 (Galectin Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления GR-MD-02 представляет собой ингибитор галектина-3. GR-MD-02 представляет собой полисахарид с наличием галактозы, также называемый, например, галактоарабино-рамногалактуронатом. GR-MD-02 и другие полимеры с наличием галактозы, например, галактоарабино-рамногалактуронаты, раскрыты в патенте США № 8236780 и публикации заявки на патент США № 2014/0086932, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы MEK

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из траметиниба, селуметиниба, AS703026, BIX 02189, BIX 02188, CI-1040, PD0325901, PD98059, U0126, XL-518, G-38963 или G02443714. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб.

Иллюстративные ингибиторы MEK

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб. Траметиниб также известен как JTP-74057, TMT212, N-(3-{3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил}фенил)ацетамид или Mekinist (номер по CAS 871700-17-3).

Другие иллюстративные ингибиторы MEK

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает селуметиниб, который имеет химическое название: (5-[(4-бром-2-хлорфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид. Селуметиниб также известен как AZD6244 или ARRY 142886, например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2003077914.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает AS703026, BIX 02189 или BIX 02188.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифтор-бензамид (также известный как CI-1040 или PD184352), например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2000035436).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает N-[(2R)-

2,3-дигидроксипропоксид-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-бензамид (также известный как PD0325901), например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2002006213).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает 2'-амино-3'-метоксифлавонол (также известный как PD98059), который доступен от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метил]-бутандинитрил (также известный как U0126), например, описанный в патенте США № 2779780).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает XL-518 (также известный как GDC-0973) который имеет № по CAS 1029872-29-4 и является доступным от ACC Corp.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK включает G-38963.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK включает G02443714 (также известный как AS703206)

Дополнительные примеры ингибиторов MEK раскрыты в WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 и WO 2009/085983, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные примеры ингибиторов MEK предусматривают без ограничения 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метил]-бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США № 2779780); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9, 19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион] (также известный как E6201, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2003076424); вемурафениб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9); 2-(2-фтор-4-йодфениламино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (AZD 8330) и 3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-N-(2-гидроксиэтокси)-5-[(3-оксо-[1,2]оксазинан-2-ил)метил]бензамид (CH 4987655 или Ro 4987655).

Ингибиторы c-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор c-MET применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. c-MET, рецепторная тирозинкиназа, сверхэкспрессируемая или мутировавшая во множестве типов опухолевых клеток, выполняет ключевые функции в пролиферации опухолевых клеток, выживаемости, инвазии, метастазировании и ангиогенезе опухоли. Ингибирование c-MET может индуцировать гибель клеток среди опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих белок c-MET или экспрессирующих конститутивно активируемый белок c-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET выбран из капматиниба (INC280), JNJ-3887605, AMG 337, LY2801653, MSC2156119J, кризотиниба, тивантиниба или голватиниба.

Иллюстративные ингибиторы с-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET предусматривает капматиниб (INC280) или соединение, описанное в патентах США №№ 7767675 и US 8461330, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Другие иллюстративные ингибиторы с-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET предусматривает JNJ-38877605. JNJ-38877605 является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся доступностью при пероральном применении. JNJ-38877605 селективно связывается с с-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой AMG 208. AMG 208 является селективным низкомолекулярным ингибитором с-MET. AMG 208 ингибирует лигандзависимую и лиганднезависимую активацию с-MET, ингибируя его тирозинкиназную активность, что может приводить к ингибированию роста клеток в опухолях, которые сверхэкспрессируют с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает AMG 337. AMG 337 является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. AMG 337 избирательно связывается с с-MET, таким образом нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает LY2801653. LY2801653 является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся доступностью при пероральном применении. LY2801653 избирательно связывается с с-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает MSC2156119J. MSC2156119J является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. MSC2156119J избирательно связывается с с-MET, в результате чего происходит ингибирование фосфорилирования с-MET и нарушение путей передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой капматиниб. Капматиниб также известен как INCB028060. Капматиниб является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Капматиниб избирательно связывается с с-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET предусматривает кризотиниб. Кризотиниб также известен как PF-02341066. Кризотиниб является аминопиридиновым ингибитором рецепторной тирозинкиназы, являющейся киназой

анapластической лимфомы (ALK), и с-MET/рецептора фактора роста гепатоцитов (HGFR), характеризующимся доступностью при пероральном применении. Кризотиниб АТР-конкурентным образом связывается с ALK-киназой и слитыми белками на основе ALK и ингибирует их. Кроме того, кризотиниб ингибирует киназу с-MET и нарушает сигнальный путь с-MET. В целом это средство подавляет рост опухолевых клеток.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET включает голватиниб. Голватиниб является двойным ингибитором киназ с-MET и VEGFR-2 с потенциальной противоопухолевой активностью, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Голватиниб связывается как с с-MET, так и с VEGFR-2 и ингибирует их активность, в результате чего может подавляться рост опухолевых клеток и выживание опухолевых клеток, которые сверхэкспрессируют эти рецепторные тирозинкиназы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой тивантиниб. Тивантиниб также известен как ARQ 197. Тивантиниб является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Тивантиниб связывается с белком с-MET и нарушает пути передачи сигнала, опосредованной с-MET, что может индуцировать клеточную гибель опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих белок с-MET или экспрессирующих конститутивно активируемый белок с-MET.

Ингибиторы TGF- β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор трансформирующего фактора роста бета (также известного как TGF- β TGF β , TGFb или TGF-бета, применяемые взаимозаменяемо в данном документе) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В определенных вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, содержит ингибитор трансформирующего фактора роста бета (также известного как TGF- β TGF β , TGFb или TGF-бета, применяемые взаимозаменяемо в данном документе).

TGF- β принадлежит к большому семейству структурно родственных цитокинов, включающему, например, костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста и дифференцировки, активины и ингибины. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы TGF- β , описанные в данном документе, могут связывать и/или ингибировать одну или несколько изоформ TGF- β (например, одну, две или все из TGF- β 1, TGF- β 2 или TGF- β 3).

При нормальных условиях TGF- β поддерживает гомеостаз и ограничивает рост эпителиальных, эндотелиальных, нейронных и гематопоетических клеточных линий, например, посредством индуцирования антипролиферативных и апоптических ответов. Канонические и неканонические сигнальные пути вовлечены в клеточные ответы на TGF- β . Активация канонического пути TGF- β /Smad может опосредовать антипролиферативные эффекты TGF- β . Неканонический TGF- β путь может активировать дополнительные

внутриклеточные пути, например митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B, Rho-подобные GTPазы (Tian *et al. Cell Signal.* 2011; 23(6):951-62; Blobe *et al. N Engl J Med.* 2000; 342(18):1350-8), таким образом осуществляя модулирование эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) и/или подвижности клеток.

Изменения сигнального пути TGF- β ассоциированы с заболеваниями человека, например видами рака, сердечно-сосудистыми заболеваниями, фиброзом, репродуктивными нарушениями и заживлением ран. Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления роль TGF- β при раке зависит от условий заболевания (например, стадии опухоли и генетического изменения) и/или клеточного окружения. Например, на поздних стадиях рака TGF- β может модулировать относящийся к раку процесс, например, посредством стимулирования роста опухоли (например, индуцируя EMT), блокирования противоопухолевых иммунных ответов, усиливая опухолеассоциированный фиброз или усиливая ангиогенез (Wakefield and Hill *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(5):328-41). В определенных вариантах осуществления комбинацию, содержащую ингибитор TGF- β , описанный в данном документе, применяют для лечения рака на поздней стадии, метастатического рака или прогрессирующего рака.

Доклинические данные указывают на то, что TGF- β выполняет важную функцию в иммунной регуляции (Wojtowicz-Praga *Invest New Drugs.* 2003; 21(1):21-32; Yang *et al. Trends Immunol.* 2010; 31(6):220-7). TGF- β может осуществлять отрицательную регуляцию иммунного ответа хозяина посредством нескольких механизмов, например, сдвига баланса Т-хелперов в направлении иммунного фенотипа Th2; ингибирования противоопухолевых ответов макрофагов Th1-типа и M1-типа; подавления функций цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов (CTL), NK-лимфоцитов и дендритных клеток, образования регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-клеток или стимулирования макрофагов M2-типа посредством проопухолевой активности, опосредованной секрецией иммуносупрессивных цитокинов (например, IL10 или VEGF), провоспалительных цитокинов (например, IL6, TNF α или IL1), и образования активных форм кислорода (ROS) с генотоксической активностью (Yang *et al. Trends Immunol.* 2010; 31(6):220-7; Truty and Urrutia *Pancreatol.* 2007; 7(5-6):423-35; Achyut *et al Gastroenterology.* 2011; 141(4):1167-78).

Иллюстративные ингибиторы TGF- β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- β предусматривает ХОМА 089 или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2012/167143, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

ХОМА 089 также известен как ХРА.42.089. ХОМА 089 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое специфично связывает и нейтрализует лиганды TGF-бета 1 и 2.

Вариабельная область тяжелой цепи ХОМА 089 имеет следующую аминокислотную последовательность:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGPIIFGTAN

YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGLWEVRALPSVYWGGTLV TVSS (SEQ ID NO: 284) (раскрытую под SEQ ID NO: 6 в WO 2012/167143). Варибельная область легкой цепи XOMA 089 имеет следующую аминокислотную последовательность: SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERI SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG (SEQ ID NO: 285) (раскрытую под SEQ ID NO: 8 в WO 2012/167143).

XOMA 089 связывается с изоформами TGF- β человека с высокой аффинностью. Как правило, XOMA 089 связывается с высокой аффинностью с TGF- β 1 и TGF- β 2 и в меньшей степени с TGF- β 3. В анализах на Biacore K_D XOMA 089 при взаимодействии с TGF- β человека составляет 14,6 пМ для TGF- β 1, 67,3 пМ для TGF- β 2 и 948 пМ для TGF- β 3. С учетом высокой аффинности связывания со всеми тремя изоформами TGF- β в определенных вариантах осуществления ожидается, что XOMA 089 будет связываться с TGF- β 1, 2 и 3 при дозе XOMA 089, описанной в данном документе. XOMA 089 перекрестно реагирует с TGF- β грызунов и макака-крабоеда и демонстрирует функциональную активность *in vitro* и *in vivo*, что делает грызунов и макака-крабоеда релевантными видами для токсикологических исследований.

Другие иллюстративные ингибиторы TGF- β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- β предусматривает фрезолимуаб (регистрационный номер по CAS: 948564-73-6). Фрезолимуаб также известен как GC1008. Фрезолимуаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое связывается с изоформами 1, 2 и 3 TGF-бета и ингибирует их.

Тяжелая цепь фрезолимуаба имеет следующую аминокислотную последовательность:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIA NYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDТАVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCSCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 280).

Легкая цепь фрезолимуаба имеет следующую аминокислотную последовательность:

ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 281).

Фрезолимуаб раскрыт, например, в публикации международной заявки № WO 2006/086469 и патентах США №№ 8383780 и 8591901, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы IL-1 β

Цитокины из семейства интерлейкина-1 (IL-1) представляют собой группу секретируемых плейотропных цитокинов, играющих центральную роль в воспалении и иммунном ответе. Повышение уровней IL-1 наблюдается при нескольких клинических ситуациях, в том числе при раке (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). Семейство IL-1 включает, среди прочих, IL-1-бета (IL-1 β) и IL-1-альфа (IL-1 α). Уровень IL-1 β повышен при раке легкого, раке молочной железы и колоректальном раке (Voronov *et al.* (2014) *Front Physiol.* p. 114) и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Apte *et al.* (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления секретируемый IL-1 β , происходящий из микроокружения опухоли и злокачественных клеток, способствует пролиферации опухолевых клеток, повышает инвазивность и ослабляет противоопухолевый иммунный ответ, частично благодаря привлечению ингибирующих нейтрофилов (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller *et al.* (2007) *J. Immunol.* p. 6933-42). Экспериментальные данные указывают на то, что ингибирование IL-1 β приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и метастазирования (Voronov *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор интерлейкина-1-бета (IL-1 β) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 β выбран из канакинумаба, гевокизумаба, анакинры или рилонацепта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 β представляет собой канакинумаб.

Иллюстративные ингибиторы IL-1 β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 β представляет собой канакинумаб. Канакинумаб также известен как ACZ885 или ILARIS®. Канакинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1/к, которое нейтрализует биоактивность IL-1 β человека.

Канакинумаб раскрыт, например, в WO 2002/16436, US 7446175 и EP 1313769. Варибельная область тяжелой цепи канакинумаба имеет следующую аминокислотную последовательность:

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVR
QAPGKGLEWVAIIWYDGDNQQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNGLR AEDTAVYY
CARDLRTGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 282) (раскрытую под SEQ ID NO: 1 в US

7446175). Варибельная область легкой цепи канакинумаба имеет следующую аминокислотную

последовательность:

MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSSLHWYQQKPD
QSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGT
KVDIK (SEQ ID NO: 283) (раскрытую под SEQ ID NO: 2 в US 7446175).

Канакинумаб применяли, например, для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) у взрослых и детей, для лечения системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA), для симптоматического лечения приступов острого подагрического артрита у взрослых и для других воспалительных заболеваний, обусловленных IL-1 β . Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления ингибиторы IL-1 β , например, канакинумаб, могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ, например, посредством блокирования одной или нескольких функций IL-1b, включая, например, привлечение иммуносупрессивных нейтрофилов в микроокружение опухоли, стимуляции ангиогенеза опухоли и/или содействия метастазированию (Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606).

В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ингибитор IL-1 β , канакинумаб, или соединение, раскрытое в WO 2002/16436, и ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитор PD-1 (например, молекулу антитела к PD-1). IL-1 представляет собой секретируемый плейотропный цитокин, играющий центральную роль в воспалении и иммунном ответе. Повышение уровней IL-1 наблюдается при нескольких клинических ситуациях, в том числе при раке (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). Уровень IL-1b повышен при раке легкого, раке молочной железы и колоректальном раке (Voronov *et al.* (2014) *Front Physiol.* p. 114) и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Apte *et al.* (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления секретируемый IL-1b, происходящий из микроокружения опухоли и злокачественных клеток, способствует пролиферации опухолевых клеток, повышает инвазивность и ослабляет противоопухолевый иммунный ответ, частично благодаря привлечению ингибирующих нейтрофилов (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller *et al.* (2007) *J. Immunol.* p. 6933-42). Экспериментальные данные указывают на то, что ингибирование IL-1b приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и метастазирования (Voronov *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50). Канакинумаб может связывать IL-1b и ингибировать передачу сигнала, опосредованную IL-1. Соответственно, в определенных вариантах осуществления ингибитор IL-1 β , например, канакинумаб, усиливает иммуноопосредованный противоопухолевый эффект ингибитора PD-1 (например, молекулы антитела к PD-1) или применяется для его усиления.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора IL-1 β , канакинумаба или соединения, раскрытого в WO 2002/16436 и ингибитора молекулы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитора PD-1 (например, молекулы антитела к PD-1), вводят в дозе и/или по временному графику, которые в комбинации позволяют достичь необходимой противоопухолевой активности.

Ингибиторы MDM2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) применяют в комбинации с соединениями формулы (I') или

формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. Гомолог MDM2 человека также известен как HDM2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2, описанный в данном документе, также известен как ингибитор HDM2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из HDM201 или CGM097.

В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 включает (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1г,4S)-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)метил)амино)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-он (также известен как CGM097) или соединение, раскрытое в публикации согласно РСТ № WO 2011/076786, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в данном документе). В одном варианте осуществления терапевтическое средство, раскрытое в данном документе, применяют в комбинации с CGM097.

В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 предусматривает взаимодействие ингибитора p53 и/или p53/Mdm2. В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 включает (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (также известен как HDM201) или соединение, раскрытое в публикации согласно РСТ № WO2013/111105, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления терапевтическое средство, раскрытое в данном документе, применяют в комбинации с HDM201. В некоторых вариантах осуществления HDM201 вводят перорально.

В одном варианте осуществления комбинация, раскрытая в данном документе, является подходящей для лечения рака *in vivo*. Например, комбинация может использоваться для подавления роста раковых опухолей. Комбинацию также можно применять в комбинации с одним или несколькими из следующего: средства лечения, представляющие собой стандарт оказания медицинской помощи (например, в отношении видов рака или инфекционных нарушений), вакцина (например, терапевтическая противораковая вакцина), терапия на основе клеток, лучевая терапия, хирургия или любое другое терапевтическое средство или способ лечения для лечения нарушения, описанного в данном документе. Например, для достижения антиген-специфического усиления иммунитета комбинацию можно вводить вместе с антигеном, представляющим интерес.

ПРИМЕРЫ

Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров и схем синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение объема или сущности настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. 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 по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, известных 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. Защитные группы обрабатываются в соответствии со стандартными методами 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 способов, очевидных для специалистов в данной области техники.

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 МГц, если не указано иное. Спектры приведены в ppm (δ), а константы взаимодействия, J , приведены в герцах. Тетраметилсилан ((CH₃)₄Si) применяли в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (δ 7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v14 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 приобретаемом растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов.

Сокращения, используемые в следующих примерах и других разделах:

AgOTf трифторметансульфонат серебра

AIBN азобисизобутиронитрил

водн. водный

Woc трет-бутилоксикарбонил

Bu бутил

Bu₄NI или TBAI тетрабутиламмония йодид

br широкий

DAST диэтиламиносеры трифторид

DBAD ди-*трет*-бутил-азодикарбоксилат

DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCM дихлорметан или метиленхлорид

d дублет
 dd дублет дублетов
 ddd дублет дублета дублетов
 dddd дублет дублета дублетов дублетов
 DHP дигидропиран
 DIAD диизопропила азодикарбоксилат
 DMA N, N-диметилацетамид
 DMAP 4-диметиламинопиридин
 DME 1,2-диметоксиэтан (глим)
 DMF N, N-диметилформамид
 DMP периодинан Десса-Мартина
 DMSO диметилсульфоксид
 dq дублет квартетов
 dt дублет триплетов
 dtd дублет триплета дублетов
 dtbbpy 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин
 EC₅₀ полумаксимальная эффективная концентрация (подходящая)
 Et этил
 Et₂O диэтиловый эфир
 EtOAc этилацетат
 EtOH этанол
 Et₃SiH триэтилсилан
 г грамм
 ч. или час час
 hept гептет
 heptd гептет дублетов
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения
i-Pr изопропил
i-Pr₂NEt или DIPEA N, N-диизопропилэтиламин
 IPA изопропанол
 Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ 4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-
 N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия(III)
 гексафторфосфат
 LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
 LDA диизопропиламид лития
 LED светоизлучающий диод
 М молярный
 m мультиплет
 Me метил

MeCN ацетонитрил
 MeOH метанол
 мг миллиграмм
 МГц мегагерцы
 мин. минуты
 мл миллилитр
 ммоль миллимоль
 Ms метансульфонил
 MsOH метансульфоная кислота
 MS масс-спектрометрия
 MTBE метил-трет-бутиловый эфир
 микроволн. микроволновой
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ триацетоксиборгидрид натрия
 NaHCO_3 карбонат натрия
 Na_2SO_4 сульфат натрия
 NBS N-бромсукцинимид
 NMP 1-метил-2-пирролидинон
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 O/N в течение ночи
 Ph фенил
 PhMe толуол
 Pyr пиридин
 q квартет
 qd квартет дублетов
 quint квинтет
 quintd квинтет дублетов
 к. т. комнатная температура
 Rt время удерживания
 RuPhos 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
 s синглет
 нас. насыщенный
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография
 SPA сцинтилляционный анализ сближения
 SOCl_2 тионилхлорид
 SEM 2-(триметилсилил)этоксиметил
 t триплет
t-Bu или *t*Bu трет-бутил
 TBAB тетрабутиламмония бромид
 TBAF тетрабутиламмония фторид
 TBS трет-бутилдиметилсилил

t-BuONa трет-бутоксид натрия td триплет дублетов

tdd триплет дублета дублетов

TEA или Et₃N или NEt₃ триэтиламин

Tf трифторметансульфонат или трифлат

THF тетрагидрофуран

TFA или CF₃CO₂H трифторуксусная кислота

TFE 2,2,2-трифторэтанол

Ti(*i*-OPr)₄ изопропоксид титана(IV)

TLC тонкослойная хроматография

TMP 2,2,6,6-тетраметилпиперидин

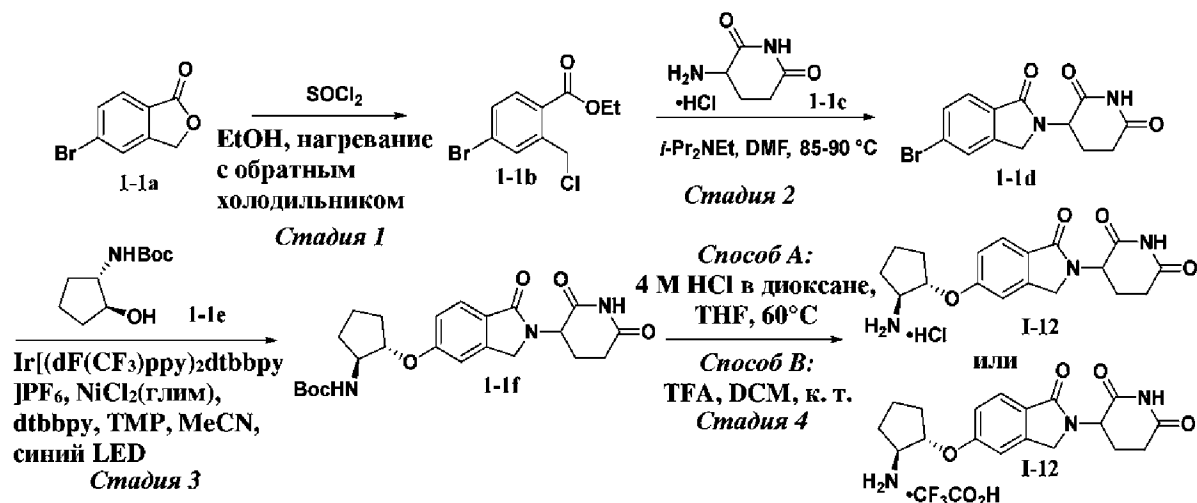
TMS триметилсилил

Ts тозил

ttd триплет триплета дублетов

UPLC сверхэффективная жидкостная хроматография

Пример 1. Соль HCl или CF₃CO₂H и 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-12)



Стадия 1. Этил-4-бром-2-(хлорметил)бензоат (1-1b)

Перемешиваемую суспензию 5-бромфталида (1-1a, 1200 г, 5,633 моль) в EtOH (12 л) нагревали до 68-72 °C. Затем по каплям добавляли SOCl_2 (2,40 л, 33,0 моль) в течение периода, составляющего 7 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 4 л и затем добавляли воду (5 л) и МТВЕ (5 л). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (1×5 л). Объединенные органические слои промывали с помощью 5% водн. раствора NaHCO_3 (5 л), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением 1-1b (1450 г, 5,25 моль, выход 93%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 298,9$. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,85 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

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

К перемешиваемой суспензии 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1c**, 596,3 г, 3,623 моль) и

i-Pr₂NEt (2,50 л, 14,3 моль) в DMF (5,0 л) добавляли **1-1b** (1000 г, 3,623 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85-90°C в течение 24 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, добавляли воду (20 л) и полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Образованный осадок фильтровали и промывали с помощью воды (5 л) и MeOH (2 л). Неочищенное твердое вещество суспендировали в MeOH (5 л) в течение 1 ч., фильтровали и промывали с помощью MeOH (2 л). Затем полученное твердое вещество поглощали в EtOAc (10 л) и перемешивали в течение 1 ч. Затем полученную суспензию фильтровали, промывали с помощью EtOAc (5 л) и высушивали при пониженном давлении при 45-50°C с получением **1-1d** (740 г, 2,29 моль, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+1]⁺ = 323,2. 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 3. трет-Бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (1-1f)

К перемешиваемой суспензии 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**1-1d**, 2,65 г, 8,20 ммоль), трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамата (**1-1e**, 1,50 г, 7,45 ммоль), NiCl₂ (глим) (0,082 г, 0,37 ммоль), dtbbpy (0,100 г, 0,373 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (0,083 г, 0,075 ммоль) в MeCN (25 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 1,90 мл, 11,2 ммоль). Затем полученную смесь энергично перемешивали в течение 70 ч. в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 12% EtOH:EtOAc (об./об. = 1:3) в DCM с получением **1-1f** (1,03 г, 2,11 ммоль, выход 28%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M-*t*Bu+H]⁺ = 388,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,11 (ddd, *J*=13,1, 5,1, 2,8 Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,21-1,98 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 4. Способ А. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-12)

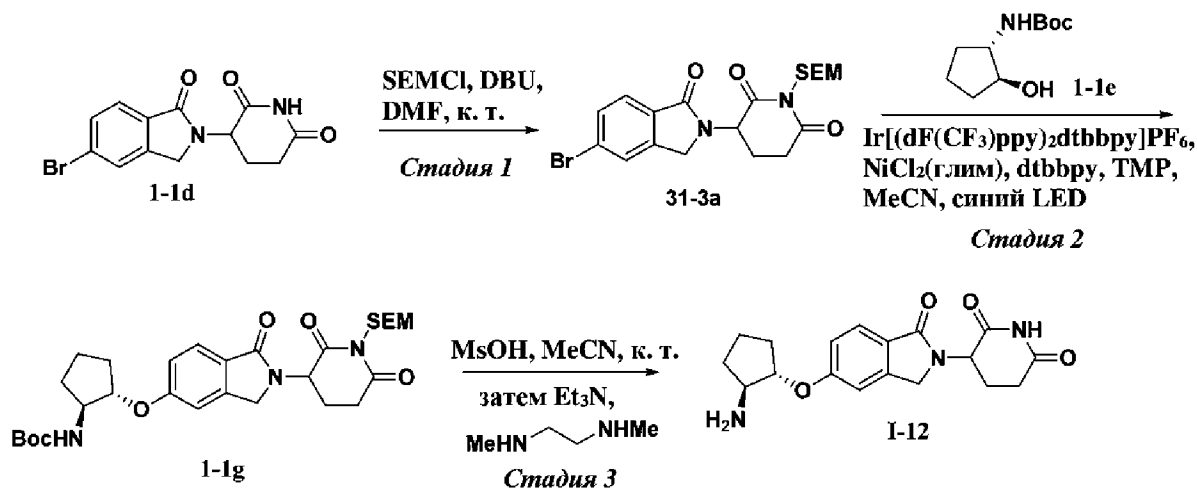
К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамата (**1-1f**, 1,50 г, 2,99 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Наблюдали образование белого осадка. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O (15 мл) и фильтровали. Осадок промывали

с помощью Et₂O (4х) и затем высушивали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли **I-12** (1,01 г, 2,66 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 344,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 1H), 7,08 (dt, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,41 (dd, *J*=17,3, 3,5 Гц, 1H), 4,28 (dd, *J*=17,3, 2,8 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 4H).

Стадия 5. Способ В. Соль CF₃CO₂H и 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-12)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамата (**1-1f**, 573 мг, 1,29 ммоль) в DCM (4,3 мл) добавляли CF₃CO₂H (1,1 мл, 13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с PhMe с получением необходимого неочищенного продукта (соль TFA и **I-12**) в виде светло-желтой пены (предполагаемый количественный выход). Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS [M+H]⁺ = 344,4. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,74 (dd, *J*=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 5,12 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 2,7 Гц, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 3,77 (td, *J*=8,1, 5,3 Гц, 1H), 2,90 (ddd, *J*=17,6, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,78 (ddd, *J*=17,6, 4,7, 2,4 Гц, 1H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 2H), 2,16 (dtd, *J*=12,9, 5,3, 2,4 Гц, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H).

Альтернативно превращение **1-1d** в **I-12** также обеспечивали посредством следующей процедуры синтеза.



Стадия 1. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион (31-3а)

К перемешиваемому раствору **1-1d** (10,0 г, 30,9 ммоль) и DBU (6,9 мл, 46 ммоль) в DMF (95 мл) добавляли SEMCl (6,6 мл, 37 ммоль) при 0°C, обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали ее в течение 5 ч. Добавляли дополнительную порцию DBU (3,5 мл, 23 ммоль) и SEMCl (3,3 мл,

19 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве EtOAc (~50 мл) и добавляли смесь Et_2O :гептан (об./об. = 1:2, 400 мл). Полученный мутный раствор оставляли отстаиваться при -5°C в течение ночи. Образованный осадок фильтровали, промывали гептаном (x3) и высушивали под вакуумом с получением **31-3a** (11,53 г, 25,4 ммоль, выход 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,75 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, $J=13,2, 4,7$ Гц, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 2. **трет-Бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (1-1g)**

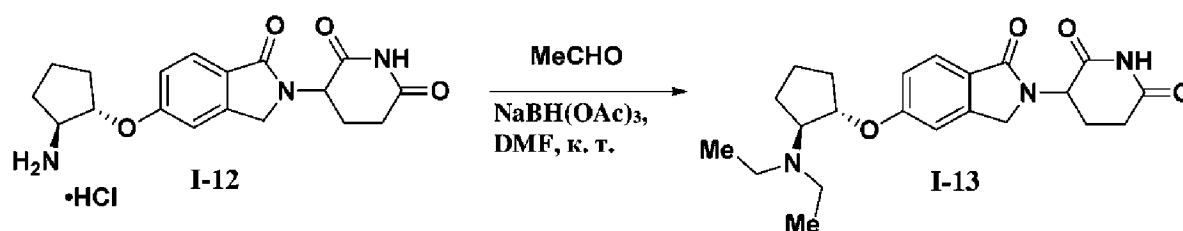
К перемешиваемому раствору **31-3a** (2,00 г, 4,41 ммоль), **1-1e** (0,888 г, 4,41 ммоль), NiCl_2 (глим) (0,048 г, 0,22 ммоль), dtbbpy (0,059 г, 0,22 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (0,049 г, 0,044 ммоль) в дегазированном MeCN (16 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 0,75 мл, 4,4 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 24 ч. в условиях освещения голубыми светодиодами при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **1-1g** (2,19 г, 3,82 ммоль, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 572,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 5,29-5,16 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 2H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,24 (dd, $J=17,0, 9,1$ Гц, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 3H), 1,86-1,60 (m, 3H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-12)**

К раствору **1-1g** (6,85 г, 9,55 ммоль) в DCM (53 мл) в атмосфере азота добавляли метансульфоновую кислоту (2,5 мл, 38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , добавляли триэтиламин (10,7 мл, 76 ммоль) и N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (1,23 мл, 11,5 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (0,51 мл, 4,8 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:изопропанол (об./об. = 4:1, x4). Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и

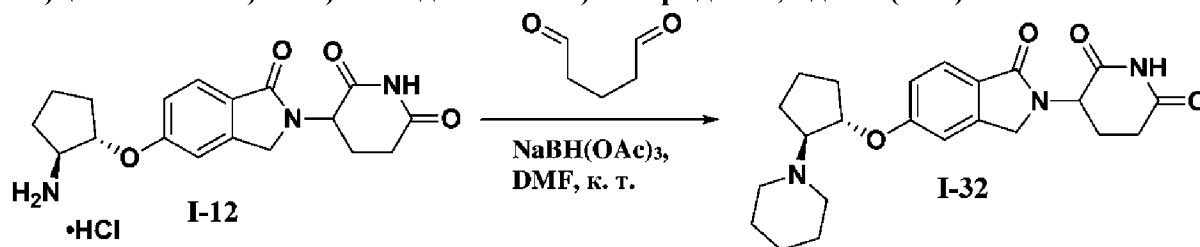
концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в минимальном количестве DCM и добавляли избыток диэтилового эфира. Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука в течение 1 ч., фильтровали и прополаскивали диэтиловым эфиром (x3). Твердое вещество собирали и высушивали в высоковакуумной печи при 50°C в течение ночи с получением **I-12** (3,02 г, 8,80 ммоль, выход 92%) в виде твердого вещества кремового цвета. MS $[M+H]^+ = 344,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, $J=8,2, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,25 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,34-3,25 (m, 3H), 2,91 (ddd, $J=17,5, 13,5, 5,3$ Гц, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,37 (qd, $J=13,1, 4,1$ Гц, 1H), 2,26-2,11 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,82-1,58 (m, 3H), 1,42-1,32 (m, 1H).

Пример 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-13)



К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-12** (500 мг, 1,24 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (787 мг, 3,71 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли одной порцией ацетальдегид (**2-1**, 0,21 мл, 3,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et_3N в EtOAc с получением **I-13** (342 мг, 0,85 ммоль, выход 69%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[M+H]^+ = 400,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 8,66 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 5,10 (ddd, $J=13,3, 5,2, 3,5$ Гц, 1H), 4,71-4,52 (m, 1H), 4,39-4,18 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,66-2,47 (m, 4H), 2,41-2,19 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,05-0,94 (m, 6H).

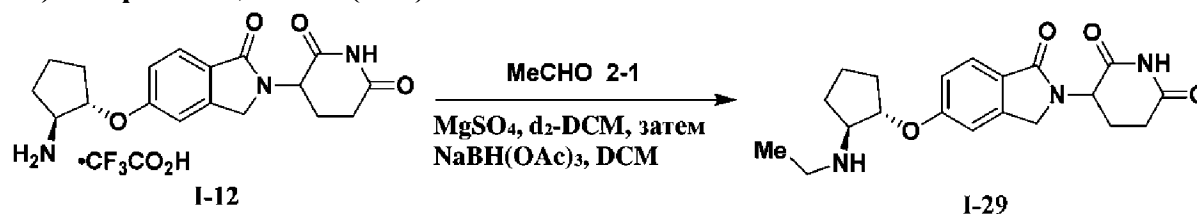
Пример 3. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-32)



К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-12** (400 мг, 1,05 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (670 мг, 3,16 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 25% глутаральдегид в H_2O (0,42 мл, 1,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал

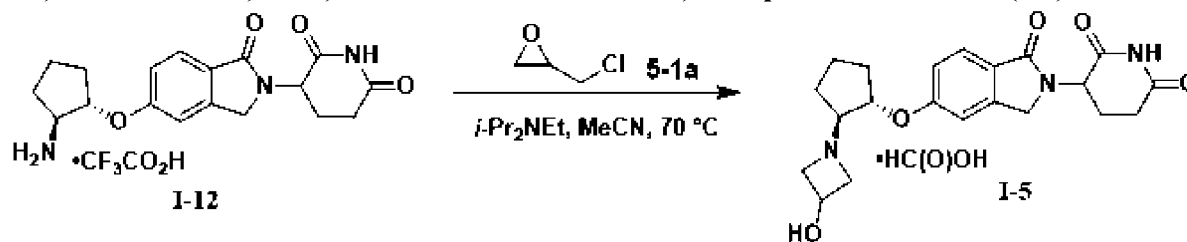
очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-32** (298 мг, 0,717 ммоль, выход 68%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 412,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ 9,23 (br s, 1H), 7,84-7,52 (m, 1H), 7,08-6,81 (m, 2H), 5,18-4,94 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 4,32 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,14 (q, J=16,0 Гц, 1H), 3,10-2,71 (m, 3H), 2,57-2,25 (m, 4H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 3H), 1,60-1,46 (m, 5H), 1,45-1,34 (m, 2H).

Пример 4. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-29)



К раствору соли TFA и **I-12** (19 мг, 0,055 ммоль) в DCM-d₂ (0,5 мл) добавляли ацетальдегид (**2-1**, 0,02 мл, 0,3 ммоль) и MgSO₄ (100 мг, 0,831 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный материал поглощали в DCM (0,5 мл) и добавляли NaBH(OAc)₃ (22 мг, 0,10 ммоль). Через 30 мин. реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и гасили с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (5×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 10 mM NH₄OH) и собирали в пробирки, содержащие муравьиную кислоту (3 капли). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-29** (8 мг, 0,018 ммоль, выход 33%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 372,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ 7,61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,02 (dt, J=13,3, 5,5 Гц, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,33 (td, J=7,4, 4,0 Гц, 1H), 2,83-2,66 (m, 5H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 3H), 1,79-1,63 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,11 (t, J=7,1 Гц, 3H).

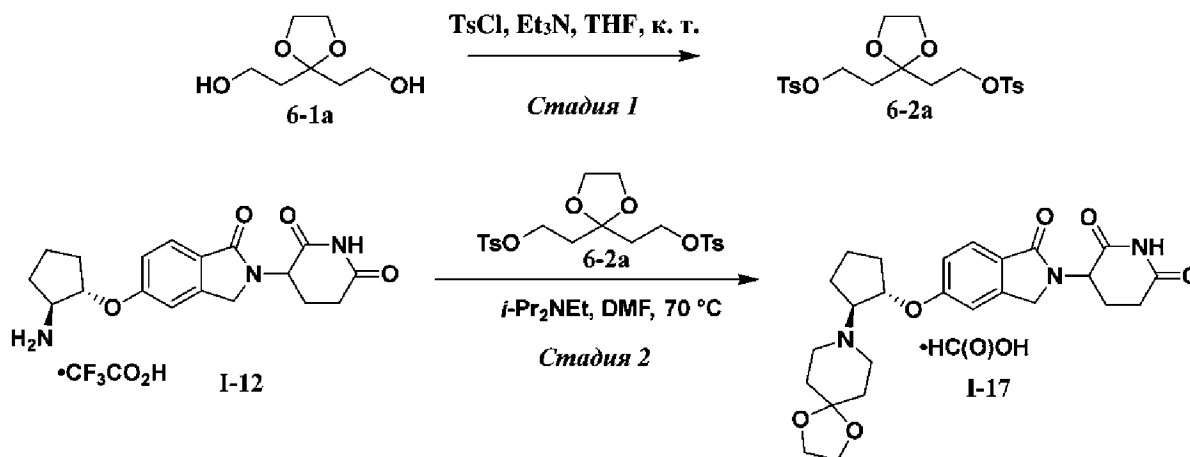
Пример 5. Соль HС(O)ОН и 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-5)



К перемешиваемому раствору соли TFA и **I-12** (55 мг, 0,12 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли *i*-Pr₂NEt (0,07 мл, 0,4 ммоль) и эпихлоргидрин (**5-1a**, 11 мг, 0,12 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 5 ч. температуру повышали до

70°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли другую порцию эпихлоргидрина (**5-1a**, 11 мг, 0,12 ммоль) и полученную смесь нагревали до 70°C в течение двух дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 10 mM NH₄OH) и собирали в пробирки, содержащие муравьиную кислоту (3 капли). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-5** (11 мг, 0,023 ммоль, выход 19,5%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 400,4. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 7,01 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,04 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 2,0 Гц, 1H), 4,67 (dt, *J*=6,9, 4,0 Гц, 1H), 4,40-4,24 (m, 3H), 3,90 (dt, *J*=15,2, 7,6 Гц, 2H), 3,47-3,27 (m, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,71 (ddd, *J*=17,6, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,11 (dtd, *J*=13,0, 5,3, 2,6 Гц, 1H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 1H).

Пример 6. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-17**)**



Стадия 1. (1,3-Диоксолан-2,2-диил)бис(этан-2,1-диил)бис(4-метилбензолсульфонат) (6-2a**)**

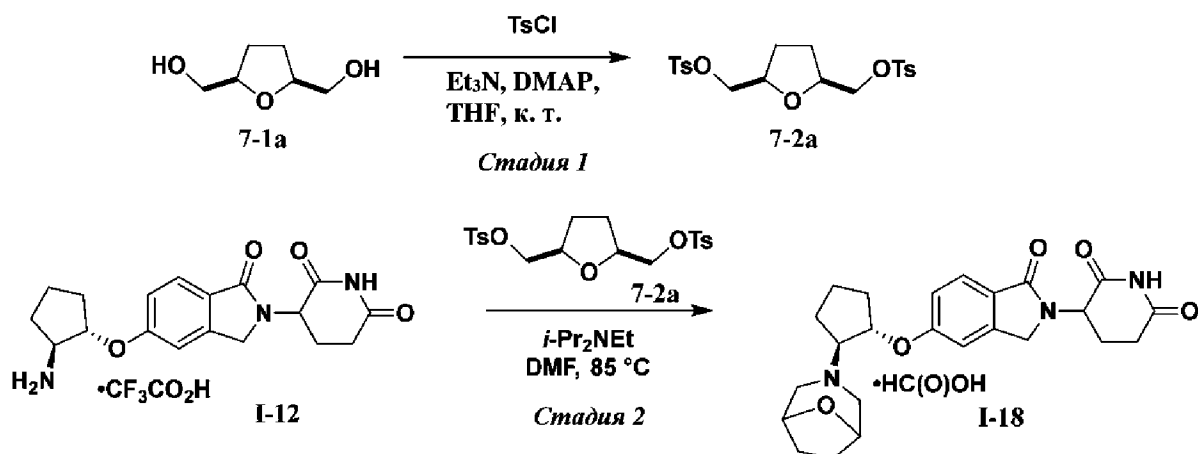
К перемешиваемому раствору 2,2'-(1,3-диоксолан-2,2-диил)диэтанола (**6-1a**, 300 мг, 1,85 ммоль) и Et₃N (0,65 мл, 4,6 ммоль) в THF (6 мл) при -10°C добавляли раствор TsCl (882 мг, 4,62 ммоль) в THF (1 мл), обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали ее в течение 6 дней. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 60% EtOAc в гептане с получением **6-2a** (426 мг, 0,905 ммоль, выход 49%) в виде белого мутного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании. MS [M+H]⁺ = 471,3. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,77 (d, *J*=8,3 Гц, 4H), 7,39-7,32 (m, 4H), 4,07 (t, *J*=6,9 Гц, 4H), 3,84 (s, 4H), 2,45 (s, 6H), 1,95 (t, *J*=6,9 Гц, 4H).

Стадия 2. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-17**)**

К перемешиваемому раствору соли TFA и **I-12** (25 мг, 0,055 ммоль) и (1,3-диоксолан-

2,2-диил)бис(этан-2,1-диил)бис(4-метилбензолсульфонат) (**6-2a**, 25 мг, 0,053 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли *i*-Pr₂NEt (0,05 мл, 0,3 ммоль) и полученную смесь нагревали до 70°C в течение двух дней. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и подвергали азеотропной перегонке с PhMe. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 10 mM NH₄OH) и собирали в пробирки, содержащие муравьиную кислоту (3 капли). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-17** (4 мг, 0,007 ммоль, выход 13,5%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 470,5. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,22 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,01 (dd, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,03 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 2,2 Гц, 1H), 4,70 (ddd, *J*=7,6, 4,6, 2,7 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J*=16,8, 5,5 Гц, 1H), 4,28 (dd, *J*=16,8, 2,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,71 (ddd, *J*=17,7, 4,8, 2,5 Гц, 1H), 2,63-2,55 (m, 4H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 3H), 1,65 (t, *J*=5,7 Гц, 4H), 1,54 (dtd, *J*=12,0, 9,4, 7,1 Гц, 1H).

Пример 7. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-18)



Стадия 1. (цис-Тетрагидрофуран-2,5-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфонат) (7-2a)

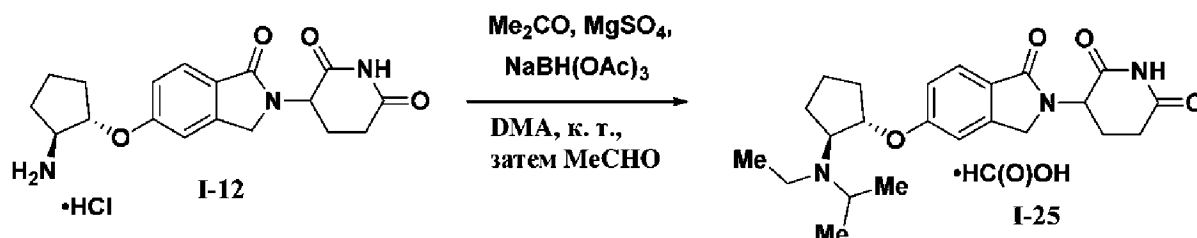
К перемешиваемому раствору *цис*-2,5-бисгидроксиметил-тетрагидрофурана (**7-1a**, 263 мг, 1,99 ммоль) и DMAP (24 мг, 0,20 ммоль) в THF (7 мл) добавляли Et₃N (1,3 мл, 9,3 ммоль) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли тозилхлорид (835 мг, 4,38 ммоль), обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и добавляли EtOAc (150 мл). Затем органический слой промывали водой (25 мл), нас. водн. раствором NaHCO₃ (30 мл) и соевым раствором (30 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 60% EtOAc в гептане с получением **7-2a** в виде белого твердого вещества (488,6 мг, 1,098 ммоль, выход 55%). MS [M+H₂O]⁺ = 458,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,87-7,73 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 4H), 4,10 (dddd, *J*=11,1, 6,4, 4,3, 1,9 Гц, 2H), 4,02-3,85 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,07-1,91 (m, 2H),

1,76-1,61 (m, 2H).

Стадия 2. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-18)

К перемешиваемому раствору соли TFA и **I-12** (54,9 мг, 0,120 ммоль) и (*цис*-тетрагидрофуран-2,5-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфонат) (**7-2a**, 68,3 мг, 0,155 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,10 мл, 0,57 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). Затем органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-18** в виде белого твердого вещества (2,3 мг, 4,5 мкмоль, выход 4%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,05 (dt, $J=8,4$, 1,9 Гц, 1H), 5,15-5,01 (m, 1H), 4,69 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,48-4,10 (m, 4H), 2,97-2,75 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,38 (dd, $J=13,0$, 4,3 Гц, 1H), 2,35-2,24 (m, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,81 (d, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,74-1,57 (m, 5H), 1,49 (d, $J=12,2$ Гц, 1H).

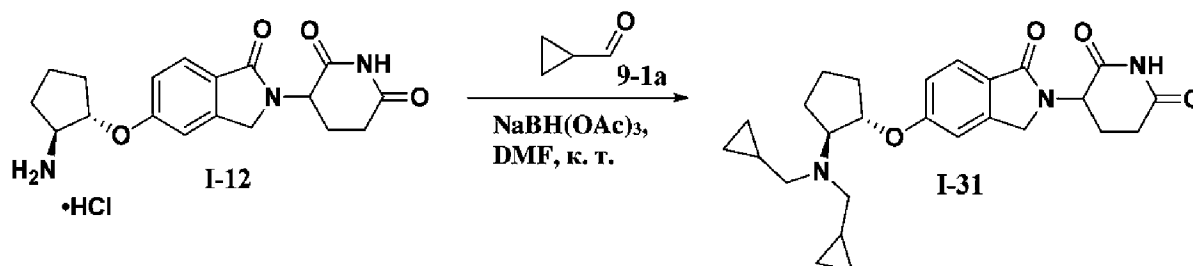
Пример 8. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(изопропил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-25)



К перемешиваемой суспензии соли HCl и **I-12** (50 мг, 0,13 ммоль), ацетона (0,03 мл, 0,4 ммоль) и MgSO_4 (32 мг, 0,26 ммоль) в DMA (1,0 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84 мг, 0,40 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли ацетальдегид (**2-1**, 0,04 мл, 0,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл) и фильтровали через фриттовый шприц. Полученный раствор непосредственно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-25** (6,1 мг, 0,013 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeCN- d_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,95 (ddd, $J=13,3$, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,27 (dd, $J=16,7$, 4,1 Гц, 1H), 4,19 (dd, $J=16,7$, 4,9 Гц, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,29-

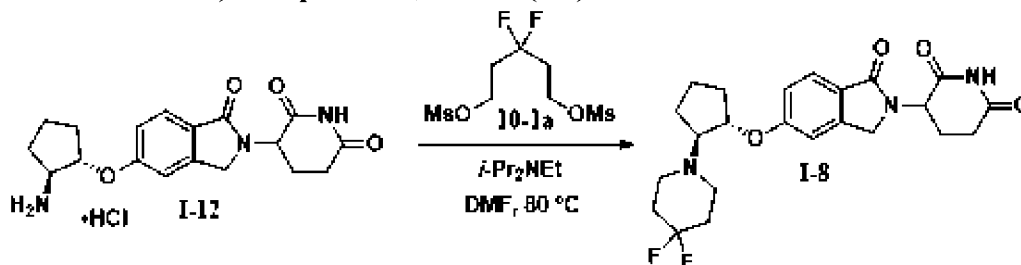
3,17 (m, 1H), 2,85-2,57 (m, 4H), 2,31 (qd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 4H), 1,14-0,96 (m, 9H).

Пример 9. 3-(5-(((1S,2S)-2-(бис(Циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-31)



К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-12** (26 мг, 0,068 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (43,5 мг, 0,205 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (**9-1a**, 0,02 мл, 0,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-31** (12,6 мг, 0,0272 ммоль, выход 40%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 452,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,24 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 5,22-5,02 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,41-4,21 (m, 2H), 3,70-3,46 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,66-2,23 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,54 (s, 1H), 0,97-0,82 (m, 2H), 0,45 (s, 4H), 0,23-0,01 (m, 4H).

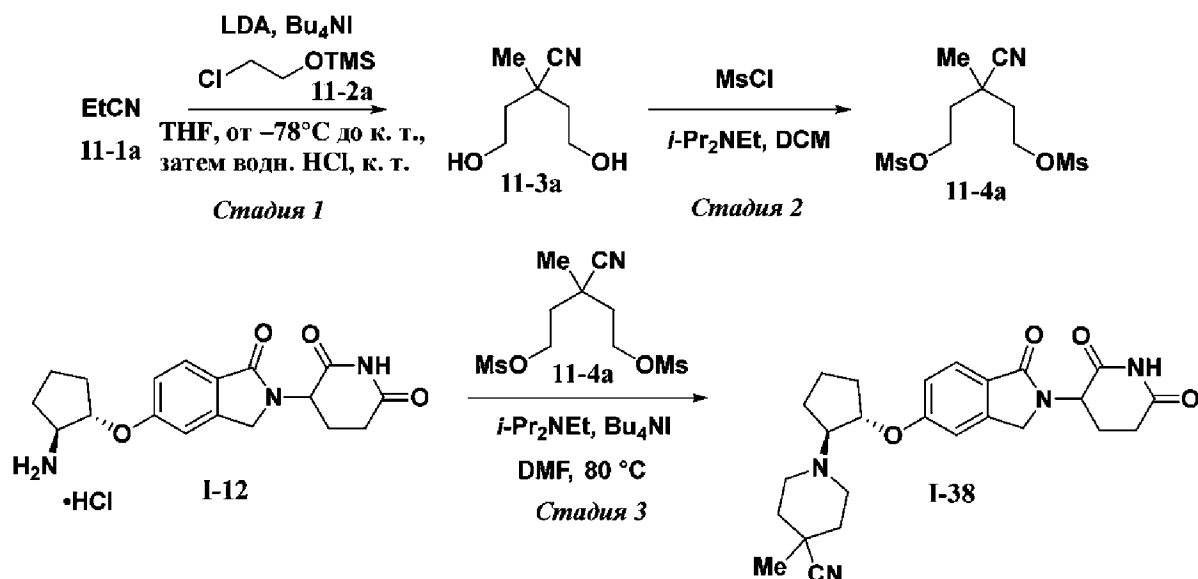
Пример 10. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-8)



3,3-Дифторпентан-1,5-диилдиметансульфонат **10-1a** получали, как описано в патенте США US2017/145026 A1.

К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-12** (26 мг, 0,068 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,05 мл, 0,3 ммоль) в DMF (0,7 мл) добавляли **10-1a** (30,4 мг, 0,103 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-8** (2,4 мг, 5,3 мкмоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 448,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,03 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 1H), 6,99-6,84 (m, 2H), 5,04 (ddd, $J=13,4, 5,3, 2,0$ Гц, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 4H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,03-1,79 (m, 5H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,53-1,41 (m, 2H).

Пример 11. 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил (I-38)



Стадия 1. 4-Гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-2-метилбутаннитрил (11-3a)

К перемешиваемому раствору пропионитрила (**11-1a**, 1,30 мл, 182 ммоль) и Bu_4NI (0,67 г, 1,8 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям LDA (12,1 мл, 18,2 ммоль, 1,5 М в циклогексане) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C , нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C , по каплям добавляли (2-хлорэтокси)триметилсилан (**11-2a**, 2,9 мл, 18 ммоль) и полученную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли другую порцию LDA (12,1 мл, 18,2 ммоль, 1,5 М в циклогексане). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C , а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C , добавляли по каплям второй эквивалент (2-хлорэтокси)триметилсилана (**11-2a**, 2,9 мл, 18 ммоль), обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали ее в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью Et_2O (x3). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт растворяли в THF (10 мл) и добавляли 0,5 М HCl (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **11-3a** (250 мг, 1,75 ммоль, выход 10%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,95-3,84 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

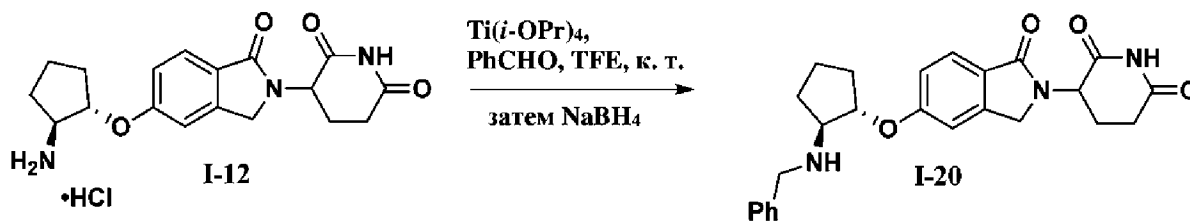
Стадия 2. 3-Циано-3-метилпентан-1,5-диилдиметансульфонат (11-4a)

К перемешиваемому раствору **11-3a** (260 мг, 1,83 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (1,3 мл, 7,3 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,28 мл, 3,6 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C, а затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали с помощью DCM (x 2). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **11-4a** в виде желтого масла. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 4,36 (t, *J*=6,4 Гц, 4H), 3,01 (s, 6H), 2,12 (dt, *J*=14,7, 6,5 Гц, 2H), 1,99 (dt, *J*=14,7, 6,4 Гц, 2H), 1,41 (s, 3H).

Стадия 3. 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрил (I-38)

К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-12** (500 мг, 1,32 ммоль), Bu₄NI (49 мг, 0,13 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (1,1 мл, 6,6 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли **11-4a** (433 мг, 1,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 дней при 80°C. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1) в DCM с получением **I-38** (104,7 мг, 0,232 ммоль, выход 18%) в виде светло-бежевого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 451,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,23 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,09-6,90 (m, 2H), 5,10 (ddd, *J*=13,3, 5,2, 3,1 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,41-4,19 (m, 2H), 3,10-2,75 (m, 4H), 2,48-2,22 (m, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 3H), 1,63-1,40 (m, 4H), 1,34 (s, 3H).

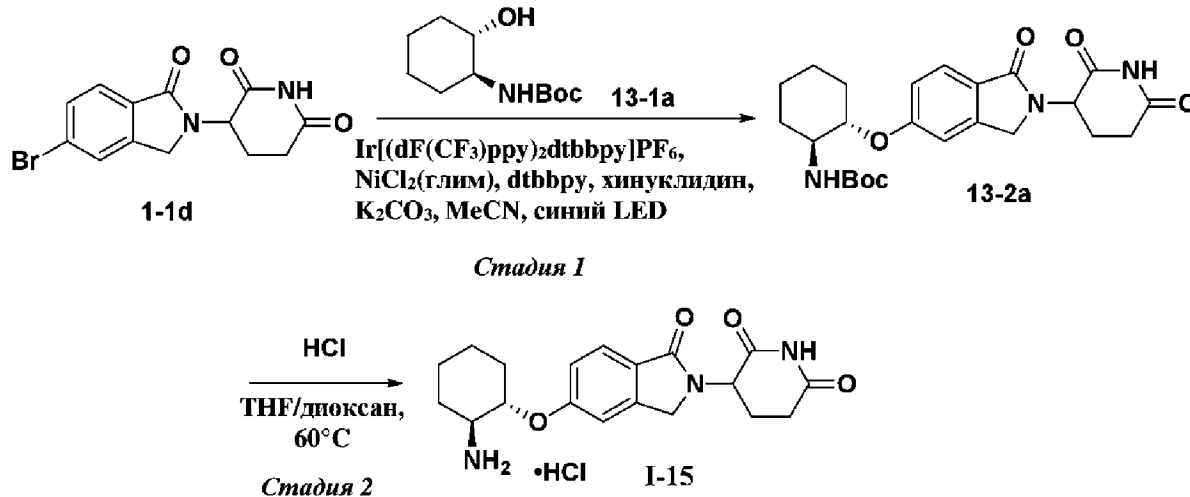
Пример 12. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Бензиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-20)



К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-12** (50 мг, 0,13 ммоль) и бензальдегида (0,02 мл, 0,2 ммоль) в безводном 2,2,2-трифторэтанол (1,2 мл) в атмосфере азота добавляли Ti(*i*-OPr)₄ (0,04 мл, 0,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем одной порцией добавляли NaBH₄ (7,5 мг, 0,20 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью водн. 1 М раствора муравьиной кислоты (0,2 мл) и фильтровали. Полученный раствор непосредственно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **I-20** (30,2 мг, 0,062 ммоль, выход 47%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 434,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,38-7,26 (m,

4H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,13 (dd, $J=6,6$, 2,1 Гц, 1H), 7,00 (dt, $J=8,4$, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (ddd, $J=13,2$, 5,1, 3,2 Гц, 1H), 4,71-4,55 (m, 1H), 4,43-4,16 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,4$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,81-1,59 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H).

Пример 13. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-15)



Стадия 1. трет-Бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)карбамат (13-2a)

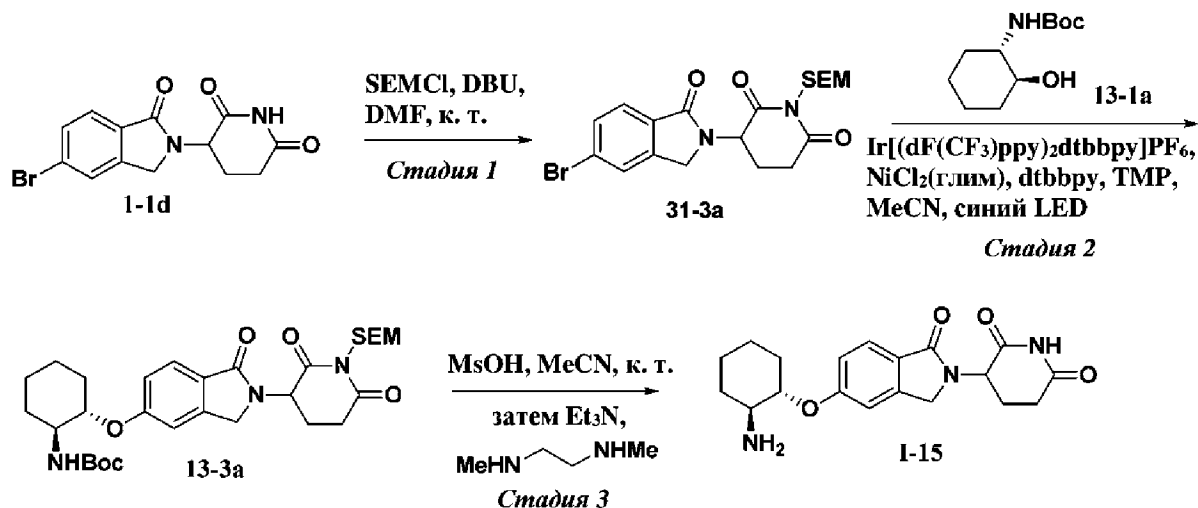
К 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**1-1d**, 1600 мг, 4,95 ммоль), трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбамату (**13-1a**, 1066 мг, 4,95 ммоль), NiCl_2 (глим) (54 мг, 0,25 ммоль), dtbbpy (66 мг, 0,25 ммоль), $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (56 мг, 0,050 ммоль), хинуклидину (55 мг, 0,50 ммоль) и K_2CO_3 (684 мг, 4,95 ммоль) в атмосфере азота добавляли MeCN (30 мл) и полученную смесь затем энергично перемешивали в течение 70 ч. в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 3% MeOH в DCM с получением **13-2a** (282 мг, 0,616 ммоль, выход 12%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+ = 402,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,97 (s, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,13-6,92 (m, 2H), 5,19 (dd, $J=13,2$, 5,2 Гц, 1H), 4,56 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,33 (qd, $J=13,0$, 5,0 Гц, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-15)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)карбамата (**13-2a**, 282 мг, 0,616 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (1,0 мл, 4,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Наблюдалось образование белого осадка.

Реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O (10 мл) и фильтровали. Осадок промывали с помощью Et₂O (x4) и затем высушивали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли **I-15** (242 мг, 0,614 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 358,1. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,75 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,56 (dd, *J*=17,7, 1,8 Гц, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,45 (ddd, *J*=12,1, 9,8, 4,3 Гц, 1H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,51 (qd, *J*=13,0, 5,4 Гц, 1H), 2,39-2,14 (m, 3H), 1,84 (t, *J*=10,1 Гц, 2H), 1,60 (qd, *J*=12,5, 4,0 Гц, 1H), 1,49-1,29 (m, 3H).

Альтернативно превращение **1-1d** в **I-15** также обеспечивали посредством следующей процедуры синтеза.



Стадия 1. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-дион (**31-3a**)

К перемешиваемому раствору **1-1d** (10,0 г, 30,9 ммоль) и DBU (6,9 мл, 46 ммоль) в DMF (95 мл) добавляли SEMCl (6,6 мл, 37 ммоль) при 0°C, обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали ее в течение 5 ч. Добавляли дополнительную порцию DBU (3,5 мл, 23 ммоль) и SEMCl (3,3 мл, 19 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве EtOAc (~50 мл) и добавляли смесь Et₂O:гептан (об./об. = 1:2, 400 мл). Полученный мутный раствор оставляли отстаиваться при -5°C в течение ночи. Образованный осадок фильтровали, промывали гептаном (x3) и высушивали под вакуумом с получением **31-3a** (11,53 г, 25,4 ммоль, выход 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 453,4. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,75 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, *J*=13,2, 4,7 Гц, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

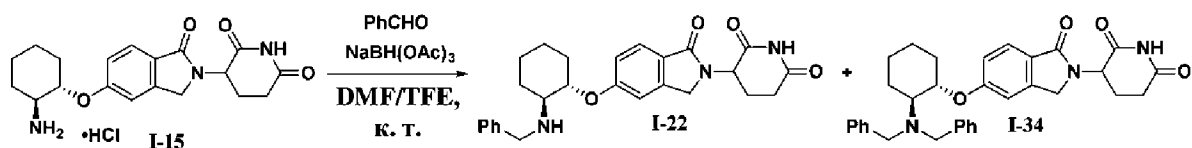
ил)окси)циклогексил)карбамат (13-3а)

К перемешиваемому раствору **31-3а** (5,00 г, 11,0 ммоль), **13-1а** (2,37 г, 11,0 ммоль), NiCl_2 (глим) (0,121 г, 0,551 ммоль), dtbbpy (0,148 г, 0,551 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (0,124 г, 0,110 ммоль) в дегазированном MeCN (24 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 1,9 мл, 11 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 18 ч. в условиях освещения голубыми светодиодами при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **13-3а** (5,50 г, 9,36 ммоль, выход 85%) в виде желтой пены. MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 586,7$.

Стадия 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-15)**

К раствору **13-3а** (4,88 г, 8,30 ммоль) в DCM (60 мл) в атмосфере азота добавляли метансульфоновую кислоту (2,2 мл, 33 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (9,3 мл, 66 ммоль) и N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (1,1 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, гасили 50% насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:изопропанол (об./об. = 5:1, x4). Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал суспендировали в минимальном количестве MeCN, подвергали воздействию ультразвука и фильтровали. Полученное твердое вещество прополаскивали диэтиловым эфиром (x3) и высушивали под вакуумом с получением **I-12** (1,92 г, 5,37, выход 65%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,19 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 2,90 (ddd, $J=17,3$, 13,6, 5,5 Гц, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,59 (ddd, $J=17,3$, 4,4, 2,3 Гц, 1H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,44-1,14 (m, 4H).

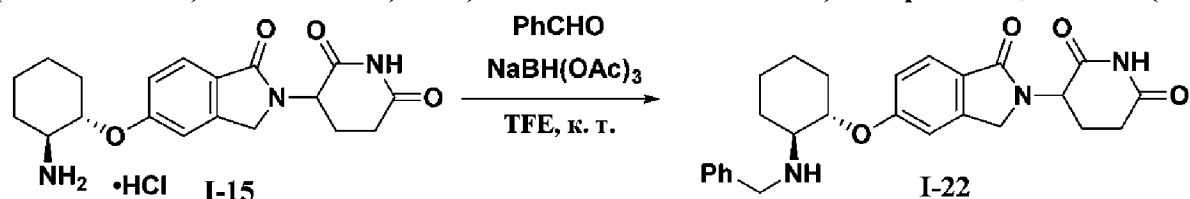
Пример 14. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-22) и 3-(5-(((1S,2S)-2-(дибензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-34)



К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-15** (30,2 мг, 0,073 ммоль) в DMF (2 мл) и трифторэтаноле (1 мл) добавляли бензальдегид (7 мкл, 0,07 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

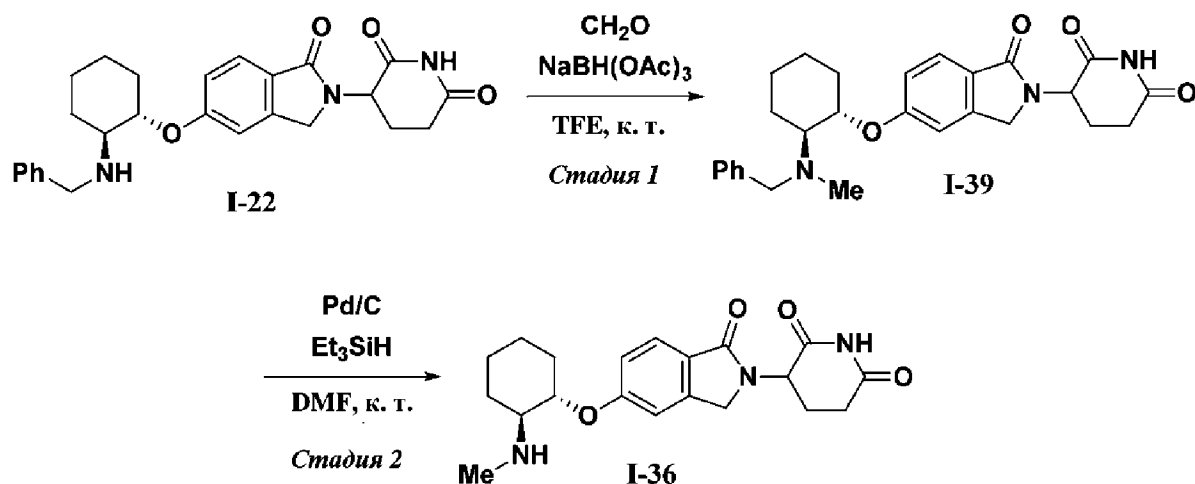
(46 мг, 0,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством добавления одной капли муравьиной кислоты и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-22** и **I-34** с чистотой, составляющей приблизительно 90%. Оба соединения повторно 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 **I-22** (6,1 мг, 0,012 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества и **I-34** (7,1 мг, 0,012 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. MS **I-22** [M+H]⁺ = 448,2. ¹H ЯМР of **I-22** (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,03 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 1,9 Гц, 1H), 4,42-4,16 (m, 3H), 3,88 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,77 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 2,88-2,64 (m, 3H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,46-1,21 (m, 4H). MS **I-34** [M+H]⁺ = 538,4. ¹H ЯМР of **I-34** (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,82 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,33-7,06 (m, 12H), 5,05 (dt, *J*=13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,54 (tt, *J*=9,6, 4,4 Гц, 1H), 4,41-4,16 (m, 2H), 3,75 (d, *J*=13,7 Гц, 2H), 3,62 (dd, *J*=14,1, 4,4 Гц, 2H), 2,90-2,62 (m, 3H), 2,53-2,29 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,46 (qt, *J*=12,8, 3,3 Гц, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H), 1,24-1,06 (m, 2H).

Альтернативная процедура синтеза 3-(5-(((1S,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-22**)



К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-15** (59 мг, 0,150 ммоль) и бензальдегида (0,08 мл, 0,8 ммоль) в TFE (1 мл) добавляли одной порцией NaBH(OAc)₃ (159 мг, 0,749 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в DCM с получением **I-22** (43 мг, 0,096 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

Пример 15. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-36**)



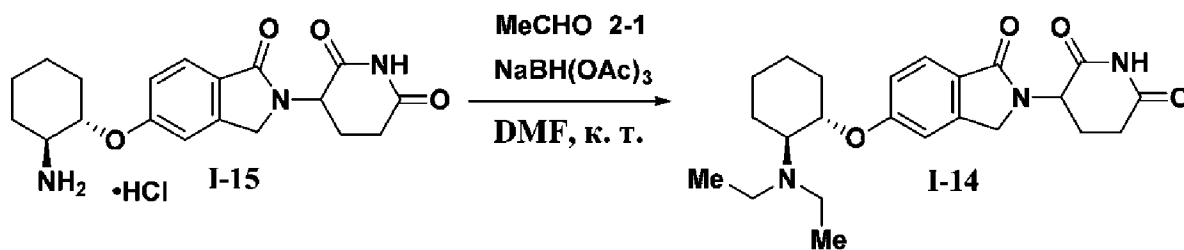
Стадия 1. **3-(5-(((1S,2S)-2-(Бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-39)**

К перемешиваемому раствору **I-22** (43 мг, 0,096 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30,5 мг, 0,144 ммоль) в TFE (1 мл) добавляли 37% раствор формальдегида в H_2O (0,014 мл, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл), промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 , высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **I-39** (44 мг, 0,094 ммоль, выход 98%) в виде белого порошкообразного вещества. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,1$.

Стадия 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(Метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-36)**

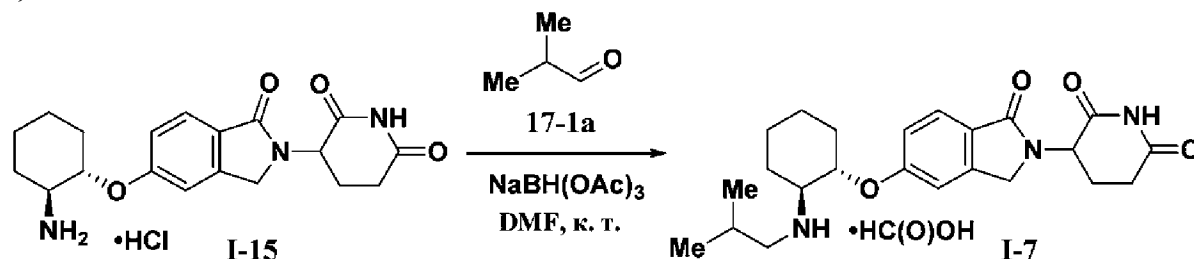
К перемешиваемому раствору **I-39** (44 мг, 0,095 ммоль) в DMF (1 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (10 вес. %, 10 мг, 9,5 мкмоль) с последующим добавлением триэтилсилана (0,05 мл, 0,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой из Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt_3) в DCM с получением **I-36** (14,7 мг, 0,039 ммоль, выход 41%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,67 (dd, $J=8,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,09-6,94 (m, 2H), 5,07 (dt, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,35-4,06 (m, 3H), 2,87-2,68 (m, 2H), 2,62 (dddd, $J=10,8, 8,7, 4,2, 2,0$ Гц, 1H), 2,38 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,42-1,10 (m, 5H).

Пример 16. **3-(5-(((1S,2S)-2-(Диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-14)**



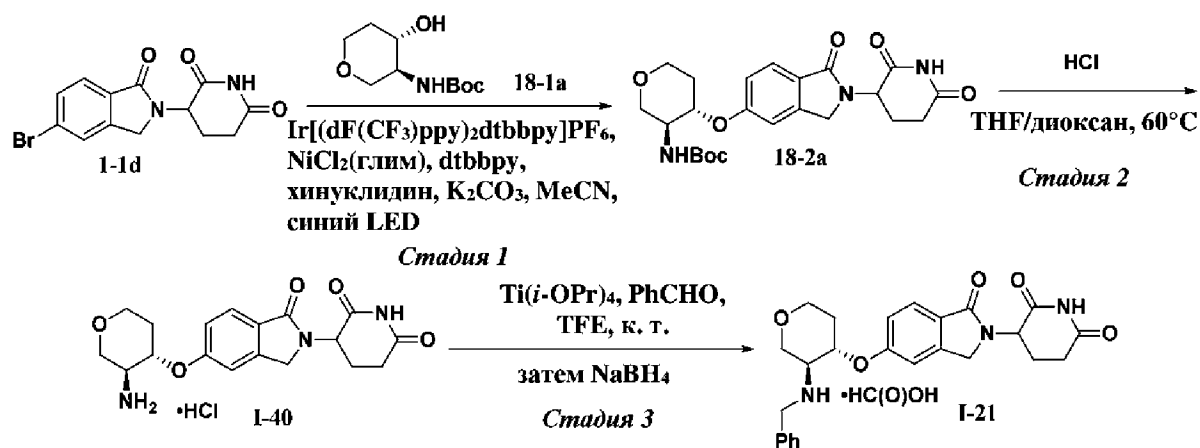
К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-15** (80 мг, 0,18 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (115 мг, 0,542 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли ацетальдегид (**2-1**, 0,03 мл, 0,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-14** (30,1 мг, 0,073 ммоль, выход 29%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 414,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,78-8,37 (m, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,16-6,93 (m, 2H), 5,18 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,46-4,24 (m, 3H), 2,94-2,77 (m, 3H), 2,70-2,51 (m, 4H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 3H), 1,48-1,23 (m, 4H), 0,97 (t, *J*=7,1 Гц, 6H).

Пример 17. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(изобутиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-7)



К перемешиваемому раствору соли HCl и **I-15** (50 мг, 0,13 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (40,4 мг, 0,190 ммоль) в DMF (1,5 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией изобутиральдегид (**17-1a**, 0,014 мл, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 5 mM NH₄OH) и собирали в пробирки, содержащие муравьиную кислоту (2 капли). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-7** (17,3 мг, 0,037 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 414,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,32 (s, 1H), 7,97-7,39 (br s, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 5,02 (dt, *J*=13,2, 5,6 Гц, 1H), 4,56 (dtd, *J*=13,9, 9,8, 4,1 Гц, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 4H), 2,32-2,03 (m, 4H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,43-1,21 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 6H).

Пример 18. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((3S,4S)-3-(бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-21)



Стадия 1. трет-Бутил-((3S,4S)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (18-2a)

К 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**1-1d**, 550 мг, 1,70 ммоль), трет-бутил-((3*S*,4*S*)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамату (**18-1a**, 499 мг, 2,30 ммоль), NiCl₂ (глим) (19 мг, 0,085 ммоль), dtbbpy (23 мг, 0,085 ммоль), Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (19 мг, 0,017 ммоль), хинуклидину (18,9 мг, 0,170 ммоль) и K₂CO₃ (235 мг, 1,70 ммоль) в атмосфере азота добавляли MeCN (15 мл) и полученную смесь дегазировали путем барботирования азота во время обработки ультразвуком в течение 40 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре в течение 120 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, фильтровали через небольшой слой из Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 3% MeOH в DCM с получением **18-2a** (143 мг, 0,305 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества. MS [M-/Bu+H]⁺ = 404,2.

Стадия 2. **3-(5-(((3S,4S)-3-Аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-40)**

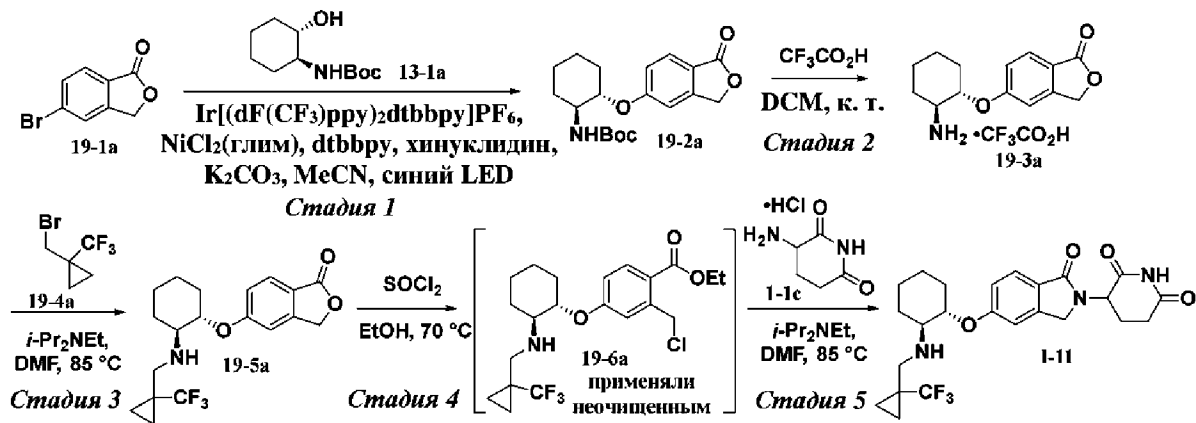
К перемешиваемому раствору **18-2a** (143 мг, 0,311 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (1,0 мл, 4,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 60°C. Наблюдали образование белого осадка. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O и фильтровали. Полученный осадок промывали с помощью Et₂O (4х) и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли **I-40** (127 мг, 0,305 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки MS [M+H]⁺ = 360,2.

Стадия 3. Соль НС(О)ОН и 3-(5-(((3S,4S)-3-(бензиламино)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-21)

К перемешиваемому раствору **I-40** (40 мг, 0,10 ммоль) и бензальдегида (0,015 мл, 0,15 ммоль) в безводном TFE (1,2 мл) в атмосфере азота добавляли $\text{Ti}(i\text{-OPr})_4$ (0,03 мл, 0,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем одной порцией добавляли NaBH_4 (6 мг, 0,2 ммоль) и полученную смесь

перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (0,1 мл), перемешивали в течение 10 минут, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-21** (4,4 мг, 0,0087 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,09 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,36 (dd, $J=17,2, 12,2$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,2, 8,5$ Гц, 1H), 3,88 (dd, $J=11,8, 4,5$ Гц, 1H), 3,84-3,76 (m, 3H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,22 (dd, $J=11,4, 8,1$ Гц, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,2, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,67 (td, $J=7,8, 4,1$ Гц, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,52 (dtd, $J=13,2, 9,2, 4,1$ Гц, 1H).

Пример 19. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-11)



Стадия 1. трет-Бутил-((1S,2S)-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклогексил)карбамат (19-2a)

К 5-бромизобензофуран-1(3H)-ону (**19-1a**, 500 мг, 2,35 ммоль), трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбамату (**13-1a**, 505 мг, 2,35 ммоль), NiCl_2 (глим) (26 мг, 0,12 ммоль), dtbbpy (32 мг, 0,12 ммоль), $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (26 мг, 0,023 ммоль), хинуклидину (26 мг, 0,24 ммоль) и K_2CO_3 (324 мг, 2,35 ммоль) добавляли MeCN (30 мл) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 22 ч. в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **19-2a** (732 мг, 1,93 ммоль, выход 82%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+ = 292,1$.

Стадия 2. Соль $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и 5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (19-3a)

К перемешиваемому раствору **19-2a** (700 мг, 1,85 ммоль) в DCM (0,6 мл) добавляли

CF₃CO₂H (0,6 мл, 7,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с гептаном (3х), с получением трифторацетатной соли **19-3а** (710 мг, 1,83 ммоль, выход 99%) в виде вязкого желтого масла. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS [M+H]⁺ = 247,9.

Стадия 3. **5-(((1S,2S)-2-(((1-
(Трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-
он (19-5а)**

К перемешиваемому раствору **19-3а** (300 мг, 0,830 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,43 мл, 2,5 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли 1-(бромметил)-1-(трифторметил)циклопропан (**19-4а**, 0,2 мл, 1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc (с 1% NEt₃) в гептане с получением **19-5а** (53 мг, 0,14 ммоль, выход 17%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 370,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,73 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,02 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,10 (ddd, *J*=10,0, 8,4, 4,2 Гц, 1H), 2,84 (q, *J*=13,1 Гц, 2H), 2,71 (ddd, *J*=10,6, 8,6, 4,1 Гц, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,82-1,59 (m, 3H), 1,42-1,23 (m, 3H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H).

Стадия 4. **Этил-2-(хлорметил)-4-(((1S,2S)-2-(((1-
(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)бензоат (19-6а)**

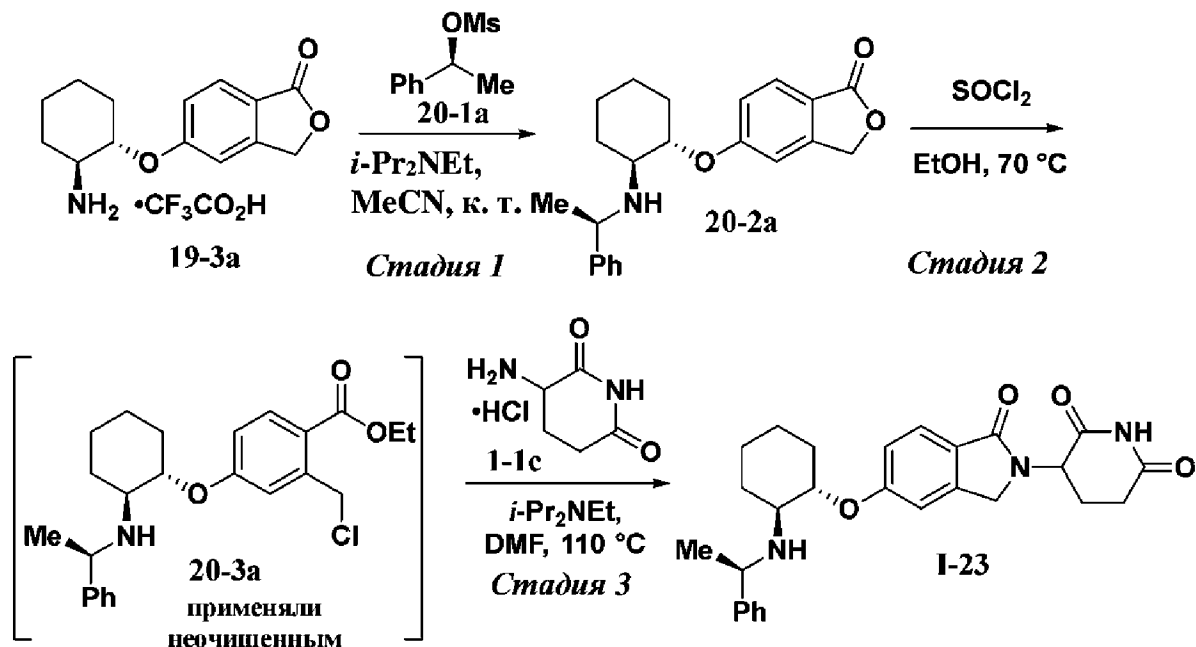
К перемешиваемому раствору **19-5а** (53 мг, 0,14 ммоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли SOCl₂ (0,06 мл, 0,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Добавляли дополнительную порцию SOCl₂ (0,02 мл, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 7 ч. при 70°C. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали ее до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с гептаном (2 х), с получением неочищенного **19-6а** в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS [M+H]⁺ = 435,7.

Стадия 5. **3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(((1-
(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-
ил)пиперидин-2,6-дион (I-11)**

К перемешиваемому раствору неочищенного (**19-6а**) (~0,14 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,10 мл, 0,57 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1с**, 47 мг, 0,29 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-11** (8,3 мг, 0,017 ммоль, выход 12% с 2-х стадий) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 480,0. ¹H

ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 8,29 (s, 1H), 7,79-7,55 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 5,11 (ddd, $J=13,3$, 5,2, 2,9 Гц, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 4,09 (td, $J=9,2$, 4,3 Гц, 1H), 2,91-2,77 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,32 (qd, $J=12,8$, 5,8 Гц, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 3H), 1,44-1,13 (m, 4H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H).

Пример 20. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-23)



Стадия 1. 5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-Фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (20-2a)

(S)-1-Фенилэтилметансульфонат **20-1a** получали из (S)-1-фенилэтанола, как сообщалось в патенте США US2018/9796 A1, 2018 г. (также см. пример 19, стадии 1 и 2).

К перемешиваемому раствору **19-3a** (170 мг, 0,471 ммоль) и $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,41 мл, 2,35 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли раствор (S)-1-фенилэтилметансульфоната **20-1a** (451 мг, 2,25 ммоль) в MeCN (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 72 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc (с 1% Et₃N) в гептане с получением **20-2a** (60 мг, 0,17 ммоль, выход 36%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[M+H]^+ = 352,0$. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,72 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 6,98 (dd, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,17 (d, $J=2,1$ Гц, 2H), 4,13 (ddd, $J=9,3$, 7,8, 4,0 Гц, 1H), 3,91 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,54 (ddd, $J=9,2$, 7,8, 4,1 Гц, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,41-1,12 (m, 4H) 1,27 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 2. Этил-2-(хлорметил)-4-(((1S,2S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)бензоат (20-3a)

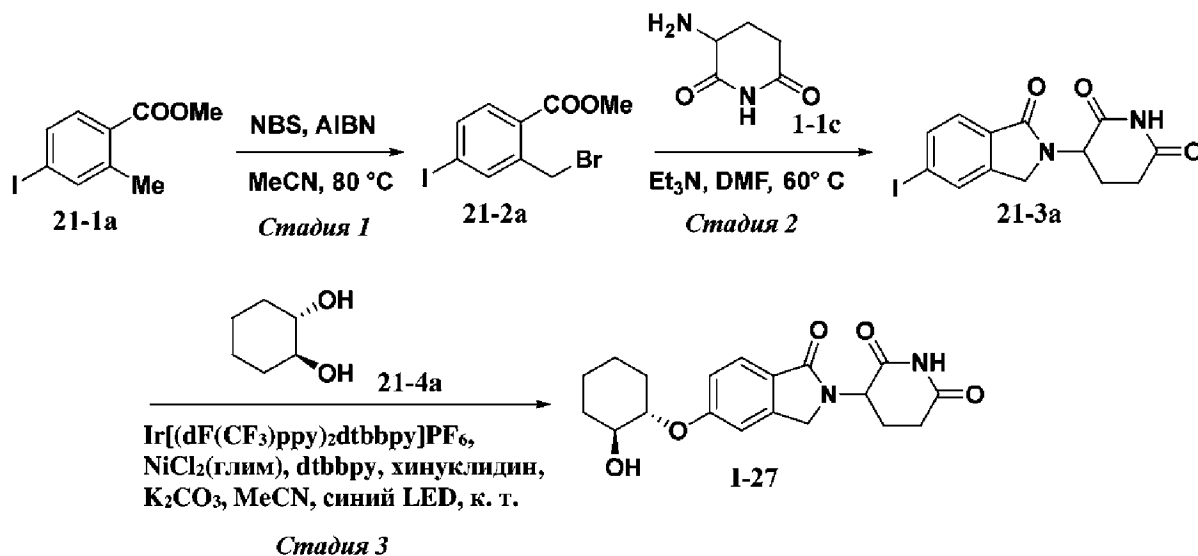
К перемешиваемому раствору **20-2a** (60 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (1,0 мл) добавляли SOCl₂ (0,074 мл, 1,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до

сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe (х 3), с получением неочищенного **20-3a** в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS $[M+H]^+ = 416,1$.

Стадия 3. **3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-23)**

К перемешиваемому раствору неочищенного **20-3a** (~0,17 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,149 мл, 0,855 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1c**, 37,2 мг, 0,291 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, а затем при 110°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-23** (33,3 мг, 0,071 ммоль, выход 42% с 2-х стадий) в виде грязно-белого порошкообразного вещества. MS $[M+H]^+ = 462,2$. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,67 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,09 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 2,6 Гц, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,36-1,09 (m, 4H), 1,25 (d, *J*=6,7 Гц, 3H).

Пример 21. 3-(5-(((1S,2S)-2-Гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-27)



Стадия 1. Метил-2-(бромметил)-4-йодбензоат (21-2a)

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, которую продували азотом и содержали в инертной атмосфере азота, помещали метил-4-йод-2-метилбензоат (**21-1a**, 170 г, 616 ммоль), MeCN (1,0 л), AIBN (10,1 г, 61,5 ммоль) и NBS (131,6 г, 739,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% EtOAc/петролейный эфир. Собранные фракции концентрировали под вакуумом с

получением **21-2a** (50,0 г, 141 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 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).

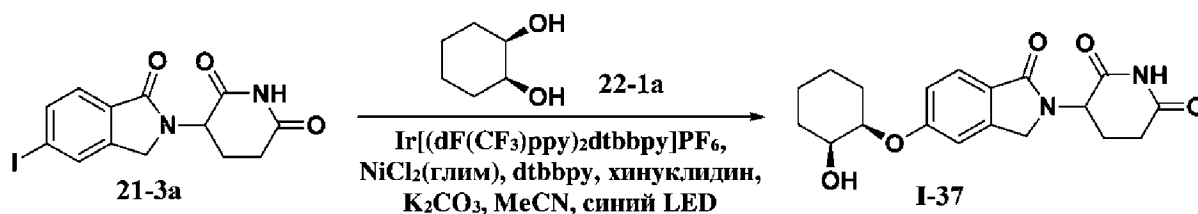
Стадия 2. 3-(5-Йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (21-3a)

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л загружали **21-2a** (50 г, 141 ммоль), соль $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-1c**, 34,18 г, 141,2 ммоль), DMF (500 мл) и Et_3N (42,4 г, 419 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 48 ч. при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления 500 мл воды/льда. Значение pH раствора регулировали до pH=5 с помощью 1 М водн. раствора HCl. Твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали с помощью 3×500 мл EtOAc и высушивали под вакуумом с получением **21-3a** (13 г, 35 ммоль, выход 25%) в виде серого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371,0$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 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. 3-(5-(((1S,2S)-2-Гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-27)

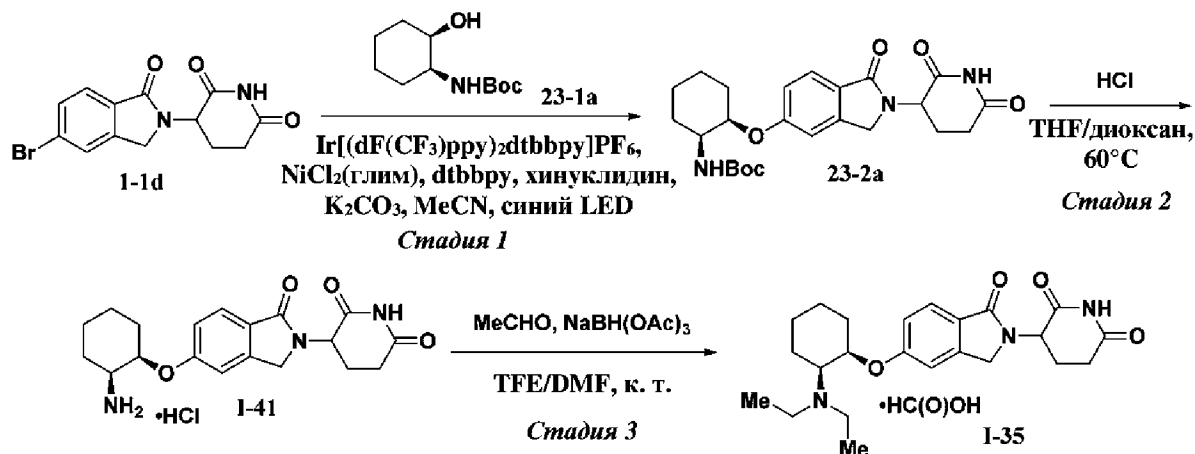
К перемешиваемой суспензии 3-(5-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**21-3a**, 30 мг, 0,081 ммоль), хинуклидина (1 мг, 8 мкмоль), $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (1 мг, 0,8 мкмоль) и K_2CO_3 (11,2 мг, 0,09 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли (1S,2S)-циклогексан-1,2-диол (**21-4a**, 24 мг, 0,20 ммоль) с последующим добавлением аликвоты раствора на основе Ni-катализатора (0,025 M, 0,16 мл, 4 мкмоль), полученного путем растворения NiCl_2 (глим) (22 мг, 0,1 ммоль) и dtbbpy (27 мг, 0,1 ммоль) в MeCN (4 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азота в раствор в условиях обработки ультразвуком в течение 30 мин. и затем энергично перемешивали в течение 5 дней в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN (4 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-27** (3,2 мг, 0,0089 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,31-7,14 (m, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,37 (dd, $J=17,1$, 4,9 Гц, 1H), 4,24 (dd, $J=17,1$, 4,4 Гц, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 2,90 (ddd, $J=17,4$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,37 (qd, $J=13,2$, 4,3 Гц, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 4H).

Пример 22. 3-(5-(((1R*,2S*)-2-Гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-37)



К перемешиваемой суспензии 3-(5-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**21-3a**, 30 мг, 0,081 ммоль), $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (1 мг, 0,8 мкмоль), хинуклидина (1 мг, 8 мкмоль), K_2CO_3 (11,2 мг, 0,09 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли *цис*-циклогексан-1,2-диол (**22-1a**, 24 мг, 0,20 ммоль) с последующим добавлением аликвоты раствора на основе Ni-катализатора (0,025 M, 0,16 мл, 4 мкмоль), полученного путем растворения NiCl_2 (глим) (22 мг, 0,1 ммоль) и dtbbpy (27 мг, 0,1 ммоль) в MeCN (4 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азота через смесь в условиях обработки ультразвуком в течение 30 мин. и затем энергично перемешивали в течение 4 дней в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (4 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, лиофилизировали с получением **I-37** (2,1 мг, 0,0056 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,20 (dd, $J=13,1$, 5,2 Гц, 1H), 4,50 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,34 (qd, $J=13,1$, 5,0 Гц, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 3H).

Пример 23. Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-35**)**



Стадия 1. трет-Бутил-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)карбамат (23-2a**)**

К 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**1-1d**, 800 мг, 2,48 ммоль), NiCl_2 (глим) (27 мг, 0,12 ммоль), dtbbpy (33 мг, 0,12 ммоль), хинуклидину (28 мг, 0,25 ммоль), трет-бутил-((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)карбамату (**23-1a**, 533 мг, 2,48

ммоль) и K_2CO_3 (342 мг, 2,48 ммоль) в атмосфере азота добавляли MeCN (15 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азота через смесь в условиях обработки ультразвуком в течение 30 мин. и затем энергично перемешивали в течение 100 часов в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, фильтровали через слой из Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 3% MeOH в DCM с получением **23-2a** (121 мг, 0,16 ммоль, выход 6,5%) в виде белого твердого вещества с чистотой, составляющей приблизительно 60%. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS $[M-tBu+H]^+ = 402,3$.

Стадия 2. 3-(5-(((1R,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-41)

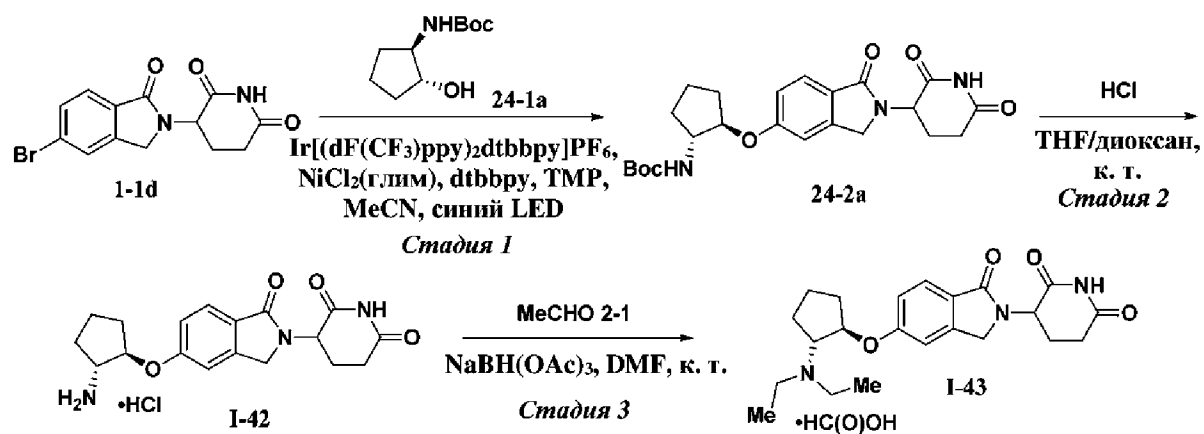
К перемешиваемому раствору **23-2a** (121 мг, 0,161 ммоль, чистота ~60%) в THF (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (1,0 мл, 4,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Наблюдали образование белого осадка. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O и фильтровали. Белый осадок промывали с помощью Et₂O (4х) и высушивали под вакуумом с получением гидрохлоридной соли **I-41** (64 мг, 0,16 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS $[M+H]^+ = 358,1$.

Стадия 3. 3-(5-(((1R,2S)-2-(Диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-35)

К перемешиваемому раствору **I-41** (50 мг, 0,13 ммоль) и ацетальдегида (**2-1**, 0,03 мл, 0,5 ммоль) в безводном TFE (2 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией NaBH(OAc)₃ (103 мг, 0,487 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре.

Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, повторно растворяли в DMF (2 мл) и добавляли дополнительное количество NaBH(OAc)₃ (103 мг, 0,487 ммоль) и ацетальдегида (**2-1**, 0,03 мл, 0,5 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 2,5 ч. и затем гасили с помощью 1 М водн. раствора HCOOH (0,2 мл). Смесь непосредственно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-35** (10,9 мг, 0,023 ммоль, выход 14%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[M+H]^+ = 414,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,12 (dt, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,10-5,01 (m, 2H), 4,37 (dd, *J*=16,8, 2,9 Гц, 1H), 4,29 (dd, *J*=16,8, 3,8 Гц, 1H), 3,18 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 3,08-2,90 (m, 4H), 2,88-2,65 (m, 2H), 2,40 (qd, *J*=13,2, 4,9 Гц, 1H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 4H), 1,14 (t, *J*=7,2 Гц, 6H).

Пример 24. Соль HС(О)ОН и 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-43)



Стадия 1. трет-Бутил-(((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (24-2a)

К перемешиваемой суспензии **1-1d** (263 мг, 0,813 ммоль), трет-бутил-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)карбамата (**24-1a**, 149 мг, 0,740 ммоль), NiCl_2 (глим) (9 мг, 0,04 ммоль), dtbbpy (11 мг, 0,042 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (10 мг, 9,1 мкмоль) в MeCN (2,5 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 0,13 мл, 0,77 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение ночи в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **24-2a** в виде белого твердого вещества (30,8 мг, 0,067 ммоль, выход 9%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 5,07 (ddd, $J=13,4, 5,2, 1,9$ Гц, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,52-4,16 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,90 (ddd, $J=18,3, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,60 (dd, $J=3,8, 1,8$ Гц, 1H), 2,38 (dd, $J=13,2, 4,5$ Гц, 1H), 2,14-1,83 (m, 3H), 1,83-1,58 (m, 3H), 1,50 (dq, $J=13,5, 7,1, 6,5$ Гц, 1H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 2. 3-(5-(((1R,2R)-2-Аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-42)

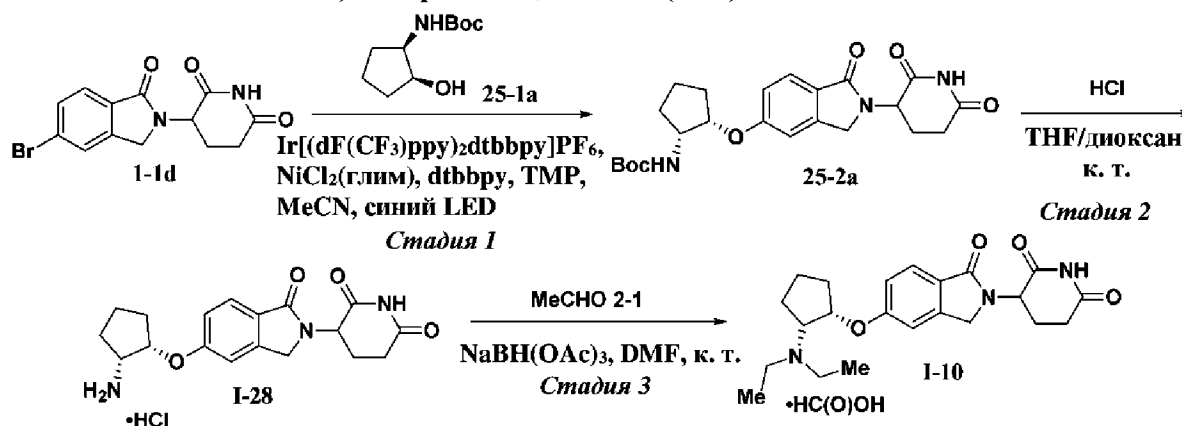
К перемешиваемому раствору **24-2a** (30 мг, 0,068 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (0,1 мл, 0,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и полученный белый осадок несколько раз промывали с помощью EtOAc. Затем собирали твердое вещество с получением гидрохлоридной соли **I-42** в виде желтого твердого вещества (10 мг, 0,025 ммоль, выход 37%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 8,31 (s, 3H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=4,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,08 (dt, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,14-5,02 (m, 1H), 4,85 (dt, $J=7,3, 4,2$ Гц, 1H), 4,47-4,23 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,3, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 4H).

Стадия 3. Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-

1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-43)

К перемешиваемому раствору **I-42** (10 мг, 0,026 ммоль) и ацетальдегида (**2-1**, 4 мкл, 0,08 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (17 мг, 0,079 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал 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 **I-43** в виде белого твердого вещества (7,8 мг, 0,017 ммоль, выход 65%). MS [M+H]⁺ = 400,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,05 (dt, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,47-4,19 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J*=18,3, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,60 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 2,38 (dd, *J*=13,1, 4,5 Гц, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,89 (d, *J*=6,3 Гц, 1H), 1,76-1,58 (m, 3H), 1,55-1,44 (m, 1H), 0,96 (t, *J*=7,1 Гц, 6H).

Пример 25. Соль HС(O)ОН и 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-10)



Стадия 1. трет-Бутил-((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (25-2a)

К перемешиваемой суспензии **1-1d** (280 мг, 0,868 ммоль), трет-бутил-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамата (**25-1a**, 167 мг, 0,828 ммоль), NiCl₂ (глим) (9,5 мг, 0,043 ммоль), dtbbpy (11,5 мг, 0,043 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (10 мг, 8,8 мкмоль) в MeCN (2,5 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 0,15 мл, 0,89 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. 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 **25-2a** в виде белого твердого вещества (78,1 мг, 0,174 ммоль, выход 21%). MS [M-H]⁻ = 442,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,81 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45-4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,90 (ddd, *J*=18,3,

13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (dd, $J=13,2, 4,5$ Гц, 1H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,30 (d, $J=2,8$ Гц, 9H).

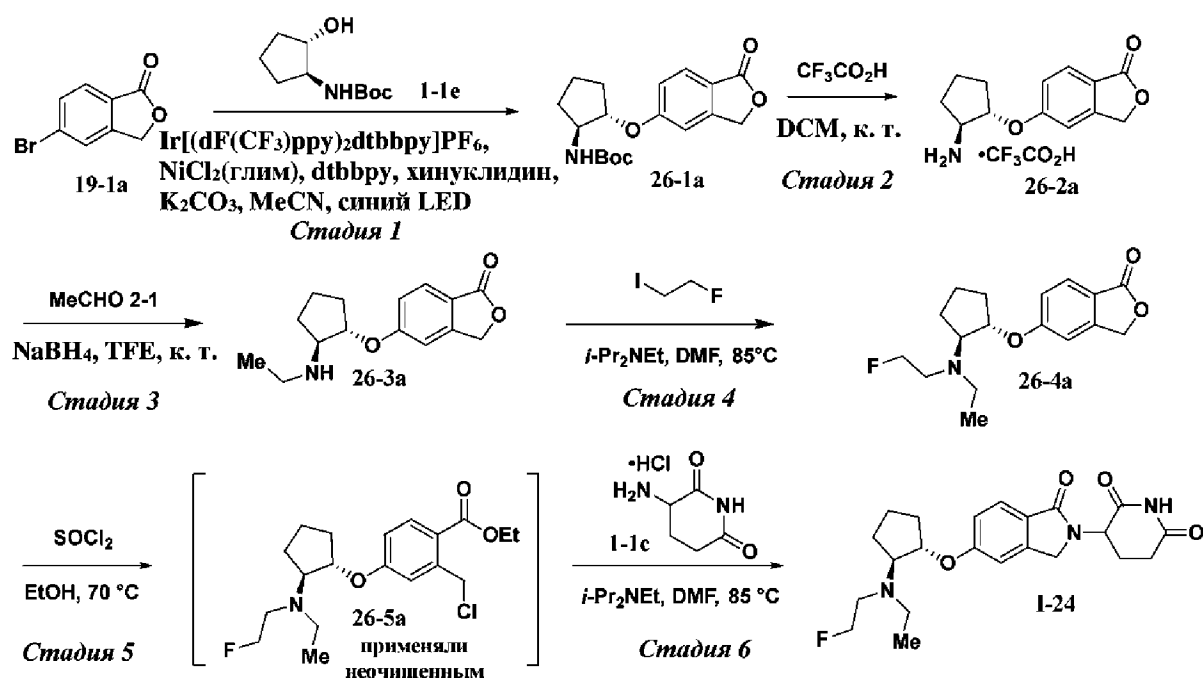
Стадия 2. 3-(5-(((1S,2R)-2-Аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-28)

К перемешиваемому раствору **25-2a** (78,1 мг, 0,176 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (0,15 мл, 0,60 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали несколько раз с помощью EtOAc и высушивали под вакуумом с получением гидрохлоридной соли **I-28** в виде желтого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 344,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,13 (dt, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50-4,22 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,7, 13,4, 5,3$ Гц, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,38 (dd, $J=13,2, 4,5$ Гц, 1H), 2,16-1,92 (m, 3H), 1,88-1,73 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 1H).

Стадия 3. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-10)

К перемешиваемому раствору **I-28** (50 мг, 0,13 ммоль) и ацетальдегида (**2-1**, 0,02 мл, 0,4 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (85 мг, 0,40 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал 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 **I-10** в виде белого твердого вещества (23,1 мг, 0,049 ммоль, выход 37%). MS $[M+H]^+ = 400,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50-4,16 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 5H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,39 (dd, $J=13,2, 8,7$ Гц, 1H), 2,03-1,67 (m, 5H), 1,67-1,57 (m, 1H), 0,95 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 26. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-24)



Стадия 1. трет-Бутил-((1S,2S)-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (26-1a)

К 5-бромизобензофуран-1(3H)-ону (**19-1a**, 1,12 г, 5,26 ммоль), трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамату (**1-1e**, 1,06 г, 5,26 ммоль), NiCl₂ (глим) (55 мг, 0,25 ммоль), dtbbpy (67 мг, 0,25 ммоль), Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (56 мг, 0,050 ммоль), хинуклидину (55 мг, 0,50 ммоль) и K₂CO₃ (688 мг, 4,98 ммоль) в атмосфере азота добавляли MeCN (25 мл) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 30 часов в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), фильтровали через слой из Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **26-1a** (1,38 г, 3,89 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества. MS [M-*t*Bu+H]⁺ = 278,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,75 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,24-7,03 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2. Соль CF₃CO₂H и 5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (26-2a)

К перемешиваемому раствору **26-1a** (1,9 г, 5,70 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2,18 мл, 28,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe (х 2), с получением трифторацетатной соли **26-2a** (1,97 г, 5,45 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS [M+H]⁺ = 234,3.

Стадия 3. 5-(((1S,2S)-2-(Этиламино)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (26-3a)

К перемешиваемому раствору **26-2a** (155,6 мг, 0,448 ммоль) и ацетальдегида (**2-1**, 0,03 мл, 0,5 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (2 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (199 мг, 0,939 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдали полное расходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подщелачивали с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 . Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% MeOH в DCM (с 0,1% Et_3N -модификатора) с получением **26-3a** (79,5 мг, 0,283 ммоль, выход 63%) в виде светло-желтой смолы. $\text{MS} [\text{M}+\text{H}]^+ = 262,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,57 (dt, $J=6,4$, 3,4 Гц, 1H), 3,31 (td, $J=6,7$, 3,7 Гц, 1H), 2,82-2,61 (m, 2H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,13 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия

4.

5-(((1S,2S)-2-(Этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (26-4a)

К перемешиваемому раствору **26-3a** (79,5 мг, 0,304 ммоль) и 1-фтор-2-йодэтана (140 мг, 0,805 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,15 мл, 0,86 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (40 мл) и промывали с помощью 0,5 М водн. раствора LiCl (10 мл), нас. водн. раствора NaHCO_3 (10 мл) и солевого раствора (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 5% MeOH в DCM (с 0,1% Et_3N -модификатора) с получением **26-4a** в виде бесцветной смолы (39,8 мг, 0,128 ммоль, выход 42%). $\text{MS} [\text{M}+\text{H}]^+ = 308,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22-7,05 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,75-4,30 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,93-2,74 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,85 (dd, $J=25,5$, 11,3 Гц, 3H), 1,55 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 1,08 (s, 3H).

Стадия

5.

Этил-2-(хлорметил)-4-(((1S,2S)-2-(Этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)бензоат (26-5a)

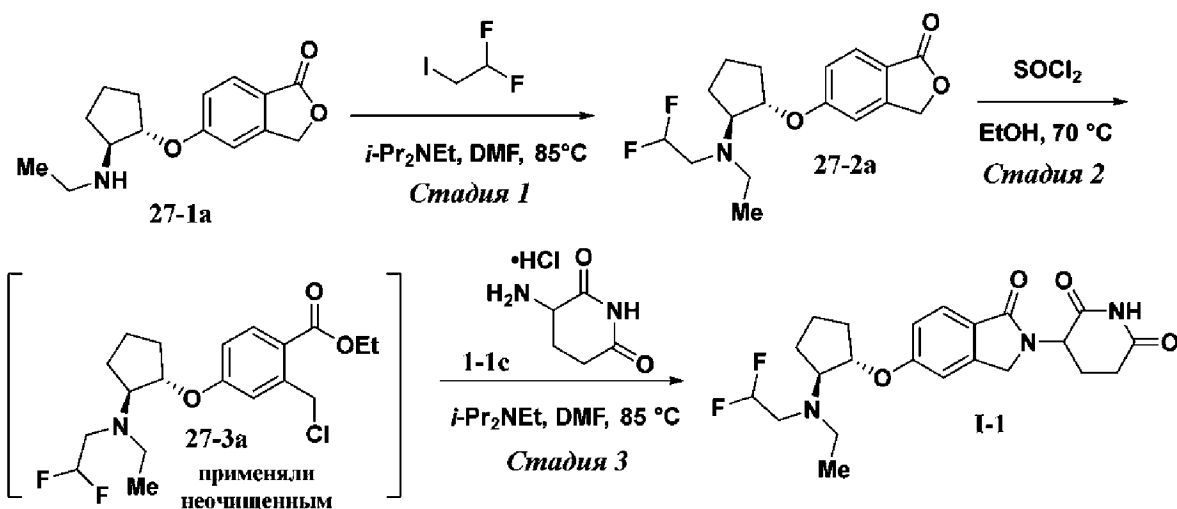
К перемешиваемому раствору **26-4a** (39,8 мг, 0,129 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли SOCl_2 (0,05 мл, 0,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Затем объединенные органические фазы промывали с помощью 5% водн. раствора NaHCO_3 (10 мл), солевого раствора (10 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **26-5a** в виде коричнево-красной смолы (45,9 мг, 0,114 ммоль, выход 88%). $\text{MS} [\text{M}+\text{H}]^+ = 372,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 8,00 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,64 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,54 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,42 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,36 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,40 (td, $J=8,4$, 4,1 Гц, 1H),

2,84 (dt, $J=24,5$, 5,3 Гц, 2H), 2,68 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,57 (d, $J=16,7$ Гц, 2H), 1,41 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 6. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-24)

К перемешиваемому раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1c**, 26 мг, 0,16 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,07 мл, 0,38 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли раствор **26-5a** (45,9 мг, 0,123 ммоль) в DMF (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C до тех пор, пока с помощью LC-MS-анализа не наблюдали полное расхождение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (40 мл), промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ (3×10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. 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 **I-24** в виде белого твердого вещества (6,5 мг, 0,015 ммоль, выход 12%). MS $[M+H]^+ = 418,4$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (dt, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,2$, 5,1 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,48 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,44-4,19 (m, 3H), 2,98-2,71 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,38 (dd, $J=13,2$, 4,5 Гц, 1H), 2,11-1,85 (m, 4H), 1,79-1,56 (m, 3H), 1,54-1,42 (m, 1H), 0,98 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 27. 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-Дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-1)



Стадия 1. 5-(((1S,2S)-2-((2,2-Дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (27-2a)

К перемешиваемому раствору **27-1a** (47,1 мг, 0,180 ммоль) и 1,1-дифтор-2-йодэтана (32 мг, 0,17 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли *i*-Pr₂NEt (0,07 мл, 0,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали до тех пор, пока с помощью LC-MS-анализа не наблюдали полное расхождение исходного материала. Раствор разбавляли с помощью

EtOAc (40 мл) и промывали с помощью 0,5 М водн. раствора LiCl (10 мл), нас. водн. раствора NaHCO₃ (10 мл) и солевого раствора (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 5% MeOH в DCM (0,1% Et₃N-модификатора) с получением **27-2a** в виде бесцветной смолы (28,2 мг, 0,077 ммоль, выход 43%). MS [M+H]⁺ = 326,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,79 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 5,79 (tt, *J*=56,4, 4,3 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,72-4,56 (m, 1H), 3,42 (dt, *J*=13,5, 9,0 Гц, 1H), 2,97-2,82 (m, 3H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,23-1,97 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,55 (d, *J*=11,9 Гц, 2H), 1,09 (t, *J*=7,1 Гц, 2H).

Стадия

2.

Этил-2-(хлорметил)-4-(((1S,2S)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)бензоат (27-3a)

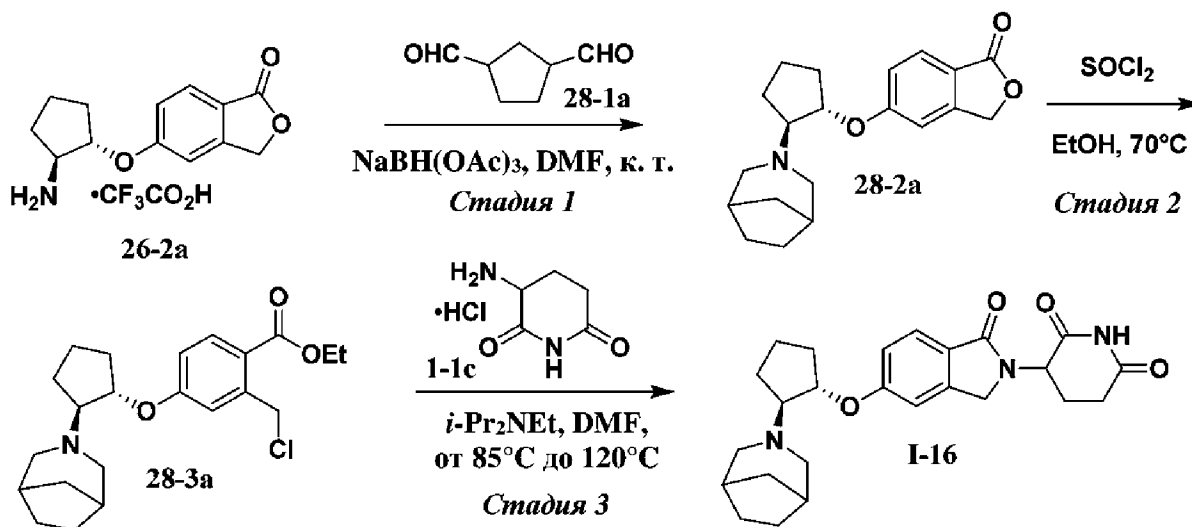
К перемешиваемому раствору **27-2a** (28,2 мг, 0,087 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли SOCl₂ (0,04 мл, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Затем объединенные органические фазы промывали с помощью 5% водн. раствора NaHCO₃ (10 мл), солевого раствора (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **27-3a** в виде черной смолы, которую переносили на следующую стадию без дополнительной очистки (29,7 мг, 0,061 ммоль, выход 70%). MS [M+H]⁺ = 390,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,00 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,80 (tt, *J*=56,4, 4,3 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,63 (dt, *J*=7,6, 3,5 Гц, 1H), 4,36 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,42 (ddd, *J*=9,6, 7,5, 4,5 Гц, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,04 (dddd, *J*=12,4, 10,8, 6,8, 2,5 Гц, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,41 (t, *J*=7,1 Гц, 3H), 1,10 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-Дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-1)**

К перемешиваемому раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1c**, 17 мг, 0,10 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,04 мл, 0,24 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли раствор **27-3a** (29,7 мг, 0,076 ммоль) в DMF (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (40 мл), промывали с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ (3×10 мл), солевого раствора (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. 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. Продукт повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 10% Et₃N в EtOAc с получением **I-1** в виде белого твердого вещества (1,7 мг, 3,79 мкмоль, выход 5%). MS [M+H]⁺ = 436,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,16-5,78 (m, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H),

4,48-4,16 (m, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 3H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,74-1,56 (m, 3H), 1,48 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 0,99 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 28. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-16)



Стадия

1.

5-(((1S,2S)-2-(3-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (28-2a)

Циклопентан-1,3-дикарбальдегид **28-1a** получали, как сообщалось в *"European Journal of Organic Chemistry"*, **2007**, 1, 53-61.

К перемешиваемому раствору **26-2a** (186 мг, 0,537 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (243 мг, 1,15 ммоль) в DMF (3 мл) в атмосфере азота добавляли раствор циклопентан-1,3-дикарбальдегида **28-1a** (79 мг, 0,63 ммоль) в DMF (2,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), подщелачивали с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 0,5 М водн. раствора LiCl, нас. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 20% MeOH в DCM (с 0,1% Et_3N -модификатора) с получением **28-2a** в виде бесцветной смолы (76,1 мг, 0,181 ммоль, выход 34%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328,6$.

Стадия

2.

Этил-4-(((1S,2S)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-2-(хлорметил)бензоат (28-3a)

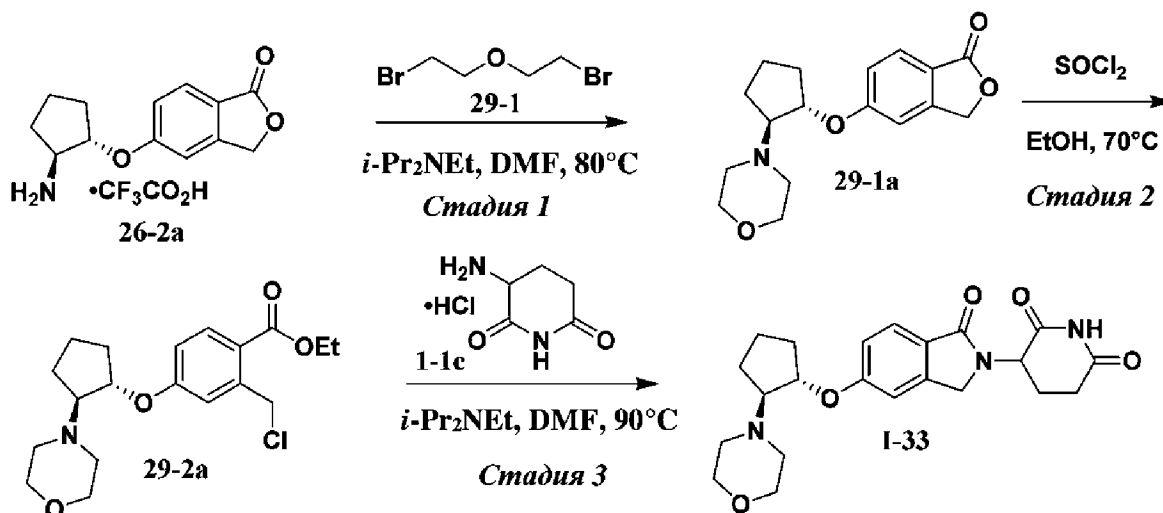
К перемешиваемому раствору **28-2a** (76,1 мг, 0,232 ммоль) в EtOH (2,5 мл) добавляли SOCl_2 (0,085 мл, 1,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали 5% раствором NaHCO_3 (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с

элюированием в градиенте от 0% до 15% MeOH в DCM (с 0,1% Et₃N-модификатора) с получением **28-3a** в виде желтой смолы (56,2 мг, 0,122 ммоль, выход 52%). MS [M+H]⁺ = 392,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,00 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,02 (dd, *J*=8,7, 2,6 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,36 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,93 (td, *J*=8,0, 3,7 Гц, 1H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,31-1,96 (m, 6H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,85-1,46 (m, 9H), 1,41 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-16)

К перемешиваемому раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1c**, 29 мг, 0,17 ммоль) в DMF (0,7 мл) и *i*-Pr₂NEt (0,07 мл, 0,4 ммоль) добавляли раствор **28-3a** (56,2 мг, 0,122 ммоль) в DMF (0,7 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc с получением смеси из исходных материалов и продукта. Затем смесь растворяли в DMF (1 мл) и нагревали до 120°C до тех пор, пока с помощью LC-MS не наблюдали полное расходование исходных материалов. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **I-16** в виде белого твердого вещества (7,3 мг, 0,016 ммоль, выход 11%). MS [M+H]⁺ = 438,5. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,09 (dt, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,23 (dd, *J*=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,62 (dd, *J*=7,1, 3,4 Гц, 1H), 4,54-4,25 (m, 2H), 3,01-2,77 (m, 4H), 2,62 (dd, *J*=18,5, 10,9 Гц, 2H), 2,37 (qd, *J*=13,1, 5,1 Гц, 1H), 2,30-2,14 (m, 4H), 2,11 (s, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,93-1,58 (m, 8H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,37 (d, *J*=10,9 Гц, 1H).

Пример 29. 3-(5-(((1S,2S)-2-Морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-33)



Стадия 1. 5-(((1S,2S)-2-Морфолиноциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (29-1a)

К перемешиваемому раствору **26-2a** (145 мг, 0,42 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (**29-1**, 111 мг, 0,479 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли *i*-Pr₂NEt (0,30 мл, 1,7

ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и промывали 0,5 М водн. раствором LiCl (20 мл), нас. водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Затем органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 20% MeOH в DCM (с 0,1% Et₃N-модификатора) с получением **29-1a** в виде коричневого твердого вещества (35,7 мг, 0,113 ммоль, выход 27%). MS [M+H]⁺ = 304,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,80 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,03-2,88 (m, 1H), 2,63-2,39 (m, 4H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,81 (d, *J*=9,7 Гц, 2H), 1,55 (d, *J*=11,9 Гц, 2H).

Стадия

2.

Этил-2-(хлорметил)-4-(((1S,2S)-2-

морфолиноциклопентил)окси)бензоат (**29-2a**)

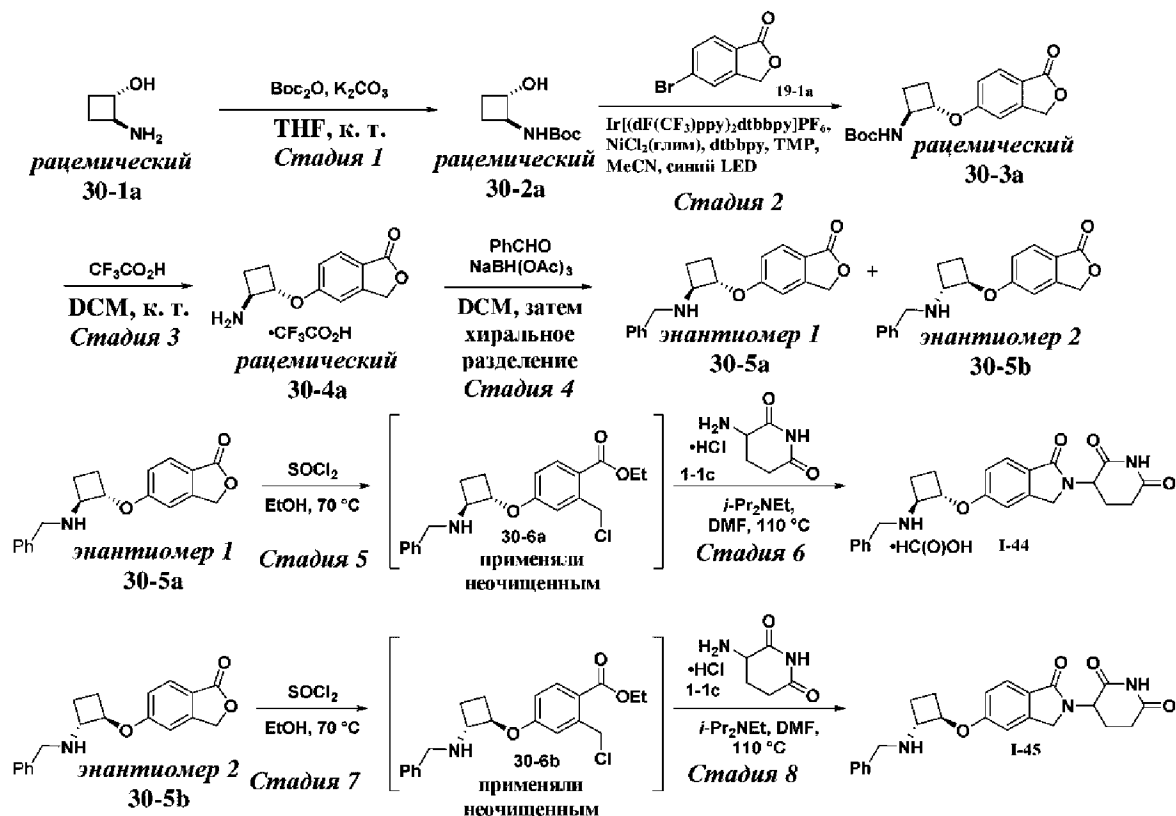
К перемешиваемому раствору **29-1a** (35,7 мг, 0,113 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли SOCl₂ (0,04 мл, 0,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Затем объединенные органические фазы промывали 5% водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **29-2a** в виде смолы янтарного цвета (25,6 мг, 0,068 ммоль, выход 58%). MS [M+H]⁺ = 368,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,00 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J*=8,7, 2,6 Гц, 1H), 5,08 (d, *J*=2,5 Гц, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,36 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,68 (s, 4H), 2,93 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,41 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-Морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-33)**

К перемешиваемому раствору гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-1c**, 14 мг, 0,086 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,030 мл, 0,17 ммоль) в DMF (0,7 мл) добавляли раствор **29-2a** (25,6 мг, 0,068 ммоль) в DMF (0,7 мл) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (40 мл), промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ (2×10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-33** в виде белого твердого вещества (3,5 мг, 8,3 мкмоль, выход 12%). MS [M+H]⁺ = 414,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,4, 1,9 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,74 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 4,46-4,16 (m, 2H), 3,55 (t, *J*=4,6 Гц, 4H), 2,99-2,78 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,77-1,53 (m, 3H), 1,53-1,41 (m, 1H).

Пример 30. Энантиомер 1 - соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-

(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-44) и энантиомер 2-3-(5-((1R,2R)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-45)



Стадия 1. Рацемический *транс*-трет-бутил-2-гидроксициклобутил)карбамат (30-2a)

К перемешиваемой суспензии рацемического *транс*-2-аминоциклобутанола гидрохлорида (**30-1a**, 500 мг, 4,05 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (971 мг, 4,45 ммоль) в THF (15 мл) добавляли K_2CO_3 (615 мг, 4,45 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли соевым раствором (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением **30-2a** (440 мг, 2,35 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DCM-d_2$) δ 4,82 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,73-3,53 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,40 (s, 10H), 1,33-1,19 (m, 1H).

Стадия 2. Рацемический трет-бутил-(*транс*-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклобутил)карбамат (30-3a)

К 5-бромизобензофуран-1(3H)-ону (**19-1a**, 300 мг, 1,41 ммоль), рацемическому *транс*-трет-бутил-3-гидроксициклопентил)карбамату (**30-2a**, 440 мг, 2,35 ммоль), $NiCl_2$ (глим) (15,5 мг, 0,070 ммоль), dtbbpy (18,9 мг, 0,070 ммоль) и $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$

(15,8 мг, 0,014 ммоль) в атмосфере азота добавляли MeCN (4,7 мл) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 286 мкл, 1,69 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 16 часов в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой из Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc (с 1% Et₃N-модификатора) в гептане с получением **30-3a** (445 мг, 1,39 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. MS [M-*t*Bu +H]⁺ = 320,3.

Стадия 3. Рацемическая соль CF₃CO₂H и 5-(транс-2-аминоциклобутокси)изобензофуран-1(3H)-она (30-4a)

К перемешиваемому раствору **30-3a** (660 мг, 2,67 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли TFA (1,59 мл, 20,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe (x 3), с получением трифторацетатной соли **30-4a** (1,97 г, 5,45 ммоль, выход 96%) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS [M+H]⁺ = 220,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,89-4,81 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H).

Стадия 4. 5-((1S,2S)-2-(бензиламино)циклобутокси)изобензофуран-1(3H)-он (30-5a) и 5-((1R,2R)-2-(бензиламино)циклобутокси)изобензофуран-1(3H)-он (30-5b)

К раствору рацемической **30-4a** (85 мг, 0,388 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли бензальдегид (0,039 мл, 0,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (82 мг, 0,39 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 10% MeOH в DCM с получением необходимого рацемического транс-продукта (48 мг, 0,155 ммоль, выход 40%) в виде желтого масла. Энантимеры разделяли с применением хиральной SFC (колонка: Chiralpak AD-H 2,1 × 25,0 см; CO₂ с сорастворителем: MeOH/MeCN (об./об. = 1:3) с 0,25% изопропиламином; изократический метод: 25% сорастворитель при 80 г/мин.; давление системы: 125 бар; температура колонки: 25°C; разбавитель образца: MeOH) с получением **энантиомера 1** (первый пик, Rt=2,70 мин., 16,9 мг, 0,055 ммоль) и **энантиомера 2** (второй пик, Rt=3,39 мин., 14,9 мг, 0,048 ммоль). Абсолютная стереохимия двух энантиомеров, соответствующих двум пикам продуктов, неизвестна и была присвоена условно. MS [M+H]⁺ = 310,3.

Стадия 5 и 6. Энантиомер 1 - соль HC(O)OH и 3-(5-((1S,2S)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-44)

К перемешиваемому раствору энантиомера **1** (**30-5a**, 16,9 мг, 0,055 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли SOCl_2 (0,04 мл, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение раствора до комнатной температуры и затем концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe (x 3), с получением неочищенного **30-6a** в виде коричнево-красной смолы. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374,4$.

К перемешиваемому раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1c**, 9,0 мг, 0,055 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,05 мл, 0,3 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли раствор неочищенного **30-6a** (~0,055 ммоль) в DMF (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, а затем при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe, и полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с MeCN/H₂O с 10 mM NH₄OH). Очищенный материал собирали в пробирки, содержащие несколько капель муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с помощью лиофилизатора с получением формиатной соли **I-44** (энантиомер **1**, 3 мг, 6,1 мкмоль, выход 11%) в виде светло-коричневого порошкообразного вещества. Абсолютная стереохимия неизвестна и была присвоена условно. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420,4$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,06 (dd, *J*=8,4, 1,0 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,07 (ddd, *J*=13,3, 5,1, 1,5 Гц, 1H), 4,50 (q, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 10,5 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 6,4 Гц, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J*=18,0, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,50 (quint, *J*=9,9 Гц, 1H), 1,36 (quint, *J*=9,5 Гц, 1H).

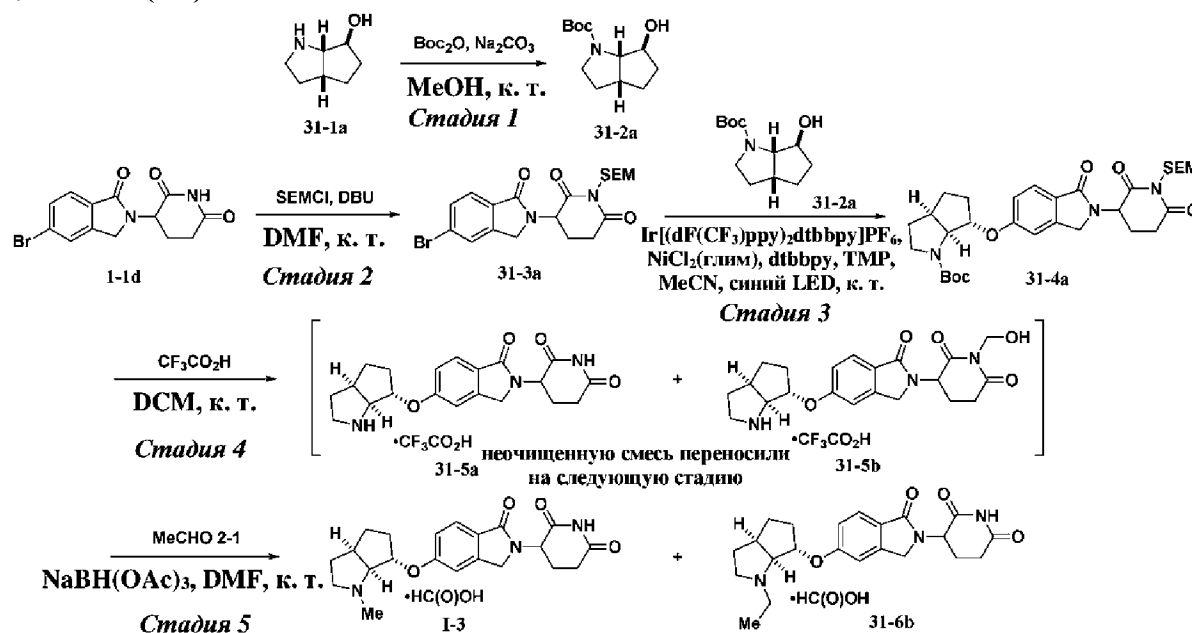
Стадия 7 и 8. Энантиомер 2-3-(5-((1R,2R)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-45)

К перемешиваемому раствору энантиомера **2** (**30-5b**, 14,9 мг, 0,048 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли SOCl_2 (0,07 мл, 0,96 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение раствора до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe (x 3), с получением неочищенного **30-6b** в виде коричнево-красной смолы. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374,4$.

К перемешиваемому раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1c**, 7,9 мг, 0,048 ммоль) и *i*-Pr₂NEt (0,04 мл, 0,2 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли раствор неочищенного **30-6b** (~0,048 ммоль) в DMF (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, а затем при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe, и полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 10 mM NH₄OH). Очищенный материал собирали в пробирки, содержащие несколько капель муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с помощью лиофилизатора с получением **I-45** (энантиомер **2**, 3 мг, 6 мкмоль, выход 13%) в виде светло-коричневого порошкообразного вещества. Абсолютная стереохимия неизвестна и была присвоена условно. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420,4$. ¹H

ЯМР (400 МГц, MeCN- d_3) δ 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,98 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,03 (ddd, $J=13,3, 5,2, 1,2$ Гц, 1H), 4,43 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,64 (ddd, $J=17,5, 4,5, 2,4$ Гц, 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,49 (tdd, $J=10,8, 9,4, 7,9$ Гц, 1H), 1,37-1,27 (m, 1H).

Пример 31. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((3aR*,6S*,6aS*)-1-метилоктагидроциклопента[b]пиррол-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-3)



Стадия 1. Рацемический трет-бутил-(3aR*,6S*,6aS*)-6-гидроксигексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (31-2a)

К перемешиваемому раствору рацемического (3aR*,6S*,6aS*)-октагидроциклопента[b]пиррол-6-ола гидрохлорида (**31-1a**, 1,00 г, 6,11 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,60 г, 7,33 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,777 г, 7,33 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем реакцию смесь разбавляли солевым раствором (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **31-2a** (1,32 г, 5,81 ммоль, выход 95%) в виде вязкого желтого масла. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 3,95 (dt, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,74 (dd, $J=9,1, 4,3$ Гц, 1H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,87-2,73 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37-1,27 (m, 1H).

Стадия 2. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион (31-3a)

К перемешиваемому раствору **1-1d** (10,0 г, 30,9 ммоль) и DBU (6,9 мл, 46 ммоль) в DMF (95 мл) добавляли SEMCl (6,6 мл, 37 ммоль) при 0°C, обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали ее в

течение 5 ч. Добавляли дополнительную порцию DBU (3,5 мл, 23 ммоль) и SEMCl (3,3 мл, 19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве EtOAc (~50 мл) и добавляли Et_2O :гептан (об./об. = 1:2, 400 мл). Полученный мутный раствор оставляли отстаиваться при -5°C в течение ночи. Образованный осадок фильтровали, промывали гептаном (x3) и высушивали под вакуумом с получением **31-3a** (11,53 г, 25,4 ммоль, выход 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,75 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, $J=13,2, 4,7$ Гц, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 3. Рацемический трет-бутил-(3aR*,6S*,6aS*)-6-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (31-4a)

К перемешиваемому раствору **31-3a** (1396 мг, 3,08 ммоль), **31-2a** (700 мг, 3,08 ммоль), NiCl_2 (глим) (34 мг, 0,15 ммоль), dtbbpy (41 мг, 0,15 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (34,5 мг, 0,031 ммоль) в MeCN (5 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 0,52 мл, 3,1 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение ночи в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **31-4a** (840 мг, 1,40 ммоль, выход 45,5%) в виде желтого твердого вещества.

MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 598,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47-6,91 (m, 2H), 5,23-5,06 (m, 3H), 5,00-4,76 (m, 1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,65-3,49 (m, 3H), 3,17 (br s, 1H), 3,01-2,79 (m, 3H), 2,37-2,01 (m, 3H), 2,00-1,68 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 10H), 0,93-0,85 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

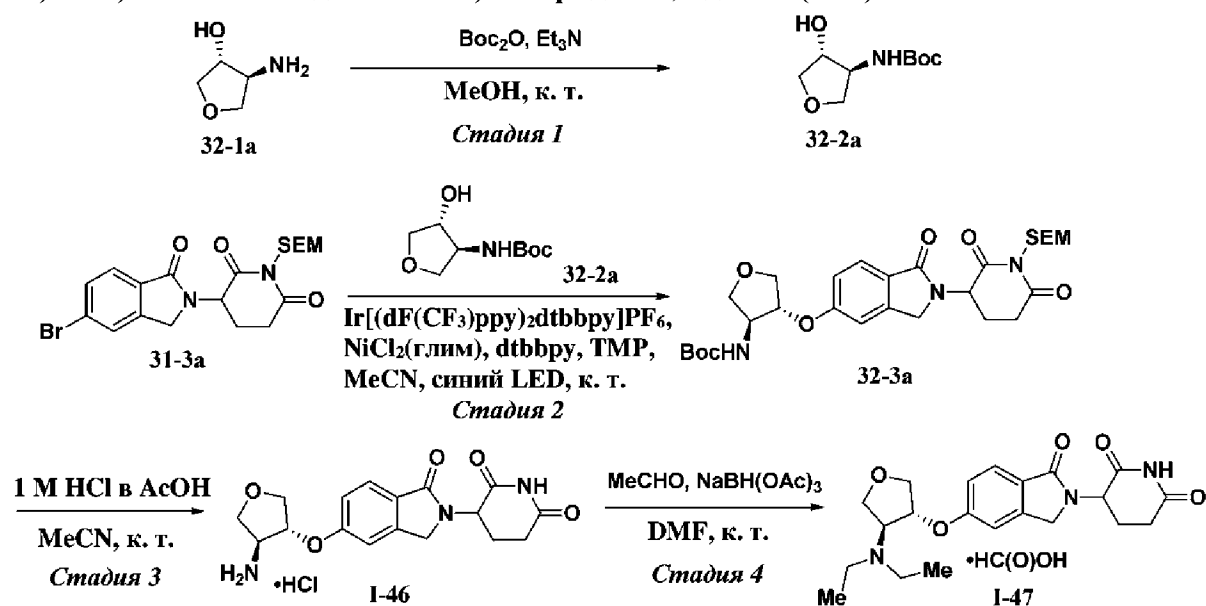
Стадия 4 и 5. Рацемическая соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((3aR*,6S*,6aS*)-1-метилоктагидроциклопента[b]пиррол-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-3)

К перемешиваемому раствору **31-4a** (210 мг, 0,350 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,07 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с PhMe (x 3), с получением смеси **31-5a** и **31-5b** на основании ^1H ЯМР-анализа неочищенного продукта. Неочищенную смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

К неочищенной смеси **31-5a** и **31-5b** (~0,35 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли

ацетальдегид (**2-1**, 0,06 мл, 1,1 ммоль) с последующим добавлением $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (148 мг, 0,700 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 6 ч. при комнатной температуре. LC-MS-анализ указывал на образование **I-3** ($\text{MS } [\text{M}+\text{H}]^+ = 384,1$, образованного посредством восстановительного аминирования с помощью формальдегида, который высвобождался за счет **31-5b** и **31-6b** ($\text{MS } [\text{M}+\text{H}]^+ = 398,3$) в соотношении 2:1 соответственно. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 5 mM NH_4OH) и собирали в пробирки, содержащие муравьиную кислоту (2 капли). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли рацемического **I-3** (10,1 мг, 0,023 ммоль, выход 7%). $\text{MS } \text{I-3 } [\text{M}+\text{H}]^+ = 384,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 8,26 (s, 1H), 7,80-7,62 (m, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 5,11 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 3,00-2,70 (m, 5H), 2,53 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,38-2,12 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 2H).

Пример 32. Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((3R,4S)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-47**)**



Стадия 1. трет-Бутил-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)карбамат (32-2a**)**

К перемешиваемому раствору (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ола (**32-1a**, 482 мг, 4,67 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonата (1122 мг, 5,14 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Et_3N (1,6 мл, 11,48 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдали полное расходование исходного материала. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал обрабатывали водой (6 мл) и полученное твердое вещество затем отфильтровывали и промывали водой с получением необходимого продукта **32-2a** (838,1 мг, 4,08 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. $\text{MS } [\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+ = 148,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{chloroform}-d$) δ 4,71 (s, 1H), 4,32 (dq, $J=5,7, 2,9$ Гц, 1H), 4,10 (ddd, $J=16,0, 9,7, 5,6$ Гц, 2H),

3,97 (dt, $J=6,4$, 3,2 Гц, 1H), 3,71 (dd, $J=10,0$, 3,3 Гц, 1H), 3,63 (dd, $J=9,5$, 3,4 Гц, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2. **трет-Бутил-((3S,4R)-4-((2-(2,6-диоксо-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)тетрагидрофуран-3-ил)карбамат (32-3а)**

К перемешиваемому раствору (**31-3а**, 934,6 мг, 2,061 ммоль), трет-бутил-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)карбамата (**32-2а**, 395,4 мг, 1,946 ммоль), NiCl_2 (глим) (25 мг, 0,11 ммоль), dtbbpy (30 мг, 0,11 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (20 мг, 0,018 ммоль) в MeCN (5 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 0,35 мл, 2,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой из Celite®. Фильтрат затем разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), промывали водой (30 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептане с получением **32-3а** в виде белого твердого вещества (1,02 г, 1,59 ммоль, выход 82%). MS $[\text{M}+18]^+ = 593,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 5,30-5,00 (m, 3H), 4,88 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,52-4,20 (m, 2H), 4,05 (qd, $J=6,2$, 5,2, 3,4 Гц, 4H), 3,84 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,64-3,50 (m, 3H), 3,08 (ddd, $J=18,4$, 13,6, 5,5 Гц, 1H), 2,82 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 0,94-0,75 (m, 2H). Примечание: TMS-пик SEM-группы перекрывается с эталонным Me_4Si .

Стадия 3. **3-(5-(((3R,4S)-4-Аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-46)**

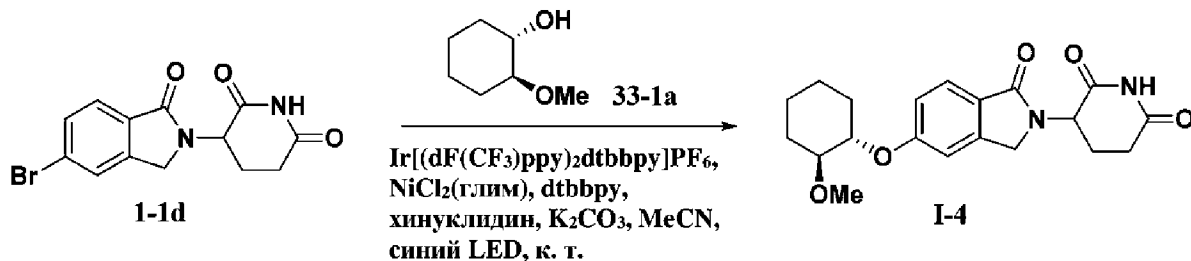
К перемешиваемому раствору **32-3а** (102 мг, 0,177 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли 1 М HCl в уксусной кислоте (0,9 мл, 0,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдали полное расходование исходного материала. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, подвергая азеотропной перегонке с DCM, с получением неочищенного продукта **I-46** в виде белой пены, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,96 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,70 (dd, $J=8,4$, 1,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=7,4$, 2,3 Гц, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 5,30-4,94 (m, 2H), 4,54-4,20 (m, 2H), 4,08 (dd, $J=10,2$, 5,5 Гц, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,05 (ddd, $J=18,2$, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H).

Стадия 4. **Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((3R,4S)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-47)**

К раствору неочищенного **I-46** (65 мг, ~0,17 ммоль) и ацетальдегида (**2-1**, 0,03 мл, 0,5 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли одной порцией $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (108 мг, 0,511 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре с доступом воздуха в течение 4 часов. Затем добавляли дополнительную порцию ацетальдегида (**2-1**, 0,03 мл, 0,5 ммоль)

и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (69 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдали полное расходование исходного материала. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 5 mM NH_4OH) и собирали в пробирки, содержащие муравьиную кислоту (2 капли). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-47** в виде белого твердого вещества (39,7 мг, 0,087 ммоль, выход 51%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (ddd, $J=8,5, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,90 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,48-4,19 (m, 2H), 4,08 (dd, $J=10,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=9,2, 7,0$ Гц, 1H), 3,72 (dt, $J=10,4, 2,0$ Гц, 1H), 3,60 (dd, $J=9,2, 6,5$ Гц, 1H), 3,47 (td, $J=6,8, 2,5$ Гц, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,3, 13,7, 5,5$ Гц, 1H), 2,56 (t, $J=7,0$ Гц, 4H), 2,39 (dd, $J=13,2, 4,5$ Гц, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

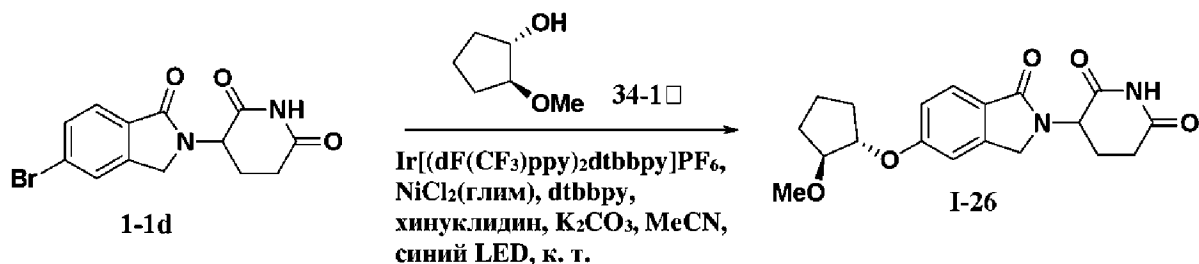
Пример 33. 3-(5-(((1S,2S)-2-Метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-4)



К суспензии **1-1d** (200 мг, 0,619 ммоль) и (1S,2S)-2-метоксициклогексан-1-ола (**33-1a**, 121 мг, 0,928 ммоль) в MeCN (5 мл), при барботировании азота, добавляли $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (7 мг, 6 мкмоль), NiCl_2 (глим) (7 мг, 0,03 ммоль), dtbbpy (8 мг, 0,03 ммоль), хинуклидин (7 мг, 0,06 ммоль) и K_2CO_3 (128 мг, 0,928 ммоль). Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и энергично перемешивали в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком EtOAc и полученное твердое вещество фильтровали и прополаскивали с помощью EtOAc (x 3). Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 25% EtOH:EtOAc (об./об. = 1:3) в DCM и с выпариванием подходящих фракций до сухого состояния. Выделенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с помощью лиофилизатора с получением **I-4** (7,0 мг, 0,018 ммоль, выход 3%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,41-4,21 (m, 3H), плечо в сигнале H_2O при 3,30 (3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,45-1,22 (m, 4H).

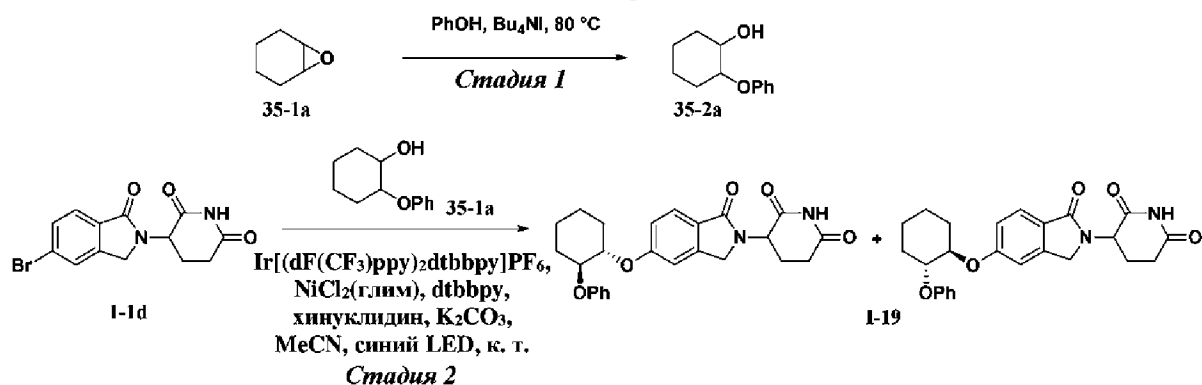
Пример 34. 3-(5-(((1S,2S)-2-Метоксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-дион (I-26)



К суспензии **1-1d** (200 мг, 0,619 ммоль) и (1S,2S)-2-метоксициклопентан-1-ола (**34-1a**, 108 мг, 0,928 ммоль) в MeCN (5 мл), при барботировании азотом, добавляли Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbbpy]PF₆ (7 мг, 6 мкмоль), NiCl₂ (глим) (7 мг, 0,03 ммоль), dtbbpy (8 мг, 0,03 ммоль), хинуклидин (7 мг, 0,06 ммоль) и K₂CO₃ (128 мг, 0,928 ммоль). Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и энергично перемешивали в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком EtOAc и полученное твердое вещество фильтровали и прополаскивали с помощью EtOAc (x 3). Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с помощью лиофилизатора с получением **I-26** (38 мг, 0,10 ммоль, выход 16%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 359,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,39 (dd, *J*=17,2, 4,5 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J*=17,3, 3,3 Гц, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 4H).

Пример 35. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-феноксциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и **3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-феноксциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-19)**



Стадия 1. (1S,2S)-2-Феноксциклогексан-1-ол и (1R,2R)-2-феноксциклогексан-1-ол (35-2a)

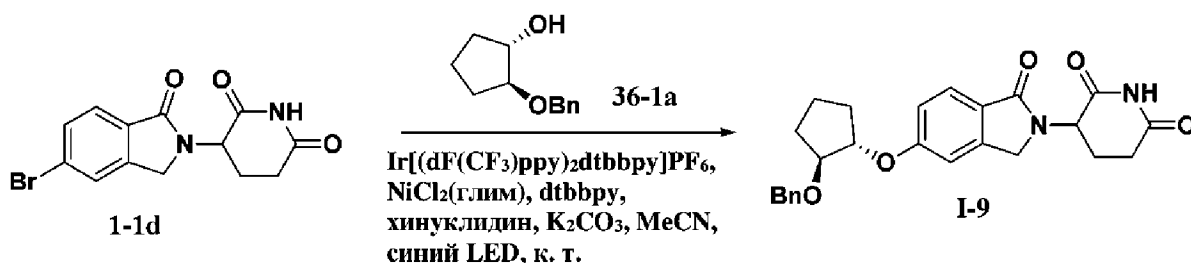
Циклогексен-оксид (**35-1a**, 1,96 г, 20 ммоль), фенол (0,94 г, 10 ммоль) и тетра-*n*-бутиламмония йодид (0,37 г, 1 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 70 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью 10%

водн. раствора NaHCO_3 (3×20 мл) и воды (2×15 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с применением хроматографии на силикагеле с элюированием $\text{PhMe}:\text{EtOAc}$ (об./об. = 10:1) с получением **35-2a** (1,76 г, 8,98 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 215,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,27-7,22 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 3H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 4H).

Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-феноксициклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-феноксициклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-19)

К суспензии **1-1d** (200 мг, 0,619 ммоль) и 2-феноксициклогексан-1-ола (**35-2a**, смесь транс-изомеров) (178 мг, 0,928 ммоль) в MeCN (5 мл), при барботировании азотом, добавляли $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (7 мг, 6 мкмоль), NiCl_2 (глим) (7 мг, 0,03 ммоль), dtbbpy (8 мг, 0,03 ммоль), хинуклидин (7 мг, 0,06 ммоль) и K_2CO_3 (128 мг, 0,928 ммоль). Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и затем энергично перемешивали в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли избытком EtOAc и полученное твердое вещество фильтровали и прополаскивали с помощью EtOAc (3x). Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с помощью лиофилизатора с получением **I-19** (6,0 мг, 0,013 ммоль, выход 2%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 3H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,42-4,18 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 4H).

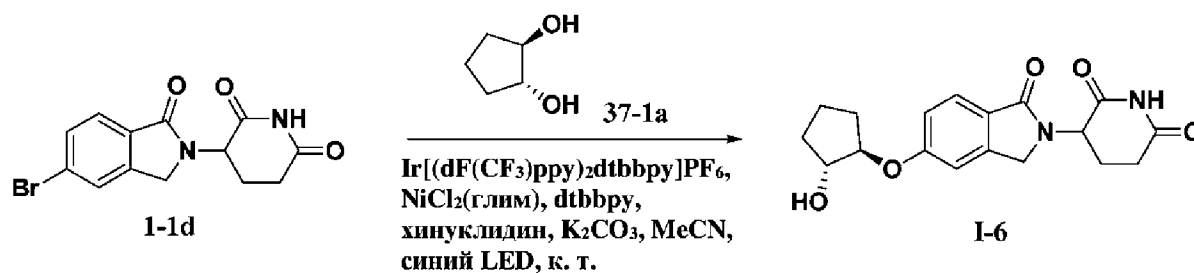
Пример 36. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-9)



К суспензии **1-1d** (200 мг, 0,619 ммоль) и (1S,2S)-2-(бензилокси)циклопентан-1-ола (**36-1a**, 268 мг, 1,39 ммоль) в MeCN (5 мл), при барботировании азотом, добавляли $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (7 мг, 6 мкмоль), NiCl_2 (глим) (7 мг, 0,03 ммоль), dtbbpy (8 мг, 0,03 ммоль), хинуклидин (7 мг, 0,06 ммоль) и K_2CO_3 (128 мг, 0,928 ммоль). Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и затем энергично перемешивали в

условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли избытком EtOAc и полученное твердое вещество фильтровали и прополаскивали с помощью EtOAc (x 3). Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 20% THF в DCM. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали и дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с содержанием 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с помощью лиофилизатора с получением **I-9** (21 мг, 0,046 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 435,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,54 (qd, *J*=12,0, 1,6 Гц, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 8,7 Гц, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 4H).

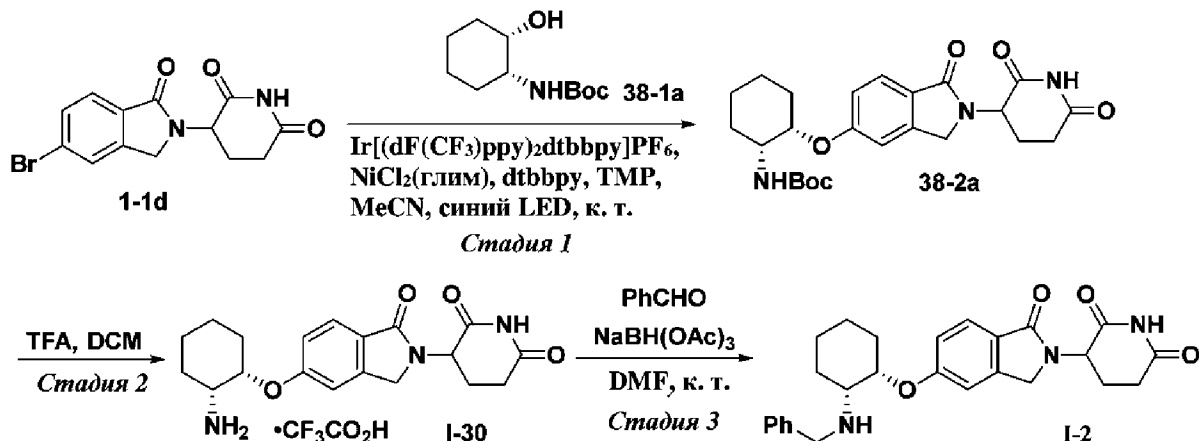
Пример 37. 3-(5-(((1R,2R)-2-Гидроксициклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-6)



К суспензии **1-1d** (200 мг, 0,619 ммоль) и ((1R,2R)-циклопентан-1,2-диола (**37-1a**, 95 мг, 0,93 ммоль) в MeCN (5 мл), при барботировании азотом, добавляли Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbbpy]PF₆ (7 мг, 6 мкмоль), NiCl₂ (глим) (7 мг, 0,03 ммоль), dtbbpy (8 мг, 0,03 ммоль), хинуклидин (7 мг, 0,06 ммоль) и K₂CO₃ (128 мг, 0,928 ммоль). Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и затем энергично перемешивали в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли избытком EtOAc и полученное твердое вещество фильтровали и прополаскивали с помощью EtOAc (x 3). Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с помощью лиофилизатора с получением **I-6** (17 мг, 0,047 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 345,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,3, 2,01 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,5, 5,1 Гц, 1H), 5,01 (t, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,39 (dd, *J*=17,2, 5,1 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J*=17,0, 3,9 Гц, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 4H).

Пример 38. 3-(5-(((1S,2R)-2-(Бензиламино)циклогексил)окси)-1-

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



Стадия 1. трет-Бутил-((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)карбамат (38-2a)

К суспензии **1-1d** (432 мг, 1,34 ммоль), трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбамата (**38-1a**, 1066 мг, 4,95 ммоль), NiCl_2 (глим) (54 мг, 0,25 ммоль), dtbbpy (66 мг, 0,2548 ммоль), $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (15 мг, 0,013 ммоль) в MeCN (4,5 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 226 мкл, 1,34 ммоль) и затем полученную смесь энергично перемешивали в течение 16 ч. в условиях освещения голубой LED-лампой при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0% до 100% EtOAc в гептанах с получением **38-2a** (115 мг, 0,251 ммоль, выход 19%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458,3$.

Стадия 2. Соль $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и 3-(5-(((1S,2R)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-30)

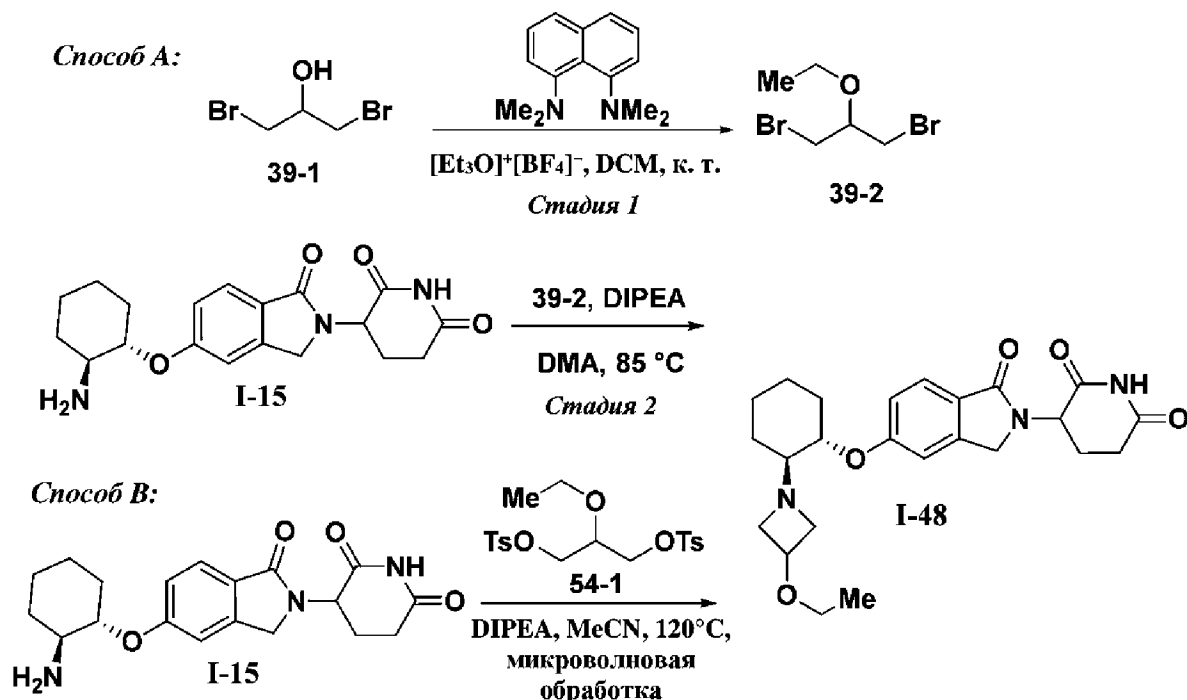
К перемешиваемому раствору **38-2a** (115 мг, 0,251 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (194 мкл, 2,51 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью MeCN/ H_2O с 0,1% муравьиной кислотой) с получением трифторацетатной соли **I-30** (54 мг, 0,152 ммоль, выход 60%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,17 (dt, $J=8,4$, 1,9 Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,41 (dd, $J=17,4$, 2,4 Гц, 1H), 4,28 (dd, $J=17,3$, 4,2 Гц, 1H), 3,42 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,91 (ddd, $J=18,0$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,75 (d, $J=23,0$ Гц, 3H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2R)-2-(Бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-2)

Раствор **I-30** (54,2 мг, 0,152 ммоль) и бензальдегида (15 мкл, 0,15 ммоль) в DMF (0,7 мл) перемешивали в течение 3 ч. Затем одной порцией добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (31 мг, 0,15 ммоль) и полученную реакционную смесь энергично перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и

полученный неочищенный материал 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 **I-2** (13,2 мг, 0,029 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 448,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,14 (m, 4H), 7,10 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (dd, *J*=17,1, 6,7 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,5, 4,8 Гц, 1H), 3,72 (q, *J*=13,1 Гц, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (s, 2H), 1,42-1,21 (m, 1H).

Пример 39. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Этоксизетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-48)



Способ А. Стадия 1. 1,3-Дибром-2-этоксипропан (39-2)

К перемешиваемому раствору N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталин-1,8-диамина (80,0 г, 372 ммоль) и 1,3-дибромпропан-2-ола (**39-1**, 20,0 мл, 196 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли по каплям триэтилоксония тетрафторборат (63,3 г, 333 ммоль), растворяли в DCM (50 мл) при 0 °C при положительном давлении азота. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля с элюированием с помощью DCM (5×350 мл). Каждую фракцию собирали по отдельности и фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Желтое масло очищали посредством фильтрации через второй слой силикагеля с элюированием 20% DCM в пентане с получением **39-2** (43,4 г, 159 ммоль, выход 81%), который получали в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*₂) δ 3,72-3,66 (m, 1H), 3,62 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,55 (d, *J*=5,2 Гц, 4H), 1,21 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Этоксизетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-48)

К перемешиваемой суспензии 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 7,10 г, 17,9 ммоль) и DIPEA (12,5 мл, 71,5 ммоль) в DMA (100 мл) добавляли **39-2** (8,31 г, 30,4 ммоль) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч. в атмосфере азота. Добавляли дополнительное количество **39-1** (4,0 г, 15 ммоль) и DIPEA (6,0 мл, 34 ммоль) и перемешивание продолжали при 85°C в течение дополнительных 24 ч. Еще добавляли **39-2** (0,80 г, 2,9 ммоль) и DIPEA (1,2 мл, 6,9 ммоль) и перемешивание продолжали при 85°C в течение дополнительных 24 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и концентрировали ее до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃)

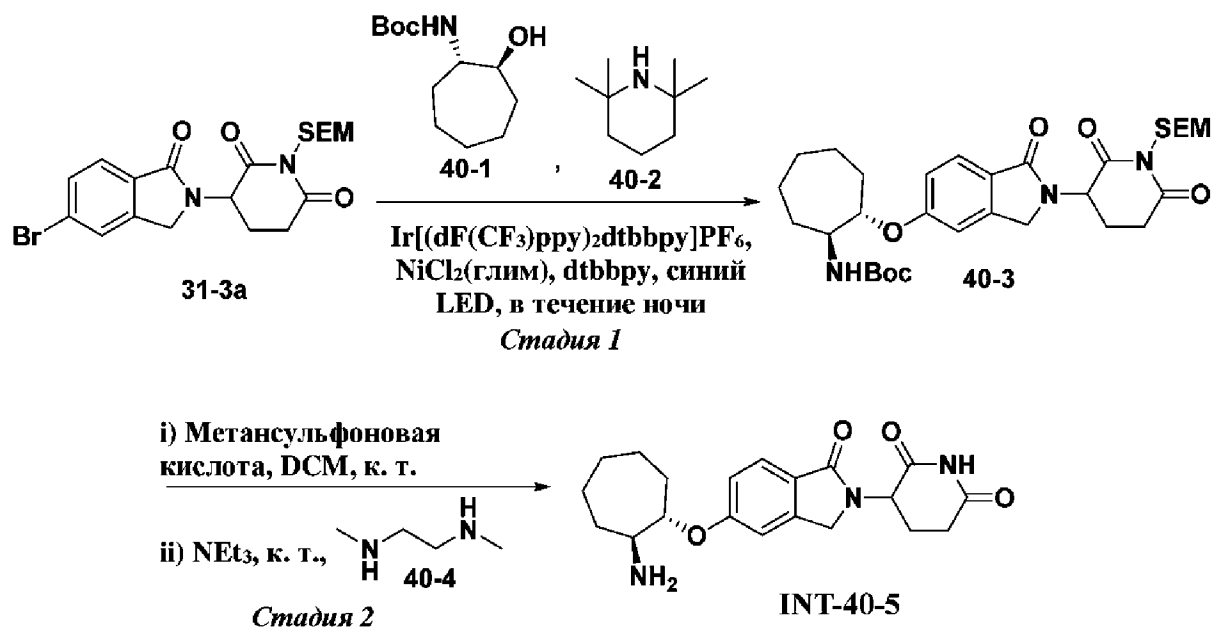
с получением **I-48** (3,37 г, 7,63 ммоль, выход 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 442,5. ¹H ЯМР (400 МГц, метилхлорид-*d*₂) δ 8,39-8,20 (m, 1H), 7,67 (dd, *J*=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 5,09 (ddd, *J*=13,3, 6,7, 5,2 Гц, 1H), 4,48-4,14 (m, 3H), 4,06-3,87 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,34 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,03-2,71 (m, 3H), 2,50-2,22 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,45-1,14 (m, 4H), 1,10 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).

Способ В.

Промежуточное соединение **54-1** получали в соответствии с процедурой, известной из литературы, а именно описанной в *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, 13, 1729-1732.

К суспензии 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 100 мг, 0,28 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли 2-этоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**54-1**, 180 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,36 мл, 1,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 6% MeOH в DCM с получением **I-48** (20 мг, 0,045 ммоль, 16%) в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитические данные были идентичны данным, указанным в данном документе выше по тексту для примера 39, стадии 2.

Пример 40. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Int-40-5)



Стадия 1. трет-Бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогептил)карбамат (40-3)

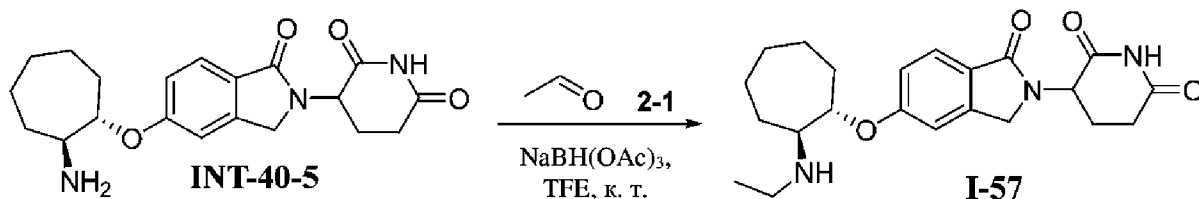
К суспензии 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона (**31-3a**) (5,00 г, 11,0 ммоль) в MeCN (35 мл), при барботировании азотом, добавляли трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклогептил)карбамат (**40-1**, 2,66 г, 11,6 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 1,95 мл, 11,6 ммоль), $\text{NiCl}_2(\text{глим})$ (0,121 г, 0,551 ммоль), dtbbpy (0,148 г, 0,551 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (0,124 г, 0,110 ммоль). Суспензию подвергали воздействию ультразвука и затем перемешивали при к. т. в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в условиях освещения голубыми LED-лампами в течение 48 часов. Затем добавляли 50% насыщенный раствор гидрокарбоната натрия в воде и полученную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз, концентрировали при пониженном давлении и затем высушивали в условиях высокого вакуума с получением неочищенного **40-3** в виде темно-красного твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 600,5$.

Стадия 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (INT-40-5)

К раствору неочищенного трет-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогептил)карбамата (**40-3**, 6,64 г, 11,0 ммоль) в DCM (80 мл) в атмосфере азота добавляли метансульфоновую кислоту (2,9 мл, 44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество метансульфоновой кислоты (2,9 мл, 44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 часов и затем охлаждали с применением бани со льдом. Добавляли по каплям

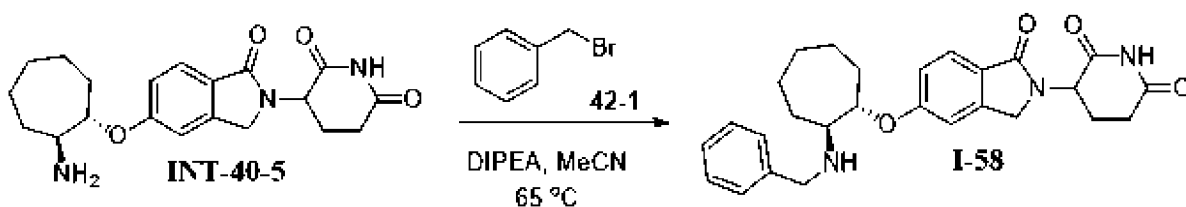
триэтиламин (18,5 мл, 132 ммоль) в атмосфере азота с последующим добавлением N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (**40-4**, 1,4 мл, 13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному осадку добавляли 50% насыщенный раствор гидрокарбоната натрия в водном растворе (250 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x4). Объединенные органические вещества пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал обрабатывали с помощью MeCN с получением суспензии, которую подвергали воздействию ультразвука и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали с помощью MeCN (x3) и затем высушивали под вакуумом с получением **INT-40-5** (2,17 г, 5,84 ммоль, выход 53%) в виде твердого вещества кремового цвета. MS $[M+H]^+ = 372,3$. Альтернативно неочищенный материал обрабатывали избытком диэтилового эфира с получением суспензии, которую подвергали воздействию ультразвука и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (x3) и затем высушивали под вакуумом с получением **INT-40-5** (1,42 г, 3,82 ммоль, выход 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 372,3$.

Пример 41. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-57)



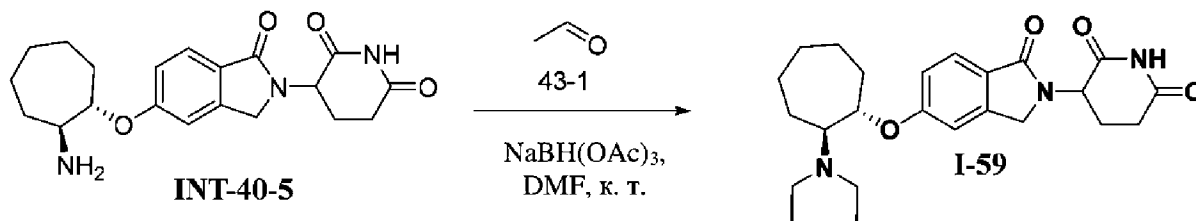
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 92 мг, 0,25 ммоль) в TFE (3 мл) добавляли ацетальдегид (**2-1**, 0,02 мл, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (157 мг, 0,743 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3) и объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-57** (64 мг, 0,15 ммоль, выход 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 400,5$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,72 -1,39 (m, 8H), 0,99 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 42. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Бензиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-58)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 46 мг, 0,12 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) и бензилбромид (**42-1**, 0,015 мл, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Перемешивание продолжали и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3) и объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N). Полученный материал растворяли в минимальном количестве DCM, куда добавляли избыток диэтилового эфира. Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука, фильтровали и прополаскивали диэтиловым эфиром (x3). Полученный фильтрат собирали и концентрировали. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-58** (11 мг, 0,02 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 462,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm); 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-1,17 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (dd, *J*=8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48-4,20 (m, 3H), 3,85-3,63 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,59 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 2,38 (td, *J*=13,1, 4,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,88-1,37 (m, 10H).

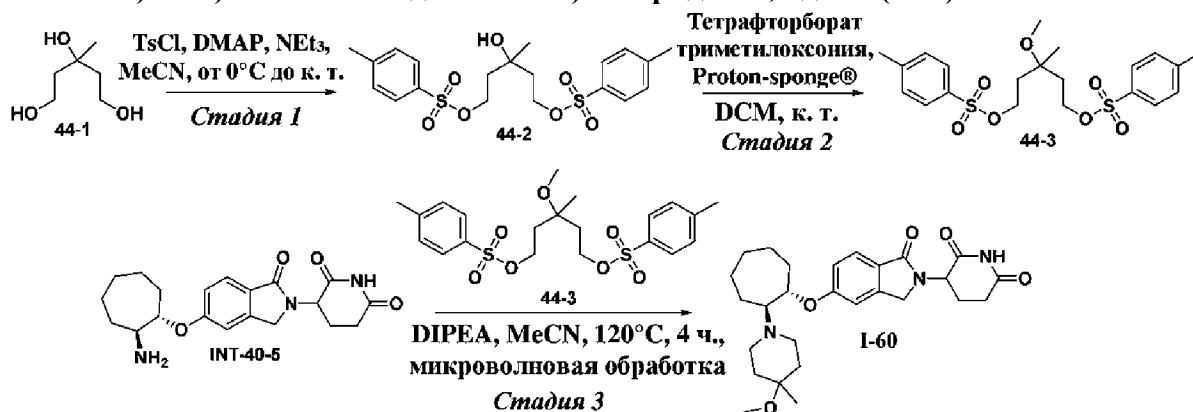
Пример 43. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Диэтиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-59**)**



Во флакон добавляли 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**INT-40-5**, 100 мг, 0,27 ммоль), ацетальдегид (**2-1**, 76 мкл, 1,4 ммоль) и DMF (2,7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. в атмосфере N₂ и затем добавляли триацетоксидборгидрид натрия (285 мг, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната и экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30×50

мм; элюирование с помощью смеси вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты; 75 мл/мин., вводимый объем 1,5 мл; градиент: от 10 до 30% MeCN за 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-59** (11 мг, 0,023 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 428,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,59 (dd, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 7,15 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (dt, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,43-4,19 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,02-1,79 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 3H), 1,61-1,23 (m, 6H), 0,91 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 44. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-60)



Стадия 1. 3-Гидрокси-3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (44-2)

К раствору 3-метилпентан-1,3,5-триола (**44-1**, 580 мг, 4,32 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли DMAP (60 мг, 0,49 ммоль) и TEA (2,4 мл, 17 ммоль) и полученный раствор помещали в инертную атмосферу и охлаждали до 0°C. Затем добавляли раствор TsCl (1813 мг, 9,51 ммоль) в MeCN (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением **44-2** (1,40 г, 3,16 ммоль, выход 73%) в виде светло-коричневого масла. MS $[M+H_2O]^+ = 460,3$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,16 (t, $J=6,5$ Гц, 4H), 2,46 (s, 6H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

Стадия 2. 3-Метокси-3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (44-3)

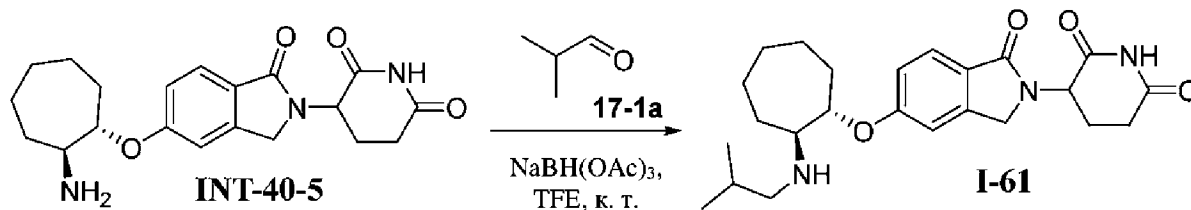
К раствору 3-гидрокси-3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**44-2**, 500 мг, 1,13 ммоль) и Proton-sponge® (484 мг, 2,26 ммоль) в DCM добавляли триметилксония тетрафторборат (334 мг, 2,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением **44-3** (300 мг, 0,657 ммоль, выход 58%) в виде бесцветного масла. MS $[M+H_2O]^+ = 474,5$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 4H), 4,11-4,00 (m, 4H), 3,02 (s,

3H), 2,45 (s, 6H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,08 (s, 3H).

Стадия 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-60)**

К раствору 3-метокси-3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**44-3**, 184 мг, 0,404 ммоль) и 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 75 мг, 0,20 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток поглощали в DCM и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (водн.) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 80% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-60** (39 мг, 0,073 ммоль, выход 36%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 484,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,37 (dd, *J*=17,1, 6,8 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,1, 5,3 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 4H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,60 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 5H), 1,39-1,20 (m, 4H), 0,98 (s, 3H).

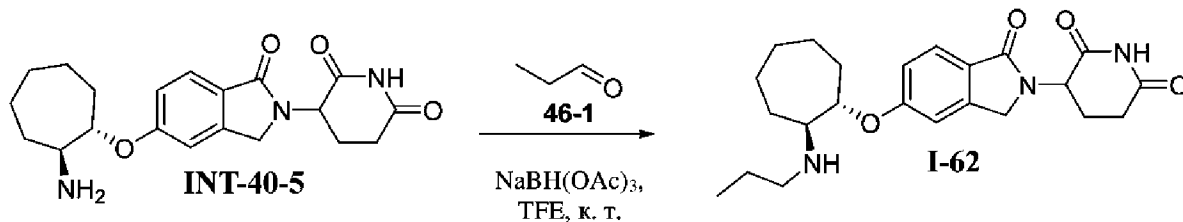
Пример 45. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Изобутиламино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-61)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 100 мг, 0,269 ммоль) в TFE (2 мл) добавляли изобутиральдегид (**17-1a**, 0,03 мл, 0,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (171 мг, 0,808 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и органический растворитель концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением желтого твердого вещества. Полученное твердое вещество повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением желтого твердого вещества, которое снова повторно очищали с помощью хроматографии

на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N) с получением **I-61** (24 мг, 0,053 ммоль, выход 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 428,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,44-4,19 (m, 3H), 2,90 (ddd, *J*=18,1, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,87-1,38 (br мультиплеты, 11H), 0,83 (dd, *J*=6,6, 2,3 Гц, 6H).

Пример 46. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(пропиламино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-62)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT 40-5**, 100 мг, 0,269 ммоль) в TFE (3 мл) добавляли пропиональдегид (**46-1**, 0,02 мл, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (171 мг, 0,808 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 часов и затем добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-62** (49 мг, 0,11 ммоль, выход 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 414,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 2,89 (ddd, *J*=27,1, 14,0, 7,1 Гц, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,86-1,43 (m, 10H), 1,42-1,31 (m, 2H), 0,83 (t, *J*=7,4 Гц, 3H).

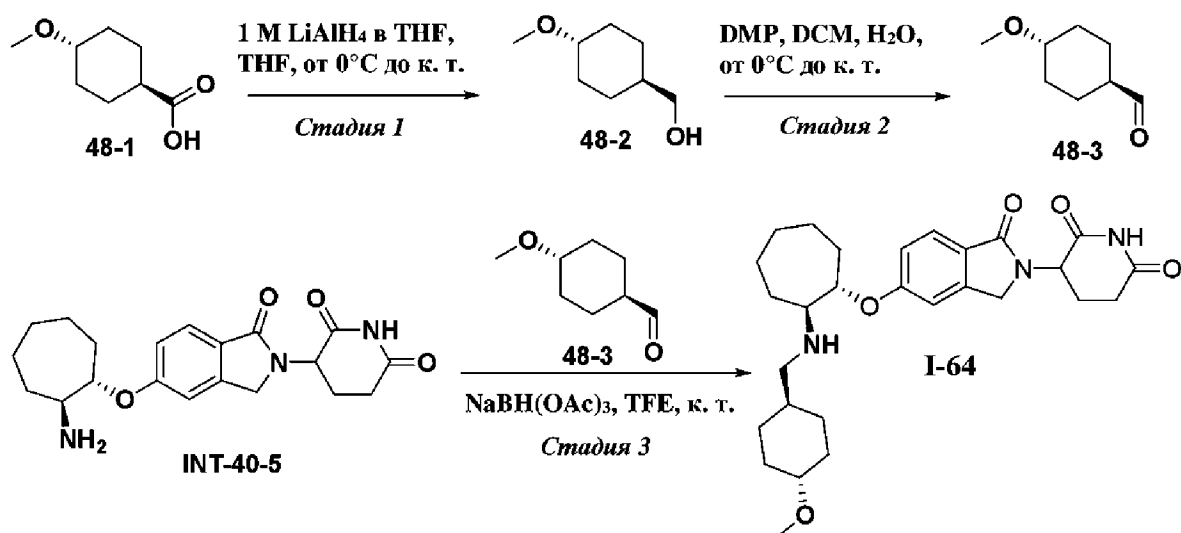
Пример 47. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-63)



В сосудах для микроволновой обработки растворяли 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**INT-40-5**, 101,8 мг, 0,274 ммоль) и 3,3-бис(бромметил)оксетан (**47-1**, 85 мг, 0,35 ммоль) в MeCN (1 мл) и DIPEA

(0,15 мл, 0,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 6 ч., переносили в реакционный сосуд с MeCN и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc: EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением желтого твердого вещества. Полученное твердое вещество затем очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты; 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: от 10 до 30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-63** (38 мг, 0,075 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 454,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 5,14-5,01 (m, 1H), 4,53 (s, 4H), 4,47-4,14 (m, 3H), 3,35 (d, *J*=7,24 Гц, 2H), 3,18 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,91 (ddd, *J*=17,7, 13,4, 5,2 Гц, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,87-1,31 (m, 11H).

Пример 48. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-Метоксициклогексил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-64)



Стадия 1. ((1R,4R)-4-Метоксициклогексил)метанол (48-2)

К раствору *транс*-4-метоксициклогексан-1-карбоновой кислоты (**48-1**, 1,00 г, 6,32 ммоль) в сухом THF (10 мл), в атмосфере азота и при охлаждении с применением бани со льдом, добавляли по каплям 1 М раствор алюмогидрида лития в THF (9,5 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали с применением бани со льдом в течение 2 ч., затем обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 16 ч. Затем при перемешивании добавляли насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия (сегнетова соль) (150 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (x4) и объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния с получением **48-2** (903 мг, 6,26 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,36 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,19 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,02 (tt, *J*=10,7, 4,1

Гц, 1H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,11-0,96 (m, 2H), 0,87 (tdd, $J=13,2, 11,6, 3,1$ Гц, 2H).

Стадия 2. (1R,4R)-4-Метоксициклогексан-1-карбальдегид (48-3)

((1R,4R)-4-Метоксициклогексил)метанол (**48-2**, 100 мг, 0,693 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и охлаждали с применением бани со льдом. Затем добавляли DMP (412 мг, 0,971 ммоль) с последующим добавлением H_2O (0,02 мл, 0,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 часов. Добавляли смесь насыщенного водного раствора тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (10 мл) в соотношении 1:1 и смесь экстрагировали с помощью DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния с получением белого твердого вещества. Неочищенный материал суспендировали в избыточном количестве диэтилового эфира, подвергали воздействию ультразвука и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (x2). Затем собирали фильтрат и концентрировали до сухого состояния с получением **48-3** (104 мг, 0,585 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 9,57 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 4H), 1,33-1,09 (m, 4H).

Стадия

3.

3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-

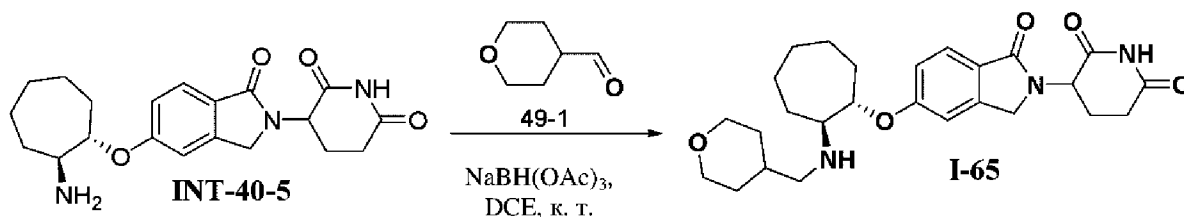
Метоксициклогексил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-64)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 100 мг, 0,269 ммоль) в TFE (2 мл) добавляли (1r,4r)-4-метоксициклогексан-1-карбальдегид (**48-3**, 42,1 мг, 0,296 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (171 мг, 0,808 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3) и объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-64** (50 мг, 0,095 ммоль, выход 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 498,4$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,02 (dt, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,43-4,21 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,85-1,58 (m, 7H), 1,58-1,38 (m, 5H), 1,33-1,21 (s, 1H), 1,02 (q, $J=12,2$ Гц, 2H), 0,93-0,76 (m, 2H).

Пример

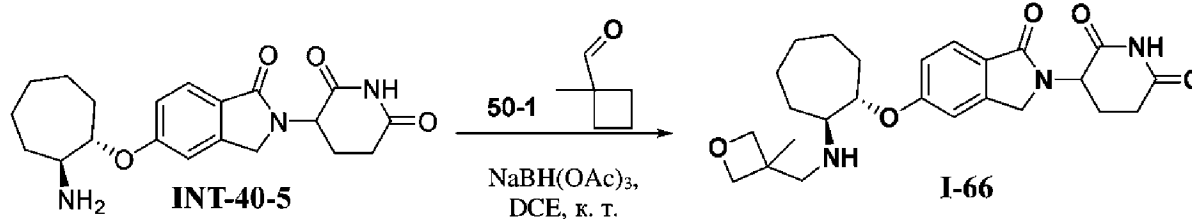
49.

3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-65)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 100 мг, 0,269 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (**49-1**, 34 мг, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (171 мг, 0,808 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3) и объединенные органические вещества пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты; 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-65** (43 мг, 0,075 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 470,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,02 (dt, $J=8,4$, 1,8 Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,4$, 4,9 Гц, 1H), 4,42-4,19 (m, 3H), 3,79 (dd, $J=11,5$, 4,0 Гц, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,85-1,38 (m, 13H), 1,16-0,99 (m, 2H).

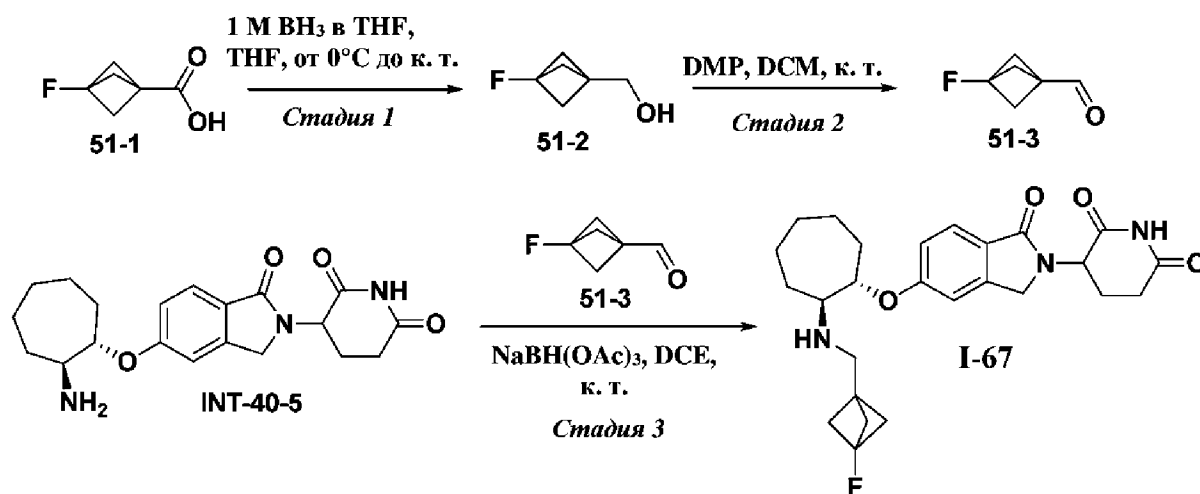
Пример 50. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-Метиллоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-66**)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 100 мг, 0,269 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли 3-метиллоксетан-3-карбальдегид (**50-1**, 32 мг, 0,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (171 мг, 0,808 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3) и объединенные органические вещества пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge

C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты; 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-66** (18 мг, 0,034 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 456,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 5,06 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,45-4,20 (m, 5H), 4,13 (dd, $J=5,5, 2,9$ Гц, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,84-2,54 (m, 5H), 2,37 (dd, $J=13,2, 4,5$ Гц, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,86-1,40 (m, 9H), 1,18 (s, 3H).

Пример 51. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-67)



Стадия 1. (3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол (51-2)

К раствору 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (**51-1**, 1000 мг, 7,69 ммоль) в THF (3 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли 1 М раствор BH_3 в THF (9,2 мл, 9,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью MeOH (2 мл) и концентрировали до сухого состояния с получением **51-2** (890 мг, 7,66 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 3,84 (s, 2H), 2,02 (d, $J=2,7$ Гц, 6H).

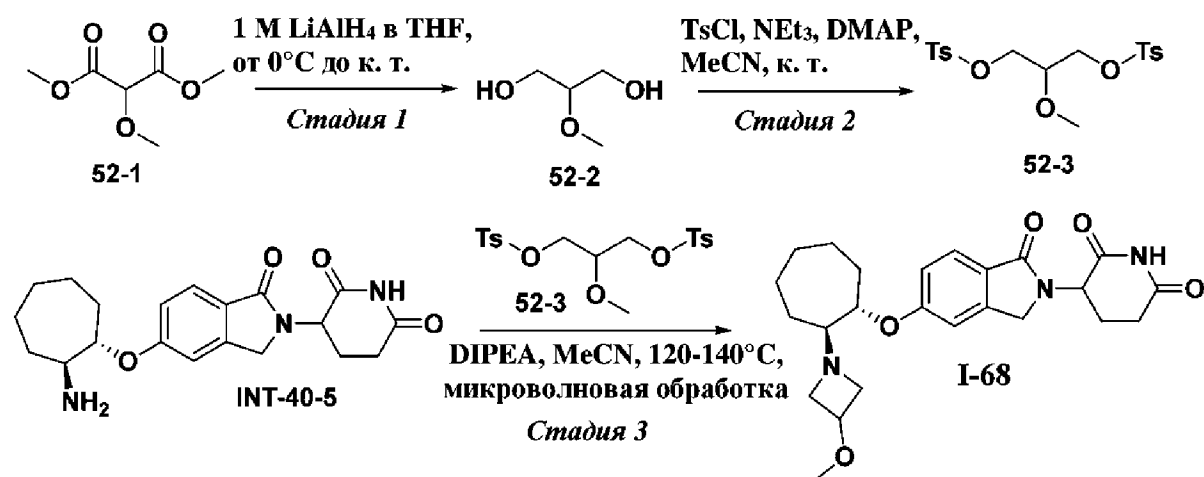
Стадия 2. 3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид (51-3)

К раствору (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанола (**51-2**, 890 мг, 7,66 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMP (4,87 г, 11,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et_2O и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением **51-3**, который переносили на следующую стадию без очистки (предполагаемый количественный выход). ^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 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-67)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 102 мг, 0,275 ммоль) в DCE (0,9 мл) добавляли предварительно профильтрованный 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид (**51-3**, 38 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (87 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и затем гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические слои пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане с получением **I-67** (52,4 мг, 0,107 ммоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 470,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (ddd, *J*=13,2, 5,2, 1,8 Гц, 1H), 4,50-4,18 (m, 3H), 2,99-2,72 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,89 (d, *J*=2,6 Гц, 6H), 1,82-1,39 (m, 10H).

Пример 52. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Метоксиазетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-68**)**



Стадия 1. 2-Метоксипропан-1,3-диол (**52-2**)

К раствору диметил-2-метоксималоната (**52-1**, 1,7 мл, 12 ммоль) в сухом THF (70 мл), в атмосфере азота и при охлаждении на бане со льдом, по каплям добавляли 1 М раствор алюмогидрида лития в THF (14,8 мл, 14,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали на бане со льдом и затем нагревали до теплого состояния, а именно до к. т., и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали с применением бани со льдом и порциями добавляли декагидрат сульфата натрия (4,77 г, 14,8 ммоль) в потоке азота при энергичном перемешивании с получением гранулированной суспензии. Суспензию фильтровали и полученное твердое вещество промывали с помощью THF (x3). Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением **52-2** (629 мг, 12,3 ммоль, выход 48%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,47 (t, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,50-3,33 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,12 (quint, *J*=5,1 Гц, 1H).

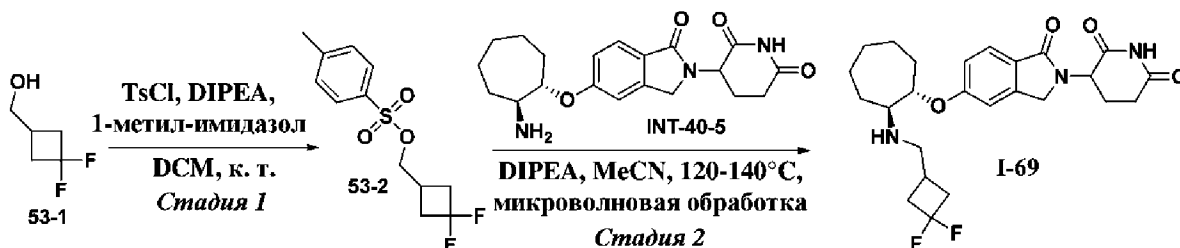
Стадия 2. 2-Метоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (52-3)

К раствору 2-метоксипропан-1,3-диола (**52-2**, 200 мг, 1,89 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли DMAP (77 мг, 0,63 ммоль) и TEA (1,05 мл, 7,54 ммоль). Добавляли TsCl (898 мг, 4,71 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и полученный остаток обрабатывали диэтиловым эфиром. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (x3). Фильтрат собирали и концентрировали до сухого состояния с получением **52-3** (771 мг, 1,86 ммоль, выход 99%) в виде бледно-желтого масла. MS $[M+H]^+ = 415,2$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,78-7,74 (m, 4H), 7,35 (dd, $J=8,7, 0,7$ Гц, 4H), 4,07-3,97 (m, 4H), 3,59 (quint, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,46 (s, 6H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Метоксиазетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-68)

К мутному раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 100 мг, 0,269 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли 2-метоксипропан-1,3-диил-бис-(4-метилбензолсульфонат) (**52-3**, 167 мг, 0,404 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов, а затем при 140°C в течение 1 часа в условиях микроволнового облучения. Затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) и воду (20 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические вещества пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-68** (40 мг, 0,09 ммоль, выход 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 442,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,13-4,99 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 3,84 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,88-1,34 (m, 10H).

Пример 53. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-Дифторциклобутил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-69)



Стадия 1. (3,3-Дифторциклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (53-2)

К раствору (3,3-дифторциклобутил)метанола (**53-1**, 100 мг, 0,82 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DIPEA (0,29 мл, 1,6 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (0,13 мл, 1,6 ммоль) с последующим добавлением по каплям TsCl (234 мг, 1,23 ммоль) в потоке азота.

Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем разбавляли с помощью DCM (в общей сложности 30 мл). Органическую фазу разделяли и промывали с помощью 1 М раствора HCl (водн.) (x2), насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (x2) и солевого раствора (x1). Органическую фазу пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **53-2** (236 мг) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H_2O]^+ = 294,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,83-7,77 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 4,09 (dt, $J=6,6$, 0,9 Гц, 2H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37-2,21 (m, 2H).

Стадия

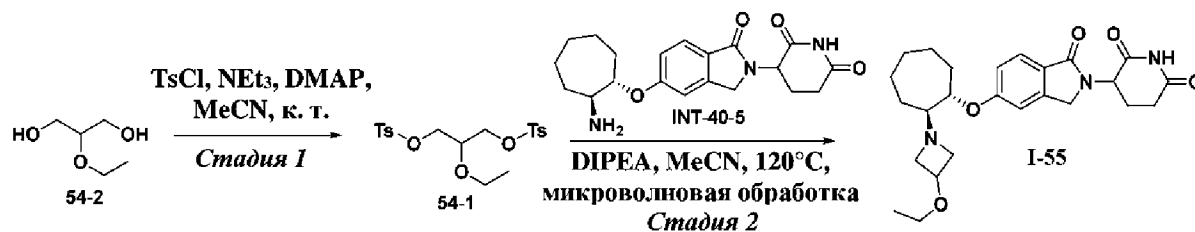
2.

3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-

Дифторциклобутил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-69)

К суспензии **3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (INT-40-5**, 112 мг, 0,302 ммоль) в MeCN (2 мл), при барботировании азотом, добавляли неочищенный **(3,3-дифторциклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (53-2**, 92 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,26 мл, 1,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов, а затем при 140°C в течение 9 часов в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3) и объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH в DCM с применением 0,1% NEt₃ в качестве модификатора с получением **I-69** (39 мг, 0,078 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 476,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,20 (m, 3H), 2,90 (ddd, $J=18,1$, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,71-2,52 (m, 5H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,84-1,39 (m, 10H).

Пример 54. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Этоксизетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-55)



Стадия 1. 2-Этоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (54-1)

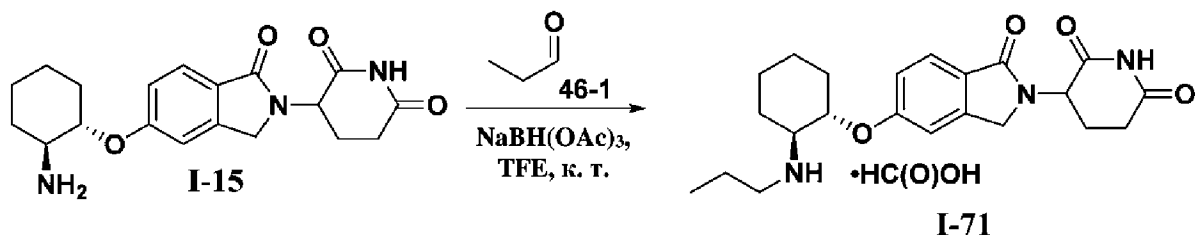
К раствору 2-этоксипропан-1,3-диола (**54-2**, 392 мг, 3,26 ммоль), DMAP (40 мг, 0,33 ммоль) и TEA (1,8 мл, 13 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли TsCl (1368 мг, 7,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с

помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **54-1** (220 мг, 0,513 ммоль, выход 16%) в виде бесцветного масла. MS $[M+H_2O]^+ = 446,2$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,78-7,72 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,05-3,96 (m, 4H), 3,68 (quint, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,46 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,46 (s, 6H), 1,07 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Этоксизетидин-1-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-55)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**INT-40-5**, 60 мг, 0,16 ммоль) и 2-этоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**54-1**, 220 мг, 0,51 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 3 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром (3х). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃). Полученный материал обрабатывали смесью 1:1 вода/нас. водный раствор Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM (х3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и растворитель концентрировали до сухого состояния с получением **I-55** (17 мг, 0,035 ммоль, выход 22%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 456,4$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,39 (dd, $J=17,1, 7,4$ Гц, 2H), 4,25 (dd, $J=17,2, 5,5$ Гц, 1H), 3,91 (quint, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,75 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 4H), 1,56-1,34 (m, 5H), 1,05 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

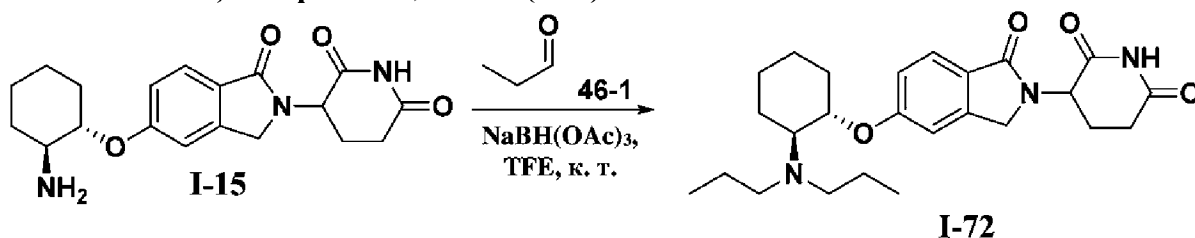
Пример 55. Соль HC(O)OH и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пропиламино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-71)



3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-15**, 121,8 мг, 0,34 ммоль) и пропиональдегид (**46-1**, 0,04 мл, 0,6 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтанол (1 мл). Одной порцией добавляли триацетоксиборогидрид натрия (108 мг, 0,511 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (45 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH,

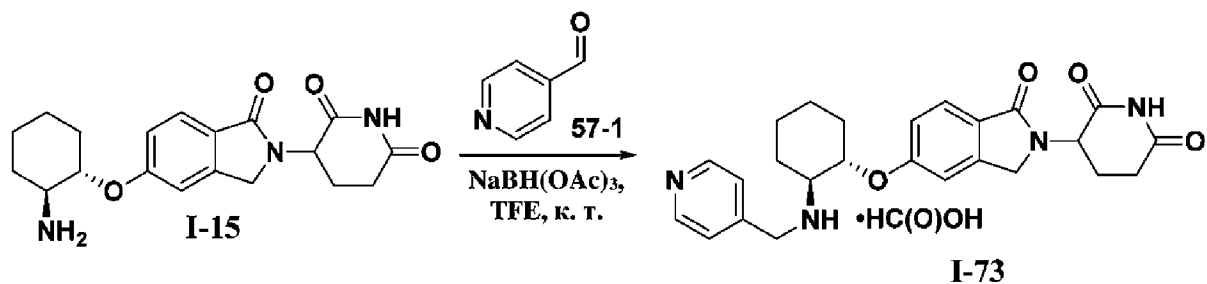
75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; фракции собирали в пробирки, содержащие ~ 3 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-71** (36 мг, 0,078 ммоль, выход 23%) в виде твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 400,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (ddd, $J=8,5, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,46-4,15 (m, 3H), 2,90 (ddd, $J=17,2, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,48-1,14 (m, 6H), 0,84 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 56. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Дипропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-72)



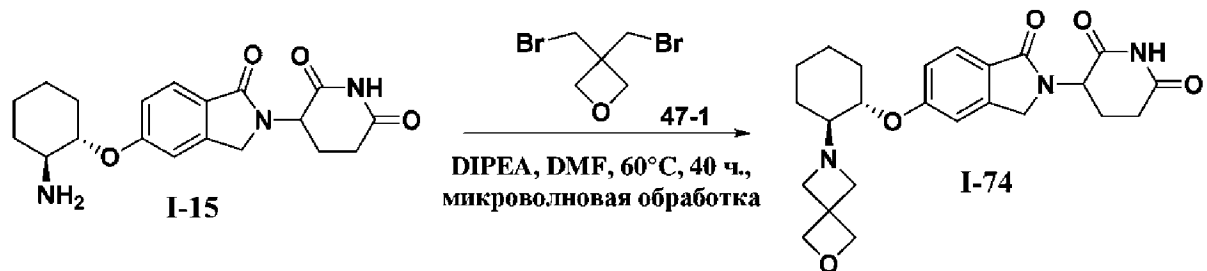
3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-15**, 121,8 мг, 0,341 ммоль) и пропиональдегид (**46-1**, 0,04 мл, 0,6 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтанол (1 мл). Одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (108 мг, 0,511 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (45 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; фракции собирали фракции собирали в пробирки, содержащие ~ 3 капли муравьиной кислота) с получением неочищенного материала. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N) с получением **I-72** (26 мг, 0,060 ммоль, выход 18%) в виде твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 442,6$ масса/заряд. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (dd, $J=8,5, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,06 (ddd, $J=13,2, 5,1, 2,4$ Гц, 1H), 4,44 (q, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,41-4,19 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J=17,3, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 5H), 2,14 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,83-1,57 (m, 3H), 1,44-1,20 (m, 8H), 0,76 (t, $J=7,3$ Гц, 6H).

Пример 57. Соль HС(О)ОН и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (I-73)



3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-15**, 109,1 мг, 0,305 ммоль) и изоникотинальдегид (**57-1**, 0,03 мл, 0,3 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтанол (1 мл) и одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (83,2 мг, 0,393 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 70% EtOAc:EtOH ((об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N). Полученный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-73** (21 мг, 0,042 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 449,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (ddd, *J*=13,1, 5,0, 1,5 Гц, 1H), 4,47-4,19 (m, 3H), 3,91-3,75 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J*=17,1, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,45-1,13 (m, 4H).

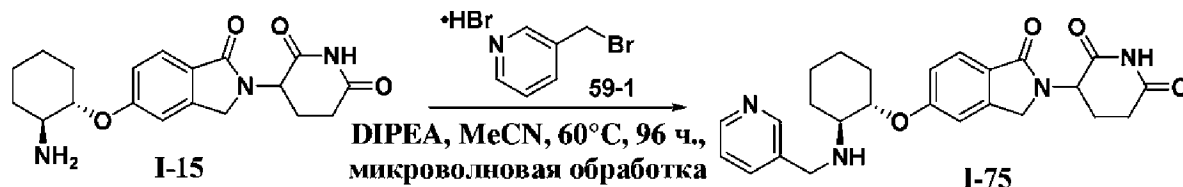
Пример 58. 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-74**)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 90,3 мг, 0,253 ммоль), растворенному в DMF (2 мл), добавляли DIPEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) с последующим добавлением раствора 3,3-бис(бромметил)оксетана (**47-1**, 73,6 мг, 0,302 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N) с получением **I-74** (10 мг, 0,022 ммоль, выход 9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 440,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08-6,97 (m,

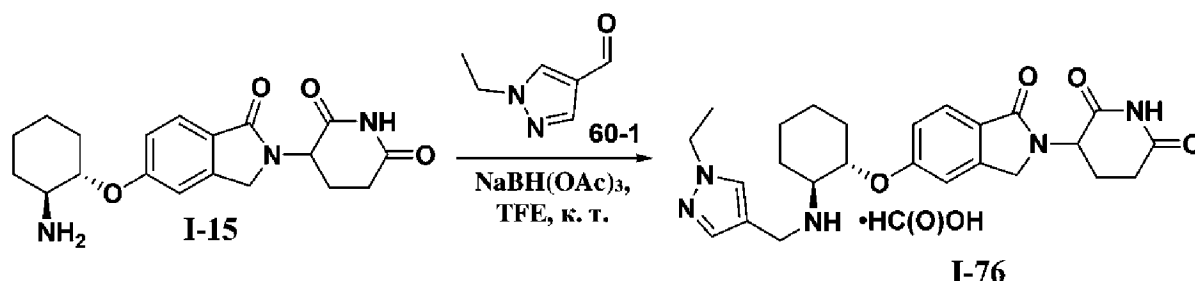
1H), 5,07 (dd, $J=13,0$, 5,0 Гц, 1H), 4,54 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,25 (dd, $J=25,4$, 8,3 Гц, 2H), 3,37 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,25 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,91 (ddd, $J=18,5$, 13,6, 5,3 Гц, 1H), 2,59 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,61 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,19 (s, 1H), 1,07-0,99 (m, 1H).

Пример 59. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-75**)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 96,6 мг, 0,270 ммоль) и 3-(бромметил)пиридина гидробромиду (**59-1**, 79,8 мг, 0,315 ммоль), растворенному в MeCN (2 мл), добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора содержали ~ 3 капли муравьиной кислоты). Полученный материал дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 5 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N) с получением **I-75** (17 мг, 0,039 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 449,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=7,7$, 4,7 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 4,44-4,18 (m, 3H), 3,82 (q, $J=14,2$ Гц, 2H), 2,90 (ddd, $J=17,1$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,46-1,17 (m, 4H).

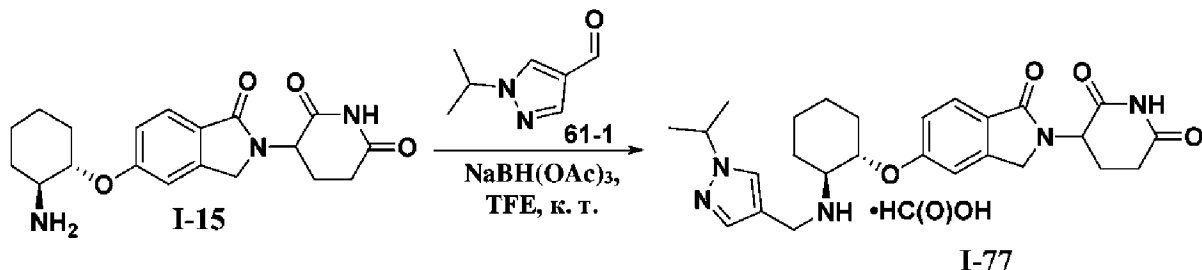
Пример 60. Соль HС(O)ОН и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-76**)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 118,3 мг, 0,331 ммоль) и 1-этил-1H-пиразол-4-карбальдегиду (**60-1**, 46,1 мг, 0,371 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (1,5 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборгидрид натрия (98 мг, 0,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при

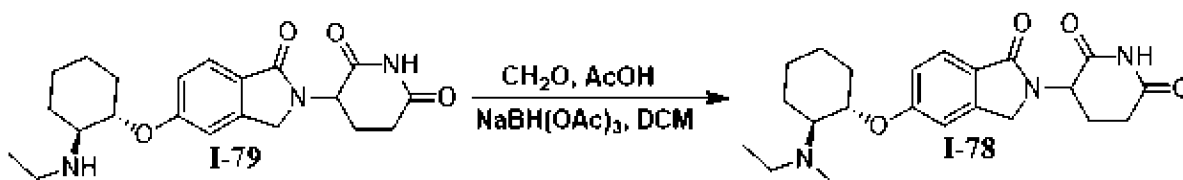
к. т. в течение 1 ч. и затем разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-76** (54 мг, 0,10 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 466,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,68-7,53 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,47-4,19 (m, 3H), 4,06 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,80-3,62 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J=18,2, 13,7, 5,5$ Гц, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,59 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,46-1,17 (m, 7H).

Пример 61. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на (I-77)



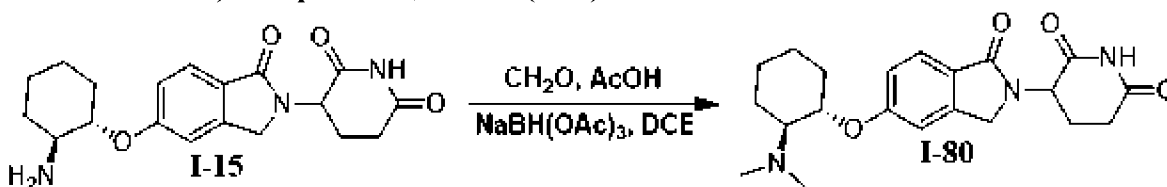
К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 113,3 мг, 0,317 ммоль) и 1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбальдегиду (**61-1**, 47,2 мг, 0,342 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (1,5 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (85,7 мг, 0,404 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 5 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N) с последующей очисткой с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10 -30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-77** (57 мг, 0,104 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 480,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,32 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,50-4,17 (m, 4H), 3,79-3,60 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,78 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,43-1,15 (m, 10H).

Пример 62. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-78)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-79**, 54 мг, 0,14 ммоль) в DCM (1 мл) последовательно добавляли параформальдегид (6,23 мг, 0,207 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (44,5 мг, 0,210 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. Затем добавляли уксусную кислоту (2 мкл, 0,03 ммоль) с последующим добавлением дополнительной порции триацетоксиборогидрида натрия (44,5 мг, 0,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (водн.) (2 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (x3) и объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% *i*-PrOH в DCM с применением 0,1% TEA в качестве модификатора с получением **I-78** (38 мг, 0,090 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,38 (dd, $J=17,0, 10,1$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,0, 9,4$ Гц, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,43-1,20 (m, 4H), 0,91 (t, $J=6,3$ Гц, 3H).

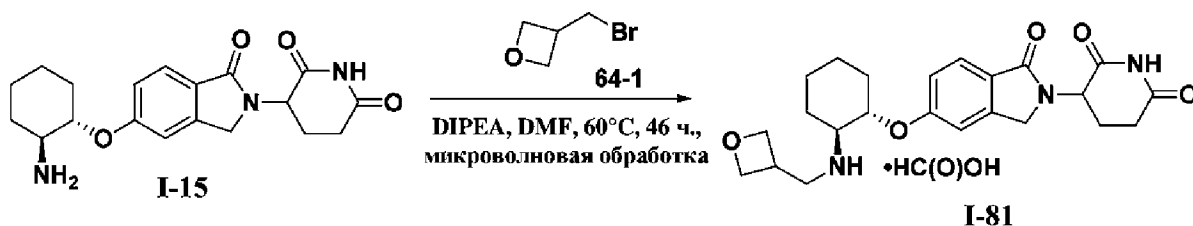
Пример 63. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Диметиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-80**)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 75 мг, 0,18 ммоль) в DCE (1 мл) добавляли параформальдегид (14 мг, 0,47 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (111 мг, 0,524 ммоль) и уксусной кислоты (2 мкл, 0,04 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в нас. раствор NaHCO_3 (водн.) (2 мл) и экстрагировали с помощью DCM (x4). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% *i*-PrOH в DCM с применением 0,1% Et_3N в качестве модификатора. Полученный материал дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ (об./об. = 3:1, с 1% Et_3N) в DCM (с 1% Et_3N) с получением **I-80** (32 мг, 0,079

ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 386,5$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,38 (dd, $J=17,1, 8,8$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,1, 8,2$ Гц, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,43-1,20 (m, 4H).

Пример 64. Соль $HC(O)OH$ и 3-(5-(((1S,2S)-2-((оксетан-3-илметил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-81**)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 102,7 мг, 0,287 ммоль) и 3-(бромметил)оксетану (**64-1**, 55 мг, 0,36 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,13 мл, 0,72 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 46 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и соевым раствором (15 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 5 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N) и затем дополнительно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-81** (32 мг, 0,066 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 428,5$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,57 (dd, $J=7,4, 5,9$ Гц, 2H), 4,38 (dd, $J=17,2, 7,4$ Гц, 1H), 4,31-4,14 (m, 4H), 3,04-2,82 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,59 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 2,38 (dd, $J=13,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,71-1,62 (s, 2H), 1,40-1,17 (m, 4H).

Пример 65. Соль $HC(O)OH$ и 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-гидроксиэтил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-82**)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

диону (**I-15**, 103 мг, 0,287 ммоль) и 2-йодэтанола (**65-1**, 26 мкл, 0,33 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (125 мкл, 0,718 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 44 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали солевым раствором (2×15 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора содержали ~ 3 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-82** (18 мг, 0,038 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 402,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 6,8 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J*=17,2, 5,7 Гц, 2H), 3,47 (dt, *J*=10,5, 5,2 Гц, 2H), 2,90 (ddd, *J*=18,1, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,38 (dd, *J*=13,2, 4,4 Гц, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,26 (ddt, *J*=53,3, 21,2, 11,1 Гц, 4H).

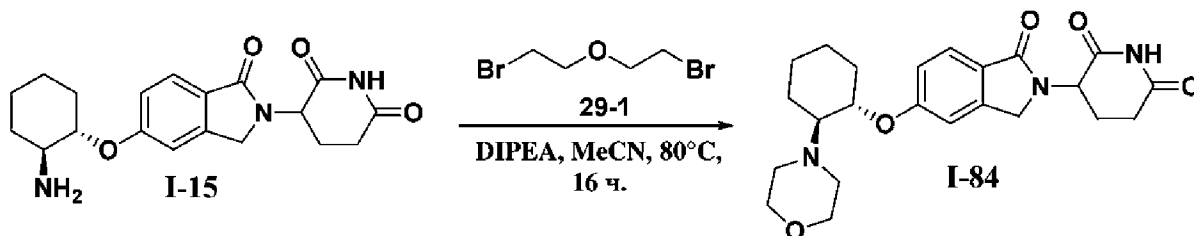
Пример 66. Соль HC(O)OH и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-83**)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 101 мг, 0,282 ммоль) в DMF (2 мл) и DIPEA (0,12 мл, 0,69 ммоль) добавляли раствор 1,4-дибромбутана (**66-1**, 67,2 мг, 0,311 ммоль) в DMF (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 69 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 80% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM (с 1% Et₃N) и затем дополнительно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-83** (23 мг, 0,049 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 412,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,60 (td, *J*=6,9, 3,4 Гц, 1H),

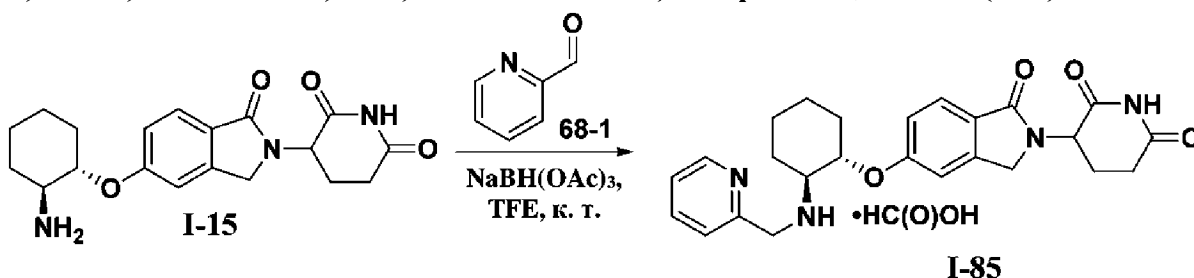
4,45-4,18 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J=18,5, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,76-2,54 (m, 6H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,98 (td, $J=7,2, 6,5, 2,7$ Гц, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 6H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H).

Пример 67. 3-(5-(((1S,2S)-2-Морфолиноциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-84)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 75 мг, 0,183 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) с последующим добавлением 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (**29-1**, 127 мг, 0,548 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали, разбавляли несколькими каплями воды и очищали ее с помощью непосредственного введения в аппарат для проведения препаративной HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-84** (23 мг, 0,046 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 428,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,4, 4,9$ Гц, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,39 (dd, $J=17,0, 10,8$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=17,1, 11,2$ Гц, 1H), 3,46-3,34 (m, 4H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,46-1,20 (m, 4H).

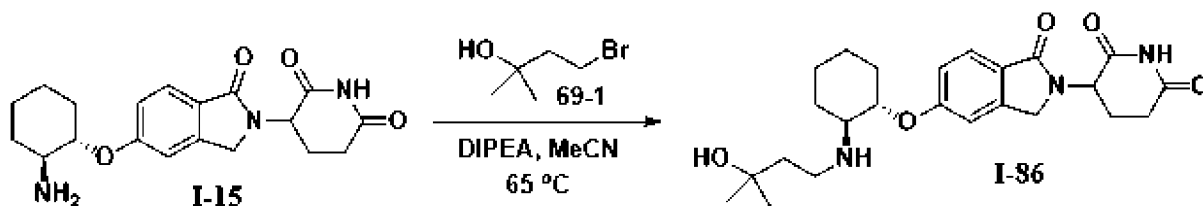
Пример 68. Соль HC(O)OH и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-2-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-85)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 63,5 мг, 0,18 ммоль) и пиколинальдегиду (**68-1**, 20 мг, 0,18 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (1 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (53 мг, 0,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Затем органическую фазу

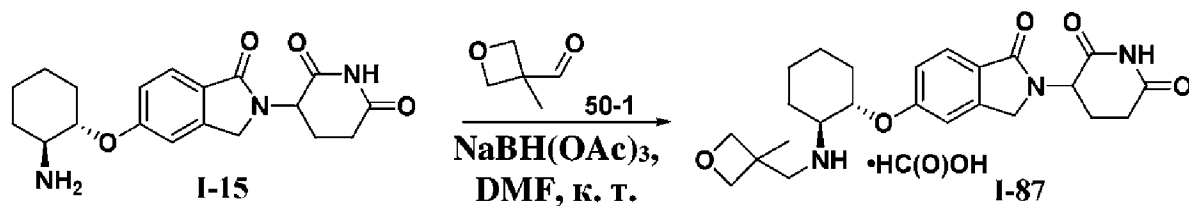
высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-85** (35 мг, 0,070 ммоль, выход 39%) в виде твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 449,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,48 (ddd, $J=4,9$, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (td, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,08 (dd, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,45-4,19 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 2H), 2,91 (ddd, $J=18,1$, 13,6, 5,5 Гц, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,59 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,40 (td, $J=13,1$, 4,4 Гц, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 4H).

Пример 69. 3-(5-(((1S,2S)-2-((3-Гидрокси-3-метилбутил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-86**)



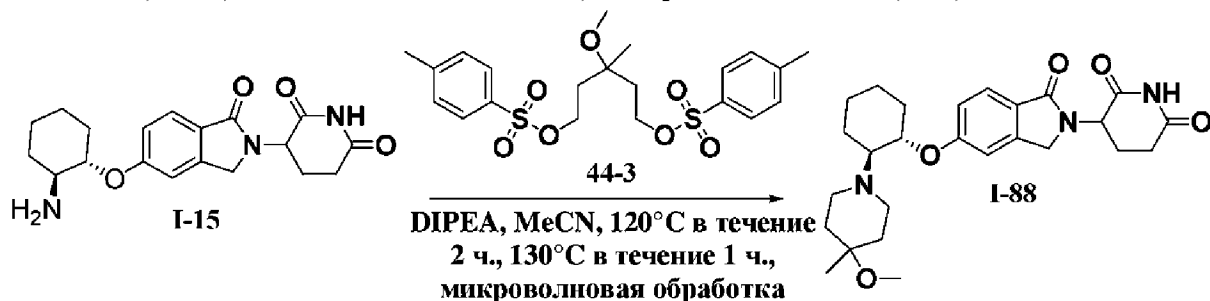
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (**I-15**, 80 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли 4-бром-2-метилбутан-2-ол (**69-1**, 37,4 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,67 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч., при 100°C в течение 30 минут и при микроволновом облучении, при 120°C в течение 30 минут и при микроволновом облучении и при 140°C в течение 2 ч. и 30 минут при микроволновом облучении. Затем реакционную смесь добавляли к насыщенному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке C-18 с элюированием в градиенте от 0 до 100% MeCN в воде (с 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-86** (16 мг, 0,031 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 444,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,2 Гц, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 2,96-2,69 (m, 4H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,39 (td, $J=13,2$, 4,4 Гц, 1H), 2,10 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,52 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,42-1,19 (m, 4H), 1,07 (s, 6H).

Пример 70. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-87**)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 100 мг, 0,280 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3-метилоксетан-3-карбальдегид (**50-1**, 34 мг, 0,34 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (71 мг, 0,34 ммоль) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 1 ч., разбавляли с помощью DCM и добавляли Celite®. Полученную суспензию концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане, а затем от 0 до 100% EtOAc/EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt_3) в DCM и дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH_4OH , 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора содержали ~ 3 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-87** (40 мг, 0,080 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (s, 2H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,37 (dd, $J=17,1, 8,6$ Гц, 1H), 4,30-4,17 (m, 4H), 4,11 (dd, $J=5,4, 2,7$ Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,35 (dd, $J=15,9, 11,3$ Гц, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,41-1,19 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).

Пример 71. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-88**)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 29,7 мг, 0,083 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (0,09 мл, 0,5 ммоль) с последующим добавлением 3-метокси-3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**44-3**, 38 мг, 0,083 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 2 ч., затем при 130°C в течение 1 ч. и при

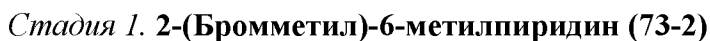
микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал растворяли в DCM и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-88** (15 мг, 0,029 ммоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,37 (dd, $J=17,2, 3,7$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,1, 3,8$ Гц, 1H), 3,33-3,31 (m, 2H, плечо в сигнале H_2O), 2,97-2,93 (m, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,40-1,04 (m, 6H), 0,92 (s, 3H).

Пример 72. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-89)



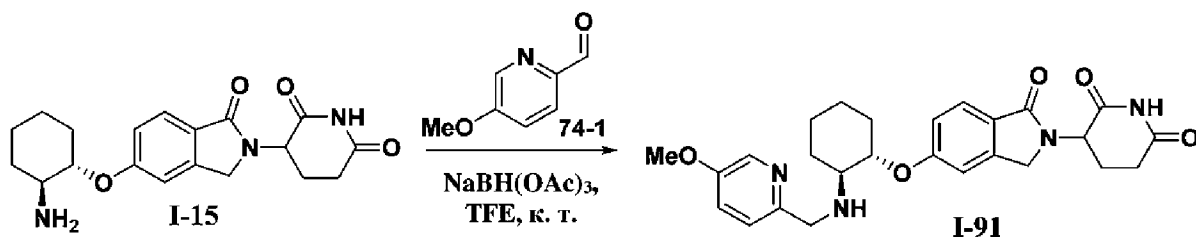
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 50 мг, 0,14 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,84 ммоль) с последующим добавлением 2-метоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**52-3**, 174 мг, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C и при микроволновом облучении в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, полученный остаток растворяли в DCM и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-89** (32 мг, 0,067 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,90-3,76 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,02-2,79 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 1,98 (d, $J=10,3$ Гц, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,35 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 1,31-1,21 (m, 1H), 1,13-1,03 (m, 1H).

Пример 73. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-метилпиперидин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-90)



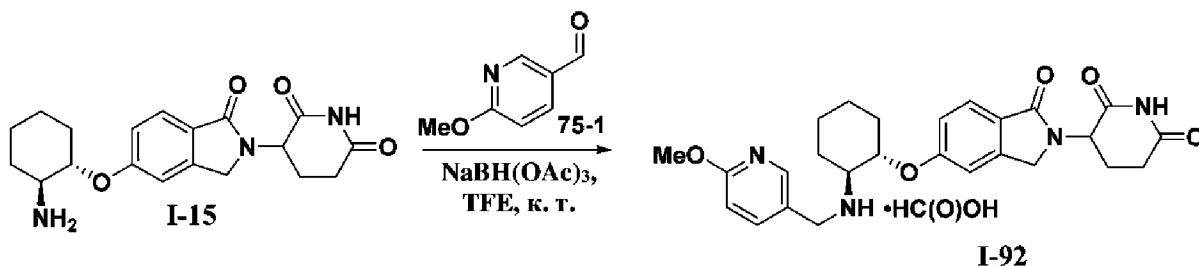
Стадия 2. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-90)

Пример 74. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((5-Метоксипиридин-2-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-91)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 106 мг, 0,30 ммоль) и 2-формил-5-метоксипиридину (**74-1**, 43 мг, 0,32 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (1,5 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (88 мг, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) и затем дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-91** (54,5 мг, 0,112 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 479,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,19 (t, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*=1,8 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (dt, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48-4,16 (m, 3H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 4H), 2,91 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,59 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,45-1,21 (m, 4H).

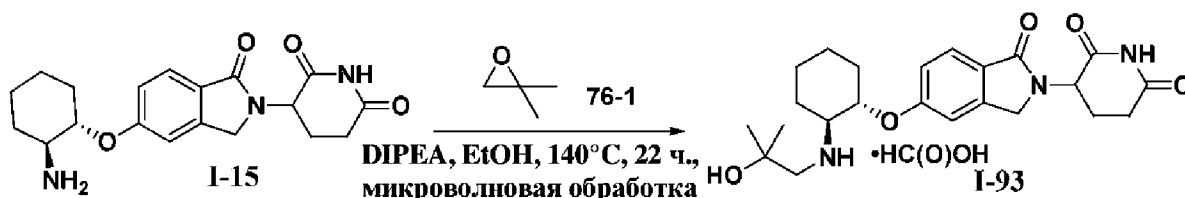
Пример 75. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-92**)**



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 75 мг, 0,210 ммоль) и 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегиду (**75-1**, 30,5 мг, 0,222 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (1 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (58 мг, 0,27 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-92** (34 мг, 0,063 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 479,5.

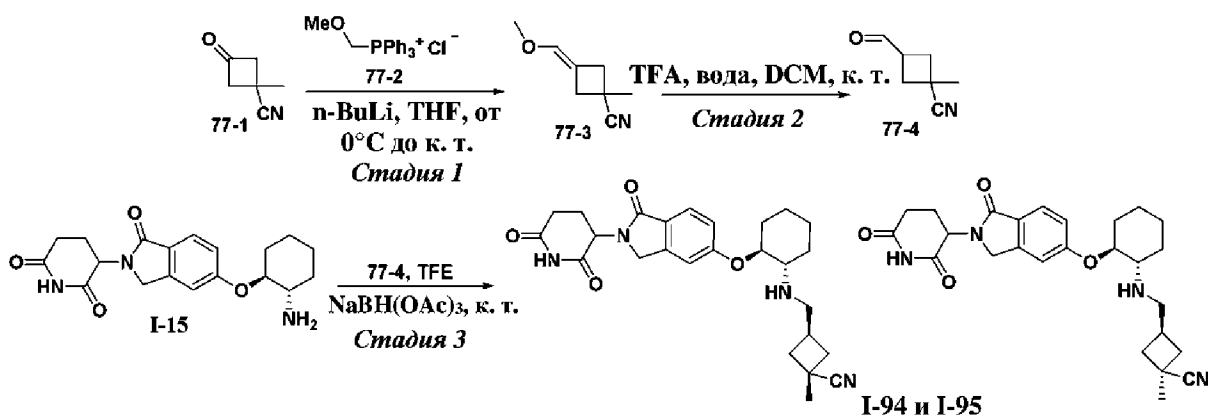
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,4$, 0,7 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,1$, 5,1 Гц, 1H), 4,49-4,17 (m, 3H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,91 (ddd, $J=18,2$, 13,7, 5,5 Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,98 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 1,65 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 1,29 (dt, $J=37,1$, 9,2 Гц, 4H).

Пример 76. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-93)



2,2-Диметилоксиран (**76-1**, 0,015 мл, 0,17 ммоль) и DIPEA (0,04 мл, 0,2 ммоль) добавляли к раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 50 мг, 0,14 ммоль) в EtOH (1,5 мл) и полученный раствор перемешивали при 140°C и при микроволновом облучении в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество 2,2-диметилоксирана (50 мкл) и перемешивание продолжали при микроволновом облучении и при 140°C в течение 21 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH_4OH , 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора содержали несколько капель муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-93** (12 мг, 0,023 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,94 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3$, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, $J=17,2$, 8,7 Гц, 1H), 4,30-4,19 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,42-1,12 (m, 4H), 1,03 (d, $J=5,4$ Гц, 6H).

Пример 77. (1S,3r)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил и (1R,3s)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил (I-94 и I-95)



Стадия 1. 3-(Метоксиметил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил (77-3)

К перемешиваемой суспензии (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (77-2, 1828 мг, 5,33 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли n-BuLi (2,3 мл, 6,1 ммоль, 2,7 М раствор в гептане) и полученный темно-красный раствор перемешивали при 0°C в течение 40 минут. Затем добавляли раствор 1-метил-3-оксоциклобутан-1-карбонитрила (77-1, 582 мг, 5,33 ммоль) в THF (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, обеспечивая медленное нагревание реакционной смеси до к. т. Смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в диэтиловом эфире с получением 77-3 (459 мг, 3,35 ммоль, выход 63%) в виде бледно-оранжевого коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,10-5,94 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,19-2,97 (m, 2H), 2,81-2,57 (m, 2H), 1,47 (s, 3H).

Стадия 2. 3-Формил-1-метилциклобутан-1-карбонитрил (77-4)

К 3-(метоксиметил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрилу (77-3, 118 мг, 0,860 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. добавляли трифторуксусную кислоту (0,70 мл, 9,1 ммоль) и воду (100 мкл, 5,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 40 мин., а затем насыщенный раствор бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали с помощью DCM, фазы разделяли и органическую фазу пропускали через колонку для разделения фаз. Органический растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 77-4 в виде масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,66 (dd, $J=10,5, 1,3$ Гц, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,39-2,11 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).

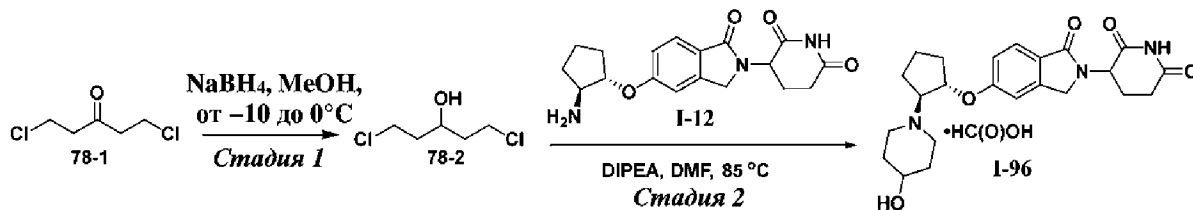
Стадия 3. 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил (I-94)

К 3-(5-((((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (I-15, 300 мг, 0,336 ммоль) в TFE (1 мл) добавляли раствор 3-формил-1-метилциклобутан-1-карбонитрила (77-4, 108 мг, 0,873 ммоль) в TFE (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 минут и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (213 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH

(об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N в качестве модификатора) в DCM с получением смеси **I-94** и **I-95** (40 мг, 0,082 ммоль) в качестве смеси диастереоизомеров в соотношении 66:34. MS [M+H]⁺ = 465,2.

Диастереомерную смесь **I-94** и **I-95** (30 мг) разделяли с применением хиральной SFC (колонка: Chiralpak IH, 21×250 мм; расход: 80 г в минуту; соразтворитель: 30% IPA с 10 mM NH₃) с выделением двух диастереомеров. Пик 1: диастереомер 1 (**I-94**, 13 мг, 0,026 ммоль, выход 8%). Хиральная SFC, Rt=2,39 мин. MS [M+H]⁺ = 465,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ 7,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,11-6,89 (m, 2H), 5,11 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 4,21-4,05 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,74-2,47 (m, 4H), 2,32 (qd, J=12,8, 6,0 Гц, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,38-1,22 (m, 5H), 1,20 (s, 1H). Пик 2: диастереомер 2 (**I-95**, 14 мг, 0,028 ммоль, выход 8%). Хиральная SFC, Rt=2,70 мин. MS [M+H]⁺ = 465,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ 7,70 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,17-6,92 (m, 2H), 5,11 (dd, J=13,5, 5,2 Гц, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 1H), 2,88-2,65 (m, 5H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,41-2,03 (m, 7H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,37-1,24 (m, 5H), 1,21 (s, 1H). Относительную стереохимию заместителей циклобутана не определяли и присваивали условно.

Пример 78. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-96)



Стадия 1. 1,5-Дихлорпентан-3-ол (78-2)

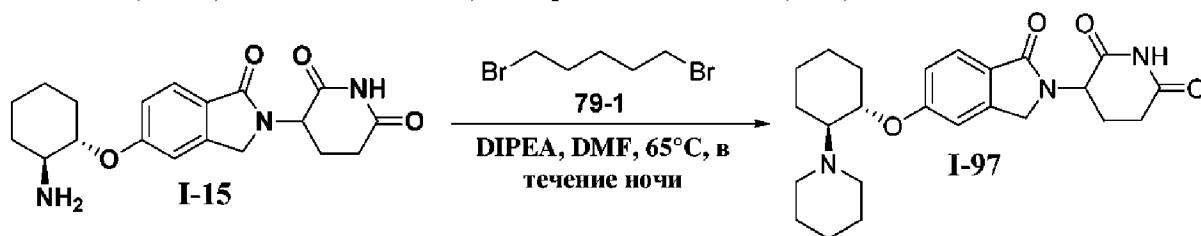
К раствору 1,5-дихлорпентан-3-она (**78-1**, 260 мг, 1,68 ммоль) в MeOH (2 мл), и охлажденному до -10°C, добавляли борогидрид натрия (64 мг, 1,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали на бане со льдом в течение 4 ч. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM (x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния с получением **78-2** (267 мг, 1,55 ммоль, выход 92%) в виде бледно-желтого масла. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,14 (quint, J=6,2 Гц, 1H), 3,77-3,63 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 4H).

Стадия 2. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-96)

К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-12**, 52 мг, 0,11 ммоль), растворенному в DMF (1 мл), добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,57 ммоль) с последующим добавлением раствора 1,5-дихлорпентан-3-ола (**78-2**, 19 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли дополнительное количество 1,5-дихлорпентан-3-ола (**78-2**, 19 мг, 0,11 ммоль) и перемешивание продолжали при 85°C в

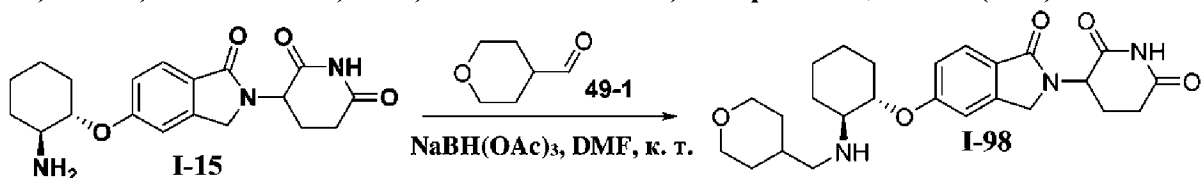
течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., подвергали азеотропной перегонке с толуолом (x2) и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка для способа: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; фракции собирали в пробирки, содержащие несколько капель муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-96** (9 мг, 0,018 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 428,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,0, 4,9 Гц, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 9,8 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 8,3 Гц, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 5H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 2H).

Пример 79. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-97)



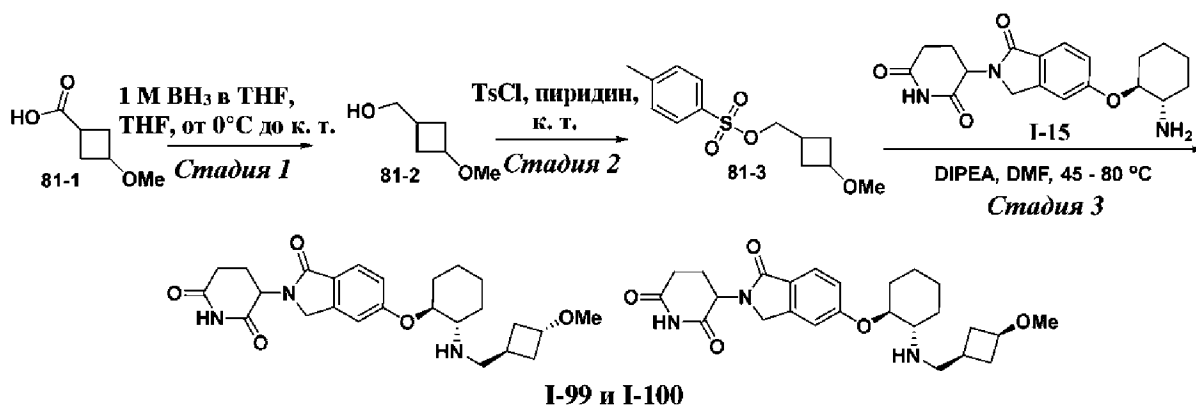
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 80 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0,098 мл, 0,56 ммоль) и 1,5-дибромпентан (**79-1**, 0,03 мл, 0,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (×3). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% 3:1 EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-97** (25 мг, 0,056 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 426,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,42-4,18 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J*=17,8, 13,2, 5,3 Гц, 1H), 2,69-2,44 (m, 6H), 2,39 (td, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,81-1,56 (m, 3H), 1,47-1,12 (m, 10H).

Пример 80. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-98)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,15 г, 0,17 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (**49-1**, 0,021 мл, 0,21 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (55 мг, 0,26 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегида (**49-1**, 0,01 мл, 0,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (36 мг, 0,17 ммоль) в условиях перемешивания при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали на Celite®. Полученный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане с получением **I-98** (72,8 мг, 0,160 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 456,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (t, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,06 (dt, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 8,2 Гц, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J*=17,5, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 5H), 1,38-0,99 (m, 6H).

Пример 81. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-99** и **I-100**)



Стадия 1. (3-Метоксициклобутил)метанол (**81-2**)

К раствору 3-метоксициклобутан-1-карбоновой кислоты (**81-1**, 444 мг, 3,41 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли BH₃ в THF (10,2 мл, 10,2 ммоль, 1 М), обеспечивали медленное нагревание полученной смеси до к. т. и затем перемешивали ее при к. т. в течение 18 ч. Медленно добавляли MeOH с последующим добавлением водного насыщенного раствора бикарбоната. Водную смесь экстрагировали с помощью DCM и органическую фазу пропускали через устройство для сбора фазы и концентрировали до сухого состояния с получением **81-2**. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. (3-Метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (**81-3**)

К раствору (3-метоксициклобутил)метанола (**81-2**, 411 мг, 3,54 ммоль) в пиридине (8 мл) добавляли TsCl (1012 мг, 5,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната. Органическую фазу пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептанах с получением **81-3** (300 мг, 1,11 ммоль, выход 31%) в виде смеси диастереомеров в соотношении 2:1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , основной диастереоизомер) δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 3,97 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,71-3,57 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,50 (quint, $J=1,8$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,48 (m, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , минорный диастереоизомер) δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 3H).

Стадия 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,3S)-3-Метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**
и **3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-99) и (I-100)**

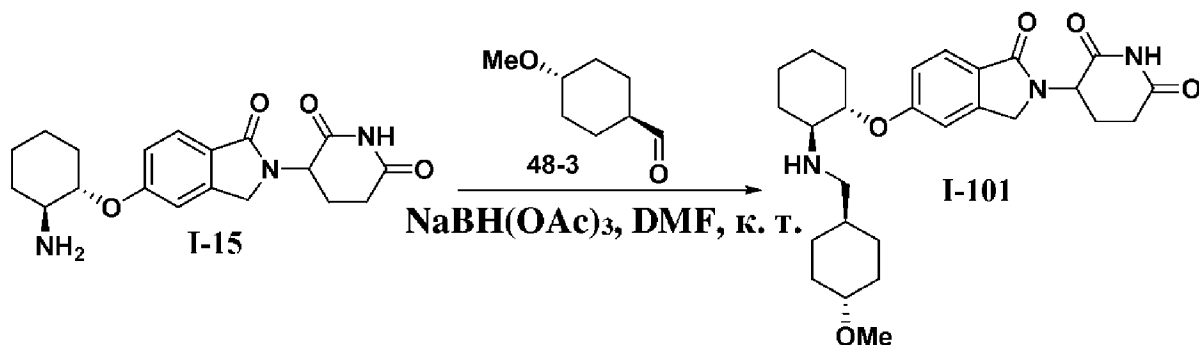
В сосуд, содержащий 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-15**, 322 мг, 0,369 ммоль), добавляли раствор (3-метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфоната (**81-3**, 300 мг, 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,32 мл, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч., затем при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ацетоном, обеспечивали ее поглощение в Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептанах и затем в градиенте от 0 до 100% EtOAc/EtOH (об./об. = 3:1) в DCM. Полученный материал дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин., X-bridge C18 OBD, 30×50 мм, 5 мкм колонка, MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин., вводимый объем 1,5 мл) с получением формиатной соли, представляющей собой смесь диастереомеров **I-99** и **I-100** (87 мг, 0,17 ммоль, выход 3%), в виде масла. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,5$

Смесь **I-99** и **I-100** (81 мг) разделяли с применением хиральной SFC (колонка: Chiralpak AD 21 × 250 мм; расход: 80 г в минуту; соразтворитель: 25% EtOH с 10 mM NH₃) с получением **I-99** и **I-100** в виде пика 1 и пика 2. Пик 1 (**I-99**). Материал, соответствующий пику 1 SFC, повторно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (способ: элюирование в градиенте от 5 до 20% MeCN за 3,5 мин.; условия: MeCN/H₂O+0,1% муравьиной кислоты при 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; колонка: XBridge C18 OBD, 30×50 мм) и дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для

сбора содержали несколько капель муравьиной кислоты) с получением формиатной соли, соответствующей пику 1 (**I-99**, 9 мг, 0,028 ммоль). Хиральная SFC, $R_t=1,67$ мин. MS $[M+H]^+ = 456,5$. 1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,70 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 5,12 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 1H), 3,87 (quint, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,23-2,03 (m, 5H), 2,01-1,87 (m, 5H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 2H). Относительную стереохимию заместителей циклобутана не определяли и присваивали условно.

Пик 2 (I-100). Материал, соответствующий пику 2 SFC, очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (способ: элюирование в градиенте от 5 до 20% MeCN за 3,5 мин.; условия: MeCN/ H_2O +0,1% муравьиной кислоты при 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; колонка: XBridge C18 OBD, 30×50 мм) с получением формиатной соли, соответствующей пику 2 (**I-100**, 14 мг, 0,027 ммоль). Хиральная SFC, $R_t=2,52$ мин. MS $[M+H]^+ = 456,6$. 1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,70 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,23-5,01 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,76-3,62 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,86-2,69 (m, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 3H). Относительную стереохимию заместителей циклобутана не определяли и присваивали условно.

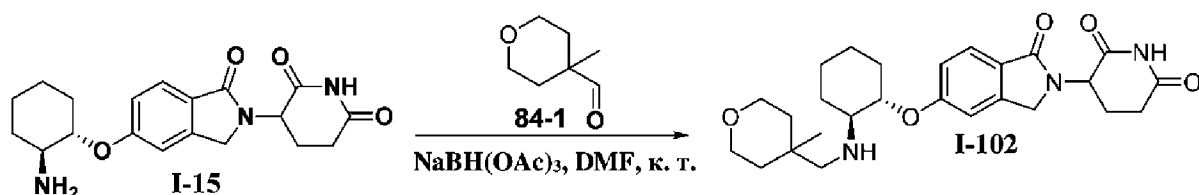
Пример 83. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1r,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-101)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,16 г, 0,18 ммоль) в DMF (1,1 мл) добавляли (1r,4r)-4-метоксициклогексан-1-карбальдегид (**48-3**, 37 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (58 мг, 0,28 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество (1r,4r)-4-метоксициклогексан-1-карбальдегида (**48-3**, 7,3 мг, 0,051) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (25 мг, 0,12 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили нас. водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 20% раствора изопропанола в DCM (x3). Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью

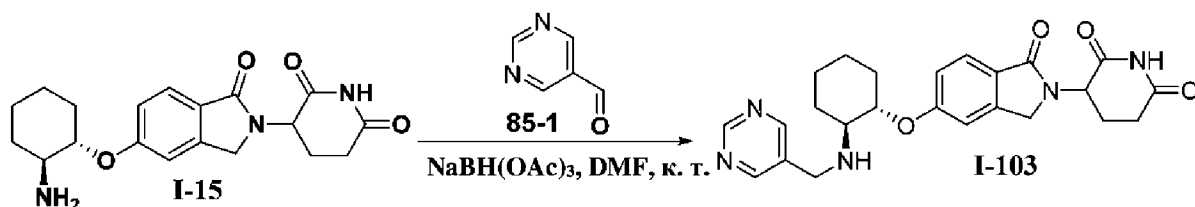
хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N в качестве модификатора) в гептане и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-101** (57 мг, 0,10 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 484,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,06 (dt, *J*=8,4, 1,9 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,3, 7,9 Гц, 1H), 4,31-4,14 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 3H), 2,13-1,88 (m, 5H), 1,82-1,59 (m, 4H), 1,40-1,10 (m, 5H), 1,07-0,95 (m, 2H), 0,91-0,75 (m, 2H).

Пример 84. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-Метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-102)



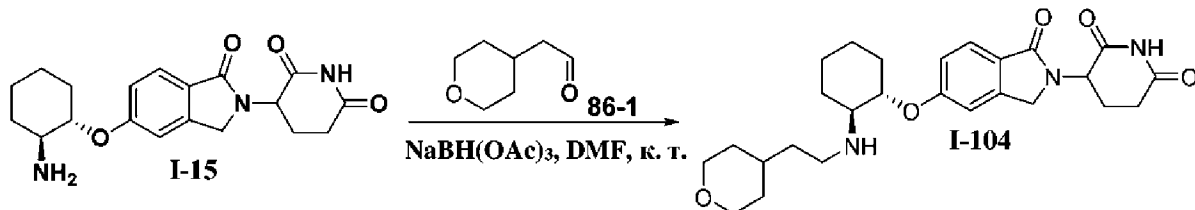
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,16 г, 0,45 ммоль) в DMF (0,92 мл) добавляли 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (**84-1**, 28 мг, 0,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (58 мг, 0,28 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегида (4,7 мг, 0,037 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (19 мг, 0,092 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N в качестве модификатора) в гептане с получением **I-102** (99 мг, 0,21 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 470,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,07 (dt, *J*=8,7, 1,7 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 9,0 Гц, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 3,53 (dt, *J*=11,9, 4,7 Гц, 2H), 3,44 (ddd, *J*=11,8, 9,0, 3,2 Гц, 2H), 2,90 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,5 Гц, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,48-2,29 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,48-1,08 (m, 8H), 0,87 (s, 3H).

Пример 85. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиримидин-5-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-103)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,16 г, 0,184 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли пиримидин-5-карбальдегид (**85-1**, 0,02 мл, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (58 мг, 0,28 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество пиримидин-5-карбальдегида (**85-1**, 12 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (25 мг, 0,12 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество пиримидин-5-карбальдегида (**85-1**, 12 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Снова добавляли триацетоксиборогидрид натрия (25 мг, 0,12 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N в качестве модификатора) в гептане с получением **I-103** (67 мг, 0,14 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 450,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 3,92-3,76 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J*=17,9, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,42-1,13 (m, 4H).

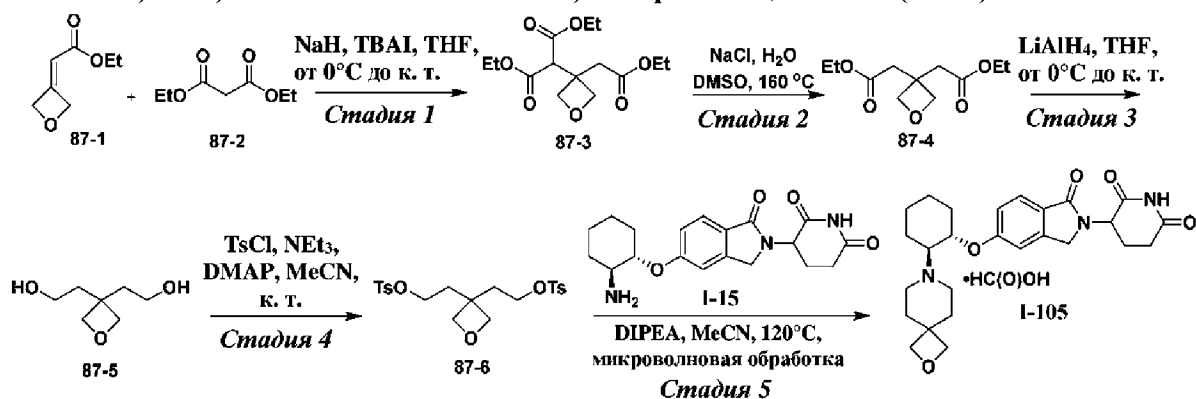
Пример 86. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-((2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-104**)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,16 г, 0,18 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли тетрагидропиранил-4-ацетальдегид (**86-1**, 0,034 мл, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (58 мг, 0,275 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество тетрагидропиранил-4-ацетальдегида (**86-1**, 8 мкл, 0,06 ммоль)

и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (25 мг, 0,12 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N в качестве модификатора) в гептане с получением **I-104** (87 мг, 0,18 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 470,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 7,1 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,0, 6,1 Гц, 2H), 3,77 (dd, *J*=11,3, 4,2 Гц, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,38 (qd, *J*=13,2, 3,9 Гц, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 3H), 1,40-0,98 (m, 8H).

Пример 87. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-105)



Стадия 1. Диэтил-2-(3-(2-этоксидиэтилоксетан-3-ил)малонат (87-3)

Суспензию 60% гидрида натрия в минеральном масле (4,21 г, 105 ммоль) в THF (70 мл), в атмосфере азота, охлаждали до 0°C и добавляли по каплям диэтилмалонат (**87-2**, 18,5 мл, 122 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 20 минут. Затем добавляли TBAI (5,17 г, 14,0 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора этил-2-(оксетан-3-илиден)ацетата (**87-1**, 4,96 г, 34,9 ммоль) в THF (8,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, охлаждали до 0°C, гасили с помощью уксусной кислоты (7,5 мл), обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Раствор разбавляли диэтиловым эфиром (250 мл) и органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 40% EtOAc в гептане с получением **87-3** (7,98 г, 25,1 ммоль, выход 72%) в виде бесцветного масла. MS [M+H]⁺ = 303,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 4,71 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,52 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,20 (q, *J*=7,1 Гц, 4H), 4,11 (q, *J*=7,1 Гц,

2H), 3,93 (s, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,30-1,24 (m, 9H).

Стадия 2. Диэтил-2,2'-(оксетан-3,3-диил)диацетат (87-4)

К раствору диэтил-2-(3-(2-этокси-2-оксоэтил)оксетан-3-ил)малоната (**87-3**, 7,98 г, 26,4 ммоль) в DMSO (100 мл) и воде (1,5 мл, 83 ммоль) добавляли хлорид натрия (3,09 г, 52,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 160°C в течение 2 ч., охлаждали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (300 мл) и промывали солевым раствором (2×80 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт разбавляли с помощью DMSO (50 мл) и воды (1,5 мл, 83 ммоль) и добавляли хлорид натрия (3,09 г, 52,8 ммоль). Затем раствор перемешивали при 160°C в течение 2 дней. Раствор разбавляли диэтиловым эфиром (300 мл) и промывали солевым раствором (80 мл). Затем органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением **87-4** (4,28 г, 18,6 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного масла. MS $[M+H]^+$ = 231,3. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 4,54-4,48 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 2H), 4,16-4,06 (m, 4H), 2,87 (s, 4H), 1,33-1,21 (m, 6H).

Стадия 3. 2,2'-(Оксетан-3,3-диил)бис(этан-1-ол) (87-5)

К LiAlH_4 (2,15 г, 56,6 ммоль), растворенному в THF (75 мл), находящемуся в атмосфере азота и охлажденному до 0°C, добавляли раствор диэтил-2,2'-(оксетан-3,3-диил)диацетата (**87-4**, 4,28 г, 18,6 ммоль) в THF (10 мл). Обеспечивали медленное нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (4,2 мл) и 1 М раствор NaOH (водн.) (8,4 мл). Раствор фильтровали через Celite® и слой Celite® прополаскивали с помощью EtOAc. Раствор концентрировали, разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали солевым раствором (40 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **87-5** (434 мг, 2,97 ммоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки.

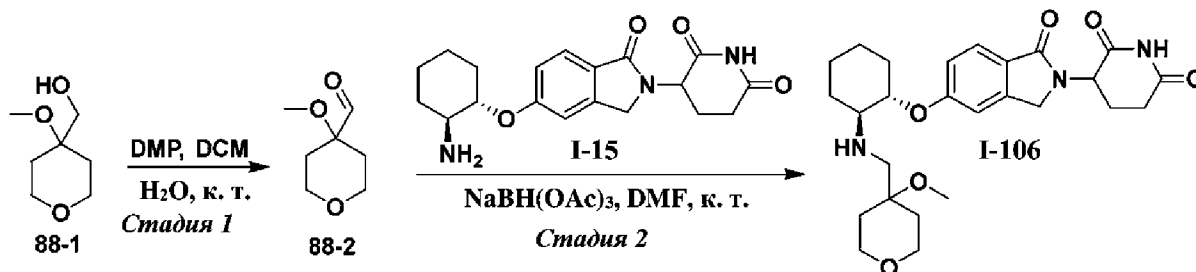
Стадия 4. Оксетан-3,3-диил-бис(этан-2,1-диил)-бис(4-метилбензолсульфонат) (87-6)

К 2,2'-(оксетан-3,3-диил)бис(этан-1-ол) (**87-5**, 434 мг, 2,97 ммоль) и тозилхлориду (1,43 г, 7,52 ммоль), растворенному в MeCN (15 мл), добавляли TEA (1,5 мл, 12 ммоль) и DMAP (36 мг, 0,30 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем раствор разбавляли с помощью EtOAc (250 мл) и промывали водой (50 мл) и солевым раствором (40 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **87-6** (170 мг, 0,26 ммоль, выход 9%). MS $[M+H]^+$ = 455,4. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,83-7,71 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 4H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,05 (t, $J=6,4$ Гц, 4H), 2,46 (s, 6H), 2,04-1,96 (m, 4H).

Стадия 5. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-105)

3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-15**, 101,8 мг, 0,29 ммоль) и оксетан-3,3-диил-бис(этан-2,1-диил)-бис(4-метилбензолсульфонат) (**87-6**, 169,7 мг, 0,37 ммоль) растворяли в MeCN (2 мл) и DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N) в DCM (с 0,1% Et₃N) и затем дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-105** (18 мг, 0,035 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,4$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (dt, *J*=8,4, 2,9 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,50-4,19 (m, 3H), 4,19-4,04 (m, 4H), 2,90 (ddd, *J*=18,0, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,78-1,45 (m, 7H), 1,42-1,12 (m, 5H).

Пример 88. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-Метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-106)



Стадия 1. 4-Метокситетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (88-2)

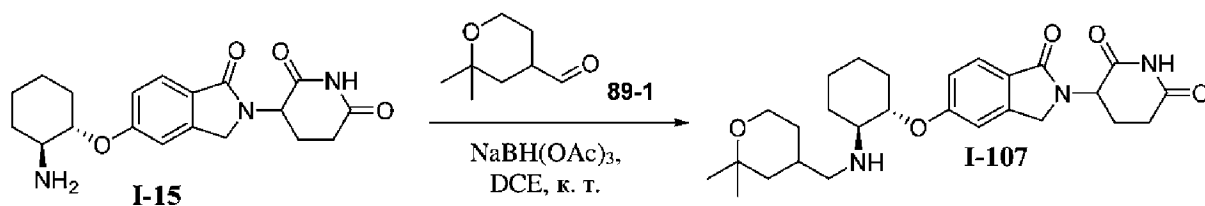
К (4-метоксиоксан-4-ил)метанолу (**88-1**, 0,200 г, 1,37 ммоль), растворенному в DCM (6,8 л) и охлажденному до 0°C, добавляли DMP (812 мг, 1,92 ммоль) с последующим добавлением 2 капель воды. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и затем при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили смесью насыщенный водный раствор бикарбоната натрия:насыщенный водный раствор тиосульфата натрия:диэтиловый эфир в соотношении 1:1:2 и перемешивали до тех пор, пока мутная смесь не становилась прозрачной. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (x2). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением **88-2** в виде бесцветного масла, которое переносили на следующую реакцию без очистки.

Стадия 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-Метокситетрагидро-2H-пиран-4-

ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-106)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,10 г, 0,12 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли 4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (**88-2**, 31 мг, 0,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (36 мг, 0,17 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли сульфат магния (14 мг, 0,12 ммоль) и перемешивание продолжали при 45°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегида (**88-2**, 22 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (29 мг, 0,14 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество 4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегида (**88-2**, 22 мг, 0,12 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 15 мин. Затем снова добавляли триацетоксиборогидрид натрия (29 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в гептане с получением **I-106** (57 мг, 0,11 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 486,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 11,5 Гц, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,91 (ddd, *J*=17,1, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,69-2,53 (m, 4H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,75-1,11 (m, 10H), .

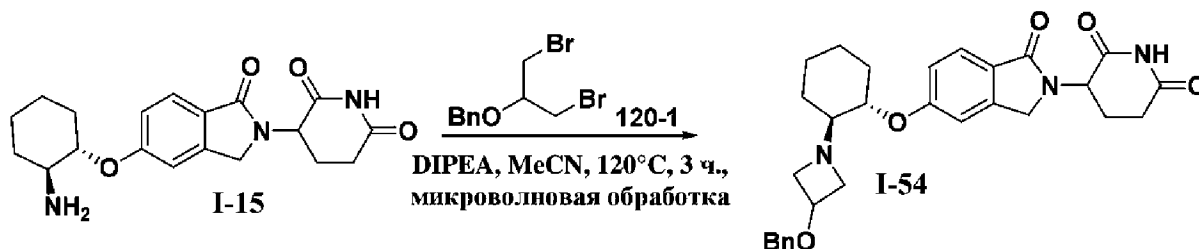
Пример 89. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((2,2-Диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-107)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 100 мг, 0,280 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли 2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (**89-1**, 42 мг, 0,29 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (178 мг, 0,839 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 2 дней. Затем реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH/DCM (x3) и объединенные

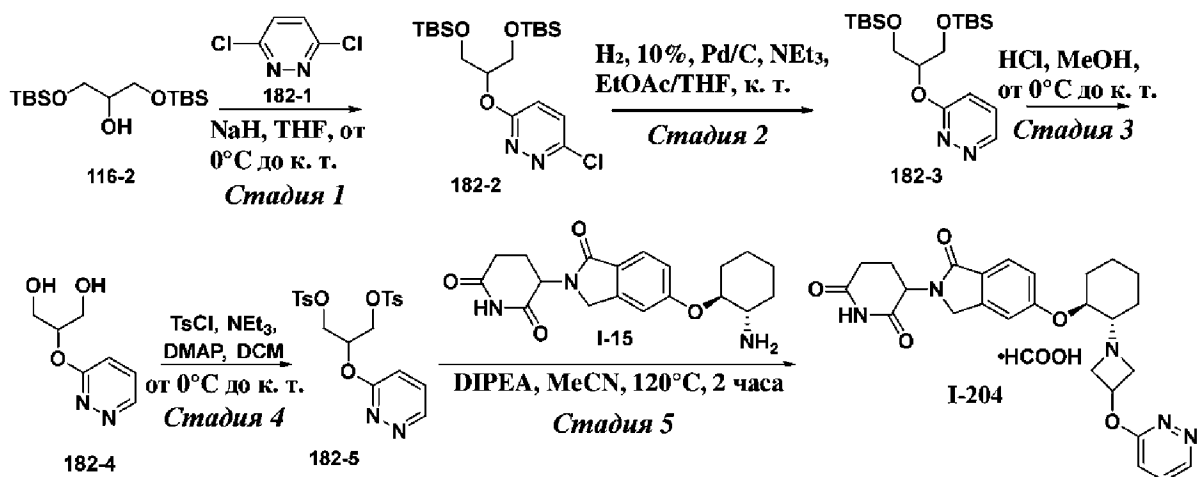
органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% Et₃N) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-107** (42 мг, 0,083 ммоль, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 484,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,95 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,20 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,90 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,59-1,11 (m, 6H), 1,11-1,01 (m, 6H), 1,01-0,78 (m, 2H).

Пример 90. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(Бензилокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-54)



Раствор 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 50 мг, 0,14 ммоль), (((1,3-дибромпропан-2-ил)окси)метил)бензола (**120-1**, 129 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,70 ммоль) в MeCN (1 мл) перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, обрабатывали с помощью DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N) в DCM (с 0,1% Et₃N) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-54** (7 мг, 0,012 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 504,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,21 (br s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,16 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,10-4,94 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,29-4,16 (m, 3H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,31-2,93 (m, 2H), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,58-2,34 (m, 1H), 2,33-2,17 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,36-1,05 (m, 4H).

Пример 91. Соль HС(О)ОН и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(пиридазин-3-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-204)



Стадия 1. 3-Хлор-6-((2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ил)окси)пиридазин (182-2)

К раствору 2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ола (**116-2**, 2,00 г, 6,25 ммоль) в THF (50 мл) добавляли порциями NaH (0,370 г, 9,37 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 3,6-дихлорпиридазин (**182-1**, 0,920 г, 6,25 ммоль) и затем нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 10% EtOAc в гексанах с получением **182-2** (2,20 г, 5,08 ммоль, выход 81%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,35 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 4H), 3,65-3,64 (m, 1H), 0,86 (s, 18H), 0,02 (s, 12H).

Стадия 2. 3-((2,2,3,3,9,9,10,10-Октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ил)окси)пиридазин (182-3)

В колбу, содержащую дезоксигенированный раствор **182-2** (2,20 г, 5,03 ммоль) в EtOAc-THF (1:1) (40 мл), в инертной атмосфере добавляли Et₃N (2,2 мл, 15 ммоль) и 10% Pd-C (0,55 г, 25% вес./вес.) и колбу продували водородом, а затем ее содержимое перемешивали в атмосфере водорода с применением баллона при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, слой промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **182-3** (2,0 г) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. MS [M+H]⁺ = 399,3.

Стадия 3. 2-(Пиридазин-3-илокси)пропан-1,3-диол (182-5)

К перемешиваемому раствору **182-3** (2,00 г, 5,02 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли по каплям концентрированный раствор HCl (4,0 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал разбавляли

охлажденной водой, подщелачивали с помощью NaHCO_3 и концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток перемешивали с помощью 10% MeOH в DCM , фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **182-4** (0,60 г) в виде бледно-коричневой жидкости. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,38 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,73-7,39 (m, 1H), 7,06 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,68-4,63 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H).

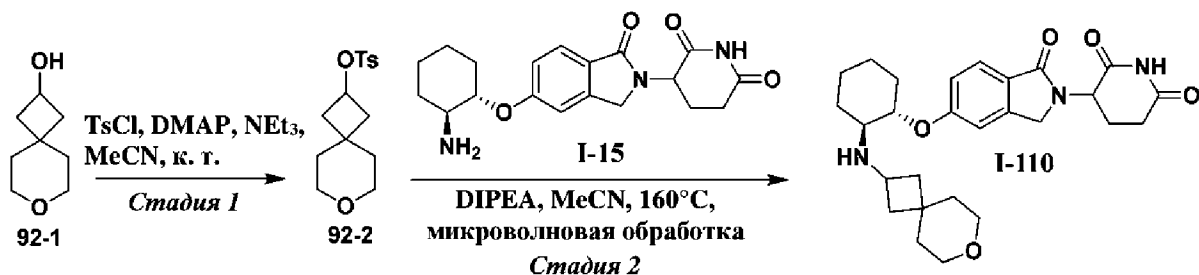
Стадия 4. **2-(Пиридазин-3-илокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (182-5)**

К раствору **182-4** (0,60 г, 3,50 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли Et_3N (2,02 мл, 14,10 ммоль), DMAP (0,017 г, 0,14 ммоль) и TsCl (1,40 г, 7,70 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили охлажденной водой и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 50% EtOAc в гексанах с получением **182-5** (0,80 г, 1,67 ммоль, выход 50%) в виде бесцветной жидкости. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,1$.

Стадия 5. **Соль HC(O)OH и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(пиридазин-3-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-204)**

К раствору **I-15** (200 мг, 0,56 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли **182-5** (168 мг, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,72 мл, 3,36 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: LUNA C18 (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм, подвижная фаза А: 0,01% HCOOH (водн.), подвижная фаза В: MeCN , способ: от 0 до 75% MeCN за 6 минут, расход: 20 мл/мин.) с получением формиатной соли **I-204** (12 мг, 0,02 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,57 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,35-6,34 (m, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 4H), 3,85-3,75 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 4H).

Пример 92. **3-(5-(((1S,2S)-2-((7-Оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-110)**



Стадия 1. 7-Оксаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-метилбензолсульфонат (92-2)

TsCl (174 мг, 0,914 ммоль) добавляли к раствору 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ола (**92-1**, 100 мг, 0,703 ммоль), DMAP (9 мг, 0,07 ммоль) и TEA (0,20 мл, 1,4 ммоль) в MeCN (3 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал обрабатывали диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество несколько раз прополаскивали диэтиловым эфиром. Фильтрат собирали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **92-2** (240 мг) в виде масла золотистого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,80-7,75 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 4,88-4,77 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H).

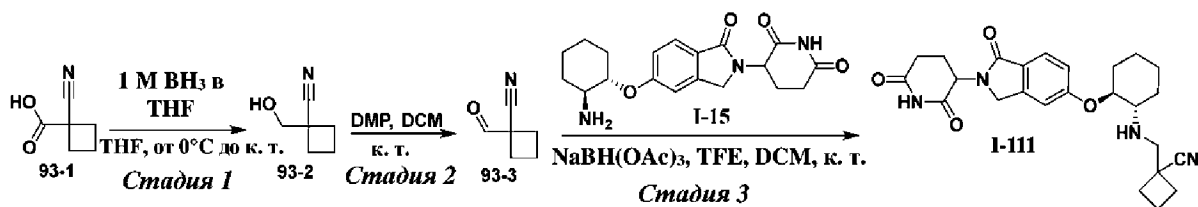
Стадия

2.

3-(5-(((1S,2S)-2-((7-Оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-110)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 100 мг, 0,280 ммоль) и неочищенного 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-метилбензолсульфоната (**92-2**, 134 мг, 0,420 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,84 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 160°C при микроволновом облучении в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, поглощали в DCM (10 мл) и экстрагировали с помощью 1 М раствора HCl (водн.) (3×10 мл). Объединенные водные фазы промывали с помощью DCM (3×10 мл). Фазы разделяли и водную фазу охлаждали и подщелачивали до pH 9-10 с применением NaHCO_3 в твердом состоянии. Основной слой экстрагировали с помощью DCM (4×20 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH_4OH , 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора содержали несколько капель муравьиной кислоты) и затем обрабатывали с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали до сухого состояния с получением **I-110** (6 мг, 0,01 ммоль, выход 4%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,62 (dd, $J=8,1, 0,9$ Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 5,07-4,98 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 4H), 3,28 (quint, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,32-2,16 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,50-0,99 (m, 11H).

Пример 93. 1-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)циклобутан-1-карбонитрил (I-111)



Стадия 1. 1-(Гидроксиметил)циклобутан-1-карбонитрил (93-2)

К раствору 1-цианоциклобутан-1-карбоновой кислоты (**93-1**, 450 мг, 3,6 ммоль) в THF (18 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор BH_3 в THF (11 мл, 11 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание полученной смеси до к. т. и затем перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Затем медленно прибавляли MeOH с последующей нейтрализацией насыщенным водным раствором бикарбоната. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM, фазы разделяли и органическую фазу пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали с получением **93-2** (540 мг, 3,55 ммоль, выход 99%) в виде неочищенного масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,31 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,45-1,24 (m, 4H).

Стадия 2. 1-Формилциклобутан-1-карбонитрил (93-3)

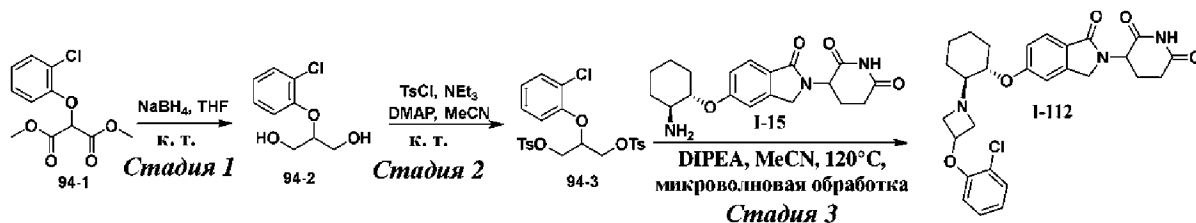
К раствору 1-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбонитрила (**93-2**, 360 мг, 2,34 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли DMP (1,50 г, 3,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество DMP (280 мг, 0,66 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 20% раствором тиосульфата натрия (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением **93-3** (272 мг, 2,34 ммоль, количественный выход) в виде неочищенного оранжево-желтого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. 1-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)циклобутан-1-карбонитрил (I-111)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 200 мг, 0,560 ммоль) в TFE (3 мл) добавляли 1-формилциклобутан-1-карбонитрил (**93-3**, 183 мг, 1,68 ммоль) в DCM (3 мл) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (356 мг, 1,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (225 мг, 1,06 ммоль) и перемешивание продолжали при 40°C, а затем при к. т. Реакционную смесь фильтровали через Celite® с элюированием с помощью DCM и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 с элюированием в градиенте от 10 до 100% MeCN/вода с 0,1% муравьиной кислоты и дополнительно очищали с применением HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH_4OH , 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора содержали несколько капель

муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-111** (0,7 мг, 1 мкмоль, выход 0,2%). MS $[M+H]^+ = 451,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,13 (dt, $J=13,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,48-4,23 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,89-2,73 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,24-1,91 (m, 7H), 1,77 (m, 4H), 1,44-1,22 (m, 4H).

Пример 94. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-Хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-112)



Стадия 1. 2-(2-Хлорфенокси)пропан-1,3-диол (94-2)

К раствору диметил-2-(2-хлорфенокси)малоната (**94-1**, 259 мг, 1,0 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляли борогидрид натрия (189 мг, 5,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 90 минут и затем гасили водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **94-2** (105 мг, 0,518 ммоль, выход 52%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,20-7,15 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,31 (quint, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,89-3,76 (m, 4H).

Стадия 2. 2-(2-Хлорфенокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (94-3)

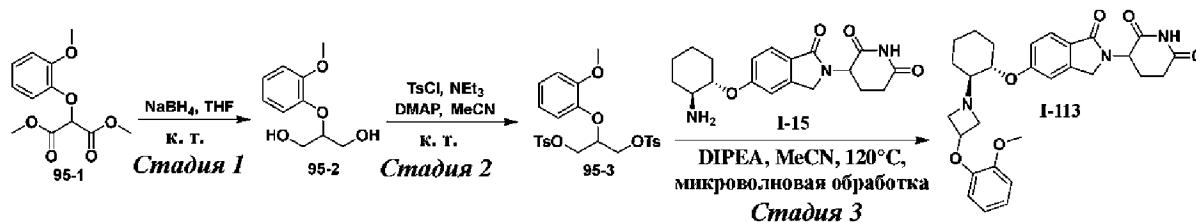
К раствору 2-(2-хлорфенокси)пропан-1,3-диола (**94-2**, 105 мг, 0,52 ммоль), DMAP (6 мг, 0,05 ммоль) и TEA (0,3 мл, 2 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли TsCl (350 мг, 1,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением **94-3** (160 мг, 0,313 ммоль, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. MS $[M+H_2O]^+ = 528,2$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,75-7,70 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 2H), 4,52 (quint, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,22-4,12 (m, 4H), 2,45 (s, 6H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-Хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-112)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 50 мг, 0,14 ммоль) и 2-(2-хлорфенокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**94-3**, 71,5 мг, 0,14 ммоль) в MeCN (0,75 мл) добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 4 ч. и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et_3N) в DCM (с 0,1% Et_3N) с получением **I-**

112 (30 мг, 0,054 ммоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 524,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 5,06 (dd, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,70 (quint, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,38 (dd, $J=17,2, 7,0$ Гц, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,31-1,05 (m, 2H).

Пример 95. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-Метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-113)



Стадия 1. 2-(2-Метоксифенокси)пропан-1,3-диол (95-2)

К раствору диметил-2-(2-метоксифенокси)малоната (**95-1**, 254 мг, 1 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (1 мл) добавляли борогидрид натрия (189 мг, 5,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 90 минут и затем гасили водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением **95-2** (103 мг, 0,520 ммоль, выход 52%), который переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. 2-(2-Метоксифенокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (95-3)

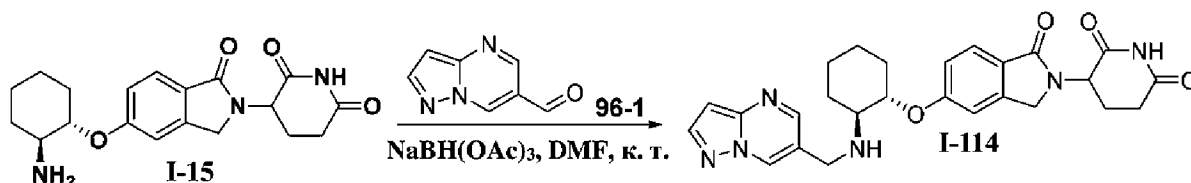
К раствору 2-(2-метоксифенокси)пропан-1,3-диола (**95-2**, 103 мг, 0,520 ммоль), DMAP (6 мг, 0,05 ммоль) и TEA (0,3 мл, 2 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли TsCl (248 мг, 1,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением **95-3** (100 мг, 0,20 ммоль, выход 38%) в виде светло-коричневого масла. MS $[M+H]^+ = 507,2$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,78-7,72 (m, 4H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,01 (ddd, $J=8,2, 6,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=8,1, 1,3$ Гц, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 4,44 (quint, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,26-4,15 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,45 (s, 6H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-Метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-113)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 35,3 мг, 0,1 ммоль) и 2-(2-метоксифенокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**95-3**, 50 мг, 0,1 ммоль) в MeCN (0,75 мл) добавляли DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 8 ч. и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 65%

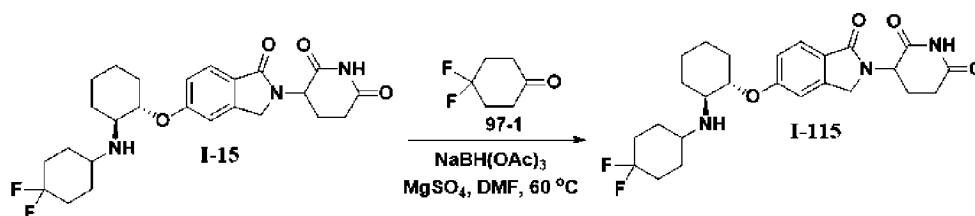
EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N) в DCM (с 0,1% Et₃N) с получением **I-113** (20 мг, 0,037 ммоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 520,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (td, *J*=7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,81 (td, *J*=7,7, 1,7 Гц, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 6,4 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J*=17,1, 5,2 Гц, 2H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,05 (t, *J*=6,4 Гц, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,42-1,05 (m, 4H).

Пример 96. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-илметил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-114)



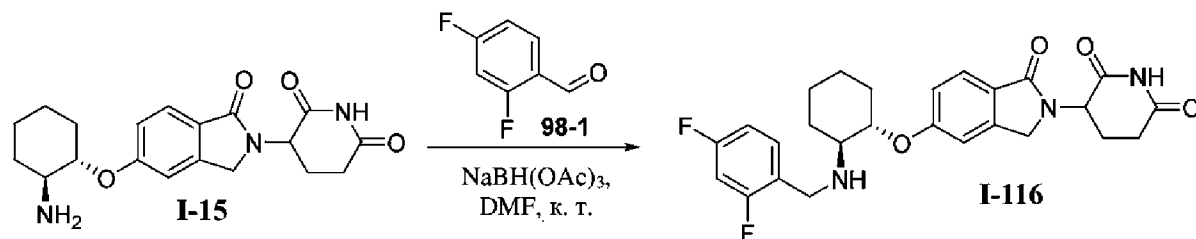
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,10 г, 0,28 ммоль) в DMF (0,93 мл) добавляли пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегид (**96-1**, 49 мг, 0,34 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (89 мг, 0,42 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли с помощью DCM (1 мл) и MeCN (2 мл). Добавляли дополнительное количество пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегида (**96-1**, 20 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 30 минут при к. т. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (50 мг, 0,24 ммоль) и полученную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение еще 30 минут при к. т. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N) в гептане и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-114** (9 мг, 0,02 ммоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 489,4 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 9,00-8,95 (m, 1H), 8,53 (t, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=4,3, 2,1 Гц, 1H), 7,07 (ddd, *J*=8,4, 3,6, 2,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39-4,15 (m, 3H), 3,89 (q, *J*=14,3 Гц, 2H), 2,91 (ddd, *J*=17,1, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,13-1,92 (m, 3H), 1,65 (d, *J*=10,1 Гц, 2H), 1,42-1,23 (m, 4H).

Пример 97. 3-(5-(((1S,2S)-2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-115)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 50 мг, 0,14 ммоль), 4,4-дифторциклогексан-1-ону (**97-1**, 375 мг, 2,8 ммоль) и MgSO_4 (51 мг, 0,42 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли одной порцией $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. и затем разбавляли с помощью DCM (2 мл), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et_3N) в DCM с получением **I-115** (36 мг, 0,08 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,69 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10-6,86 (m, 2H), 5,10 (ddd, $J=13,3, 5,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,43-4,21 (m, 2H), 4,13-3,96 (m, 1H), 2,93-2,70 (m, 4H), 2,31 (qd, $J=12,9, 5,9$ Гц, 1H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 5H), 1,88-1,64 (m, 6H), 1,42-1,24 (m, 5H).

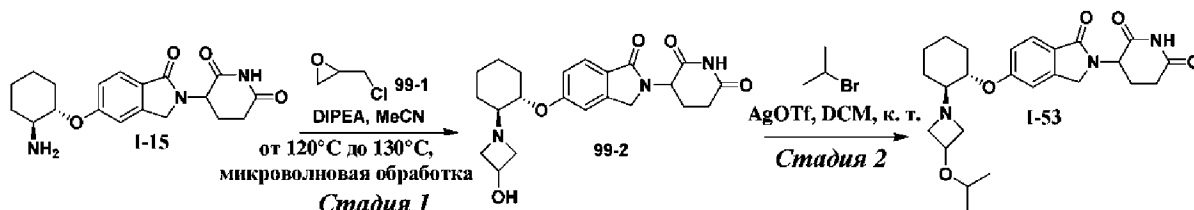
Пример 98. 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,4-Дифторбензил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-116**)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 100 мг, 0,28 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере азота добавляли 2,4-дифторбензальдегид (**98-1**, 0,03 мл, 0,31 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (178 мг, 0,839 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (30 мл). Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и фильтровали и твердое вещество прополаскивали водой (x3). Фильтрат экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали. Выделенное твердое вещество и продукт экстракции объединяли и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-116** (22 мг, 0,04 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 484,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (td, $J=8,7, 6,8$ Гц, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42-4,19 (m, 3H), 3,87-3,73 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J=18,0, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,39 (td, $J=13,0, 4,3$ Гц, 1H),

2,10-2,02 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 4H).

Пример 99. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Изопропоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-53)



Стадия 1. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (99-2)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 50 мг, 0,14 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли эпихлоргидрин (**99-1**, 0,12 мл, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,70 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 1 ч., затем перемешивали при 130°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, поглощали в DCM и экстрагировали с помощью 1 М раствора HCl (водн.) (x3). Объединенные водные фазы промывали с помощью DCM. Фазы разделяли и водную фазу охлаждали и подщелачивали до pH 9-10 с помощью NaHCO₃ в твердом состоянии. Основную водную фазу экстрагировали с помощью DCM (x4) и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного **99-2** (80 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 414,3, что переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Изопропоксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-53)

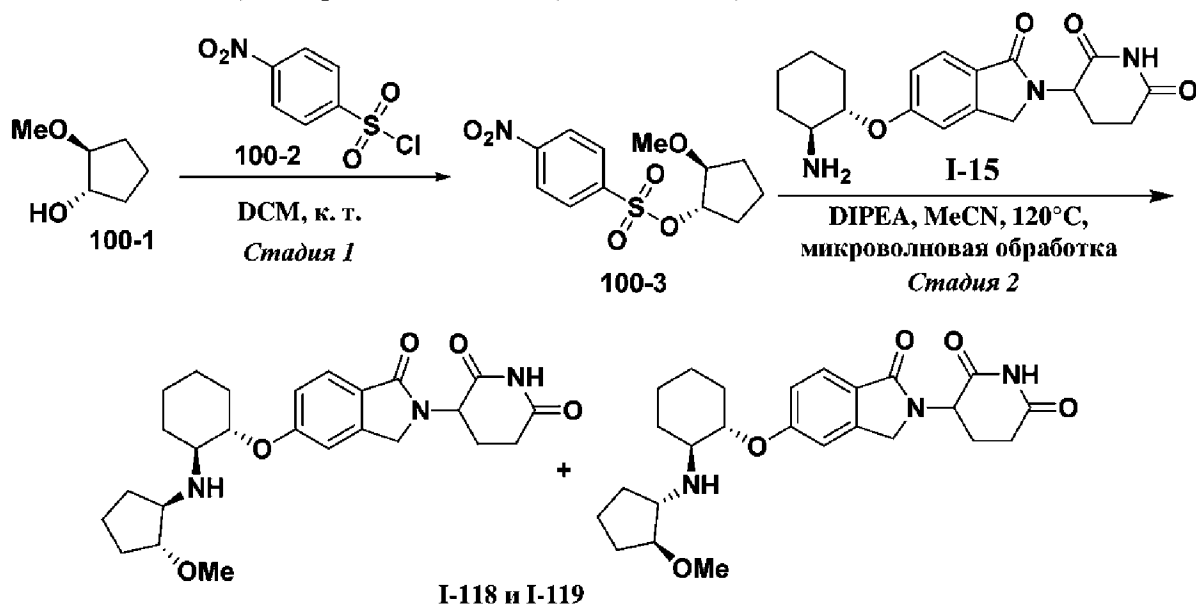
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**99-2**, 70 мг, 0,17 ммоль) и AgOTf (217 мг, 0,85 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли 2-бромпропан (**165-1**, 0,16 мл, 1,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₃, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-53** (9 мг, 0,02 ммоль, выход 11%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 456,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 5,8 Гц, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 3H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,77 (t, *J*=6,4 Гц, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,78 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,40-1,19 (m, 4H), 1,02 (d, *J*=6,1 Гц, 6H).

Пример

100.

3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-

Метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-118 и I-119)



Стадия 1. (1S,2S)-2-Метоксициклопентил-4-нитробензолсульфонат (100-3)

К (1S,2S)-2-метоксициклопентан-1-олу (**100-1**, 110 мг, 0,95 ммоль) и 1-метил-1H-имидазолу (0,38 мл, 4,7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (**100-2**, 210 мг, 0,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т., а затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (x3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением **100-3** (128 мг, 0,43 ммоль, выход 45%). Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки.

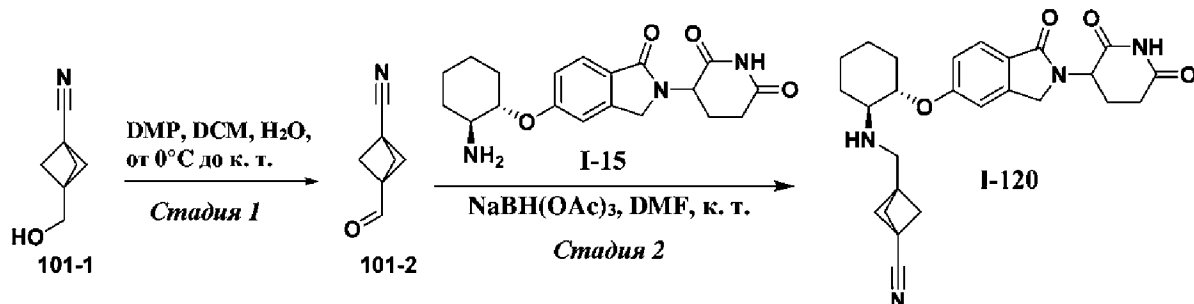
Стадия	2.	3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	или	
		3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,2S)-2-метоксициклопентил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-118 и I-119)

К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 50 мг, 0,14 ммоль) в DIPEA (0,15 мл, 0,84 ммоль) и MeCN (0,5 мл) добавляли (1S,2S)-2-метоксициклопентил-4-нитробензолсульфонат (**100-3**, 105 мг, 0,35 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH_4OH , 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~ 3 капли муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением одного диастереомера (**I-118**, 4,5 мг, 8,6 мкмоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeCN}-d_3$) δ 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,03

(dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,03 (ddd, $J=13,4$, 5,2, 2,5 Гц, 1H), 4,34 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=16,7$, 3,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,51-3,33 (m, 1H), 3,22 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,89-2,66 (m, 3H), 2,39 (qd, $J=13,2$, 4,9 Гц, 1H), 2,12-2,04 (m, 4H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,64-1,46 (m, 3H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H). Относительную стереохимию заместителей при цикlopentanовом кольце не определяли и присваивали условно.

Выделяли второй неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~ 3 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли второго диастереомера (**I-119**, 4,4 мг, 8,8 мкмоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 456,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃+drop of D₂O) δ 8,29 (s, 1H), 7,60 (dd, $J=8,4$, 2,9 Гц, 1H), 7,07 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,96 (ddd, $J=13,4$, 5,2, 1,4 Гц, 1H), 4,35-4,17 (m, 3H), 3,71-3,54 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,10 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,32 (qd, $J=13,2$, 4,9 Гц, 1H), 2,17-2,00 (m, 3H), 1,82-1,44 (m, 7H), 1,42-1,16 (m, 5H). Относительную стереохимию заместителей при цикlopentanовом кольце не определяли и присваивали условно.

Пример 101. 3-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (I-120**)**



Стадия 1. 3-Формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (**101-2**)

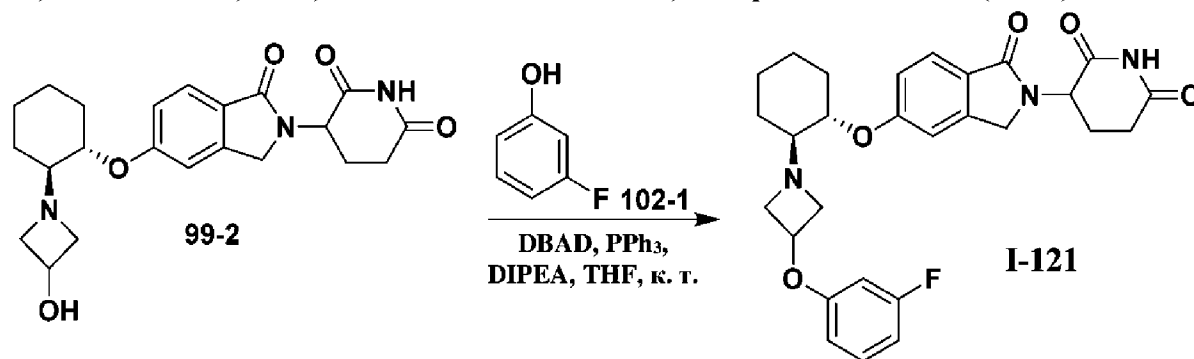
3-(Гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (**101-1**, 124 мг, 1,01 ммоль) растворяли в DCM (5,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли DMP (540 мг, 1,27 ммоль) с последующим добавлением 2 капель воды. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., гасили с помощью смеси насыщенный водный раствор бикарбоната натрия:насыщенный водный раствор тиосульфата натрия:диэтиловый эфир (об./об./об. = 1:1:2) и затем перемешивали до тех пор, пока мутная смесь не становилась прозрачной. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (x2). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DCM (5,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли DMP (780 мг, 1,84 ммоль) с последующим добавлением 3 капель воды. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., гасили с помощью смеси насыщенный водный раствор бикарбоната натрия:насыщенный водный раствор тиосульфата натрия:диэтиловый эфир (об./об./об. = 1:1:2) и затем перемешивали до тех пор,

пока мутная смесь не становилась прозрачной. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (x2). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением неочищенного **101-2** в виде масла кремового цвета. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (I-120)

К раствору 3-(5-((((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,15 г, 0,42 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (**101-2**, 61 мг, 0,50 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (133 мг, 0,630 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в гептане с получением **I-120** (67,7 мг, 0,14 ммоль, выход 34%) в виде твердого вещества кремового цвета. MS [M+H]⁺ = 463,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,2, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,1, 8,5 Гц, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J*=17,1, 13,6, 5,3 Гц, 1H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,40 (td, *J*=13,1, 4,5 Гц, 1H), 2,11-2,02 (br s, 6H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,39-1,08 (m, 5H).

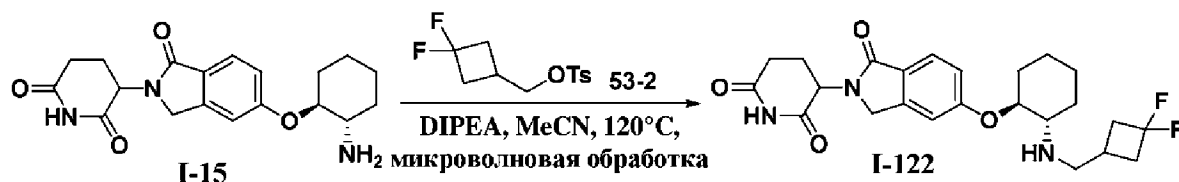
Пример 102. 3-(5-((((1S,2S)-2-(3-(3-Фторфенокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-121)



К раствору ди-трет-бутил-(Е)-дiazен-1,2-дикарбоксилата (16,7 мг, 0,073 ммоль) в THF (0,25 мл) добавляли раствор 3-(5-((((1S,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**99-2**, 20 мг, 0,048 ммоль), трифенилфосфина (19 мг, 0,073 ммоль), DIPEA (0,013 мл, 0,073 ммоль) и 3-фторфенола (**102-1**, 4 мкл, 0,05 ммоль) в THF (0,25 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем разбавляли с помощью DCM и промывали 50% насыщенным раствором Na₂CO₃ (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Неочищенный

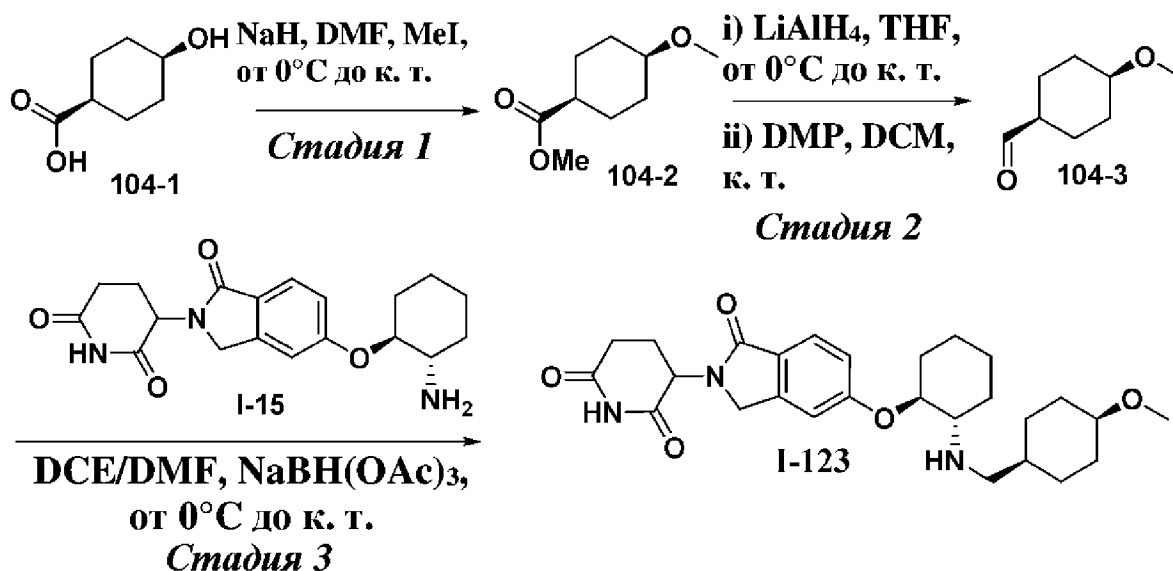
материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: XBridge C18 OBD, 30×50 мм; 15-40% MeCN в H₂O+0,1% муравьиной кислоты за 3,5 мин. при 75 мл/мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-121** (8 мг, 0,01 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 508,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,28 (q, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,04 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,71-6,63 (m, 2H), 6,62-6,53 (m, 2H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 6,8 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 5,5 Гц, 2H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,05 (t, *J*=6,5 Гц, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,45-1,22 (m, 4H).

Пример 103. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-122)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (**I-15**, 200 мг, 0,56 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли (3,3-дифторциклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (**53-2**, 262 мг, 0,95 ммоль) и DIPEA (0,49 мл, 2,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **I-122** (80 мг, 0,17 ммоль, выход 31%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 462,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,197 (s, 1H), 7,06 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,40-4,23 (m, 4H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 3H), 2,56-2,33 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 3H), 1,35-1,14 (m, 5H).

Пример 104. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-123)



Стадия 1. *цис*-Метил-4-метоксициклогексан-1-карбоксилат (**104-2**)

К раствору *цис*-4-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (**104-1**, 2,00 г, 13,9 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли небольшими порциями NaH (1,38 г, 34,7 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (2,6 мл, 42 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 20% EtOAc в гептанах с получением соединения **104-2** (1,20 г, 6,97 ммоль, выход 52%) в виде масла. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃): δ 3,65 (s, 3H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H).

Стадия 2. *цис*-4-Метоксициклогексан-1-карбальдегид (**104-3**)

К раствору *цис*-метил-4-метоксициклогексан-1-карбоксилата (**104-2**, 1,2 г, 6,97 ммоль) в THF (15 мл) добавляли по каплям LiAlH₄ (387 мг, 10,46 ммоль) при 0°C и полученную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Данный материал помещали в DCM (10 мл), добавляли DMP (1,30 г, 6,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), фильтровали через небольшой слой Celite® и промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенный фильтрат высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% EtOAc в гексанах с получением **104-3** (450 мг, 3,17 ммоль, выход 76%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,61 (s,

1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 8H).

Стадия

3.

3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-

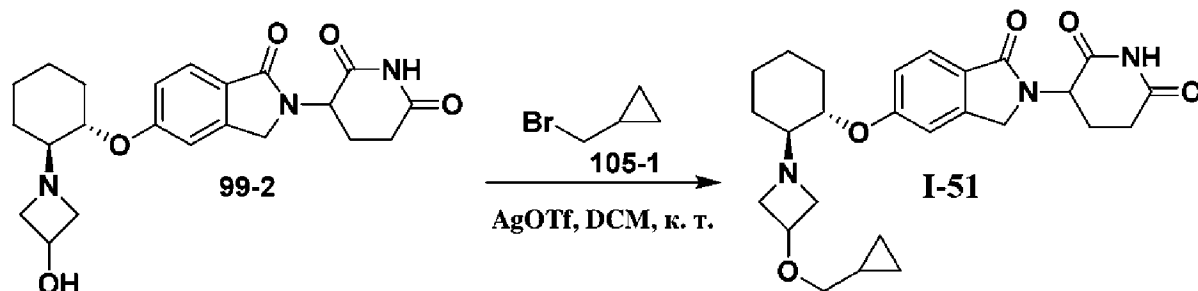
Метоксициклогексил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-123)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 0,20 г, 0,56 ммоль) и *цис*-4-метоксициклогексан-1-карбальдегида (**104-3**, 0,12 г, 0,84 ммоль) в DCE-DMF (9:1) (10 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (0,18 г, 0,84 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **I-123** (50 мг, 0,10 ммоль, выход 18%). MS [M+H]⁺ = 484,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,197 (s, 1H), 7,06 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,41-4,22 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,61-2,33 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 4H), 1,45-1,29 (m, 7H), 1,27-1,14 (m, 4H).

Пример

105.

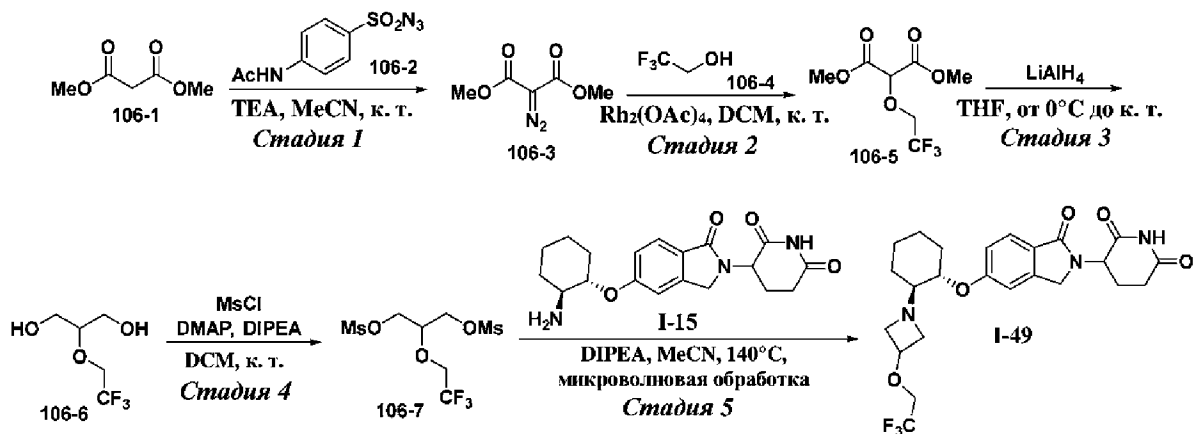
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(Циклопропилметокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-51)



(Бромметил)циклопропан (**105-1**, 123 мкл, 1,27 ммоль) добавляли к раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**99-2**, 70 мг, 0,10 ммоль) и AgOTf (163 мг, 0,63 ммоль) (в смеси с Celite® в соотношении 1:1) в DCM (1 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал поглощали в 1 М раствор HCl (водн.) и промывали с помощью EtOAc (x3). Кислотный слой подщелачивали с применением NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N) в DCM (с 0,1% Et₃N) с получением **I-51** (13 мг, 0,026 ммоль, выход 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 468,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (dd,

$J=17,2, 5,5$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,3, 5,0$ Гц, 2H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,51-3,38 (s, 2H), 3,11 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,04-2,77 (m, 2H), 2,59 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 2,43- 2,34 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,48-1,00 (m, 6H), 0,49-0,38 (m, 1H), 0,15- 0,08 (m, 1H).

Пример 106. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-49)



Стадия 1. Диметил-2-диазомалонат (106-3)

К раствору 4-ацетамидобензолсульфонилазида (**106-2**, 6,47 г, 26,1 ммоль), TEA (5,8 мл, 42 ммоль) и MeCN (80 мл) добавляли по каплям диметилмалонат (**106-1**, 2,0 мл, 17 ммоль) при 0°C и полученную смесь энергично перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O (200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, неочищенный материал растворяли в минимальном количестве DCM и добавляли избыток гептана до тех пор, пока не выпадал осадок белого твердого вещества. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Данную последовательность повторяли еще три раза с получением **106-3** (1,92 г, 12,1 ммоль, выход 70%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,86 (s, 6H).

Стадия 2. Диметил-2-(2,2,2-трифторэтокс)малонат (106-5)

К раствору диметил-2-диазомалоната (**106-3**, 500 мг, 3,16 ммоль), TFE (**106-4**, 1,04 мл, 15,8 ммоль) и DCM (4 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией родия(II) ацетат (12,5 мг, 0,032 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 100% DCM с получением **106-5** (640 мг, 2,80 ммоль, выход 88%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,73 (s, 1H), 4,11 (q, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,84 (s, 6H).

Стадия 3. 2-(2,2,2-Трифторэтокс)пропан-1,3-диол (106-6)

К раствору диметил-2-(2,2,2-трифторэтокс)малоната (**106-5**, 640 мг, 2,8 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям 2 М раствор LiAlH₄ в THF (2,8 мл, 5,7 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и затем при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью THF (20 мл) и медленно порциями добавляли Na₂SO₄•10H₂O (900 мг). После перемешивания в

течение 10 мин. добавляли Na_2SO_4 (приблиз. 300 мг), энергичное перемешивание продолжали в течение 10 мин. и затем добавляли порциями остаток $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (444 мг). Добавляли дополнительное количество Na_2SO_4 (приблиз. 300 мг) и перемешивание продолжали в течение 3 часов при к. т. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® (промывали с помощью минимального количества EtOAc). Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением **106-6** (273 мг, 1,57 ммоль, выход 56%) в виде бесцветного масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 4,04 (q, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,77-3,66 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 1H).

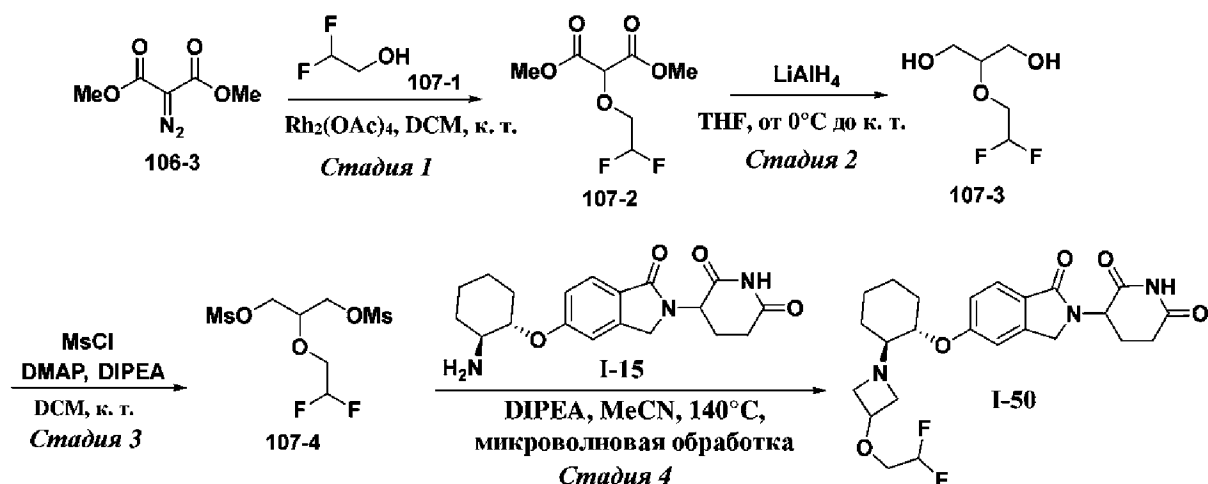
Стадия 4. 2-(2,2,2-Трифторэтоксипропан-1,3-диил-диметансульфонат (106-7)

К раствору 2-(2,2,2-трифторэтоксипропан-1,3-диола (**106-6**, 273 мг, 1,57 ммоль), DIPEA (0,68 мл, 3,9 ммоль), DMAP (19 мг, 0,16 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям MsCl (0,27 мл, 3,5 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (x2). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением **106-7**. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 5. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтоксипропан-1,3-диил-диметансульфонат (106-7)-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-49)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 380 мг, 1,06 ммоль) и DIPEA (1,1 мл, 6,3 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли раствор 2-(2,2,2-трифторэтоксипропан-1,3-диил-диметансульфоната (**106-7**, 527 мг, 1,60 ммоль) в MeCN (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 14 ч. при микроволновом облучении и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et_3N) в DCM с получением **I-49** (41,6 мг, 0,081 ммоль, выход 8%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 8,75 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=8,7, 4,4$ Гц, 1H), 7,03-6,86 (m, 2H), 5,11 (ddd, $J=13,5, 8,5, 5,2$ Гц, 1H), 4,39-4,18 (m, 3H), 4,13 (quint, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,75 (q, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,62 (dq, $J=14,7, 6,6$ Гц, 2H), 3,24 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,04 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,91-2,74 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,45-1,10 (m, 4H).

Пример 107. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-Дифторэтоксипропан-1,3-диол-1,1-диол)-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-50)



Стадия 1. Диметил-2-(2,2-дифторэтокси)малонат (107-2)

К диметил-2-дiazомалонату (**106-3**, 500 мг, 3,16 ммоль), 2,2-дифторэтан-1-олу (**107-1**, 1297 мг, 15,8 ммоль) и DCM (4 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией родия(II) ацетат (12,5 мг, 0,032 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 100% DCM с получением **107-2** (470 мг, 2,22 ммоль, выход 70%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,00 (tt, $J=55,2$, 4,2 Гц, 1H), 4,76 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 6H).

Стадия 2. 2-(2,2-Дифторэтокси)пропан-1,3-диол (107-3)

К диметил-2-(2,2-дифторэтокси)малонату (**107-2**, 470 мг, 2,22 ммоль) в THF (5 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям 2 М раствор LiAlH_4 в THF (2,2 мл, 4,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью THF (20 мл) и медленно добавляли порциями $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1071 мг). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли Celite® до тех пор, пока твердые вещества не становились свободно текущими, и реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин. при к. т. Суспензию фильтровали, промывали с помощью THF (минимальное количество) и концентрировали до сухого состояния с получением **107-3** (147 мг, 0,942 ммоль, выход 43%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 6,17-5,78 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,81-3,57 (m, 5H).

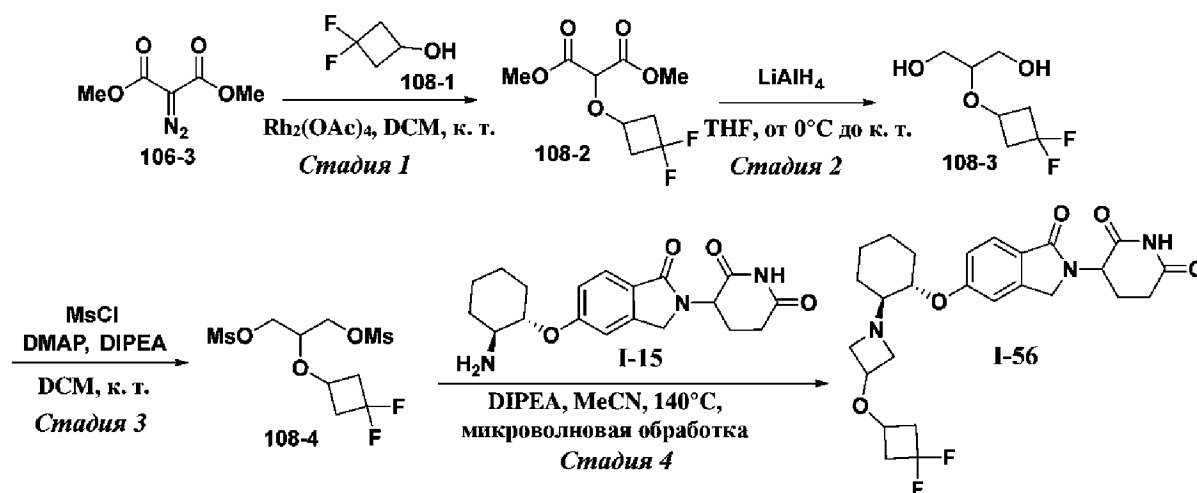
Стадия 3. 2-(2,2-Дифторэтокси)пропан-1,3-диил-диметансульфонат (107-4)

К 2-(2,2-дифторэтокси)пропан-1,3-диолу (**107-3**, 147 мг, 0,942 ммоль), DIPEA (0,41 мл, 2,4 ммоль) и DMAP (11,5 мг, 0,094 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям MsCl (0,16 мл, 2,07 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 при 0°C и затем экстрагировали с помощью DCM (x2). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **107-4**, что переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-Дифторэтокс)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-50)**

К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 220 мг, 0,62 ммоль), DIPEA (0,64 мл, 3,7 ммоль) и MeCN (1 мл) добавляли раствор 2-(2,2-дифторэтокс)пропан-1,3-диол-диметансульфоната (**107-4**, 288 мг, 0,92 ммоль) в MeCN (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 14 часов при 140°C при микроволновом облучении. Затем реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM с получением **I-50** (20 мг, 0,04 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 478,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,31 (s, 1H), 7,86-7,46 (m, 1H), 7,08-6,81 (m, 2H), 5,81 (tt, *J*=55,3, 3,9 Гц, 1H), 5,22-5,01 (m, 1H), 4,39-4,14 (m, 3H), 4,06 (quint, *J*=5,8 Гц, 1H), 3,68-3,45 (m, 4H), 3,33-3,09 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,45-1,22 (m, 3H), 1,19-1,07 (m, 1H).

Пример 108. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-Дифторциклобутокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-56)



Стадия 1. Диметил-2-(3,3-дифторциклобутокси)малонат (108-2)

К диметил-2-дiazомалонату (**106-3**, 500 мг, 3,16 ммоль), 3,3-дифторциклобутан-1-олу (**108-1**, 513 мг, 4,74 ммоль) и DCM (4 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией родия(II) ацетат (12,5 мг, 0,032 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 100% DCM с получением **108-2** (649 мг, 2,72 ммоль, выход 86%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,47 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H).

Стадия 2. 2-(3,3-Дифторциклобутокси)пропан-1,3-диол (108-3)

К диметил-2-(3,3-дифторциклобутокси)малонату (**108-2**, 744 мг, 3,10 ммоль) в THF (6 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям 2 М раствор LiAlH₄ в THF (3,1 мл, 6,3 ммоль)

при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и затем при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью THF (20 мл) и медленно добавляли порциями Na₂SO₄•10H₂O (1071 мг). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа и добавляли Celite® до тех пор, пока твердые вещества не становились свободно текущими. Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин. при к. т. Суспензию фильтровали, промывали с помощью THF (минимальное количество) и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением **108-3** (499 мг, 2,74 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 4,35-4,12 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 4H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,60-2,46 (m, 2H), 2,26-2,11 (m, 1H).

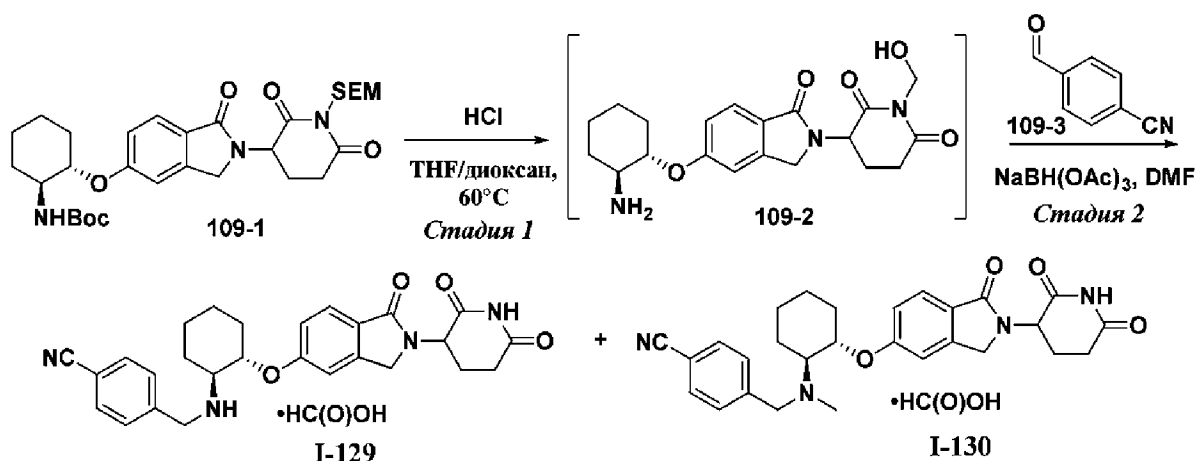
Стадия 3. **2-(3,3-Дифторциклобутокси)пропан-1,3-диил-диметансульфонат (108-4)**

К 2-(3,3-дифторциклобутокси)пропан-1,3-диолю (**108-3**, 483 мг, 2,65 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 6,6 ммоль) и DMAP (32 мг, 0,27 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям MsCl (0,45 мл, 5,8 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., а затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (x2). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **108-4**, что переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-Дифторциклобутокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-56)**

К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 450 мг, 1,26 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 7,5 ммоль) и MeCN (2,5 мл) добавляли раствор 2-(3,3-дифторциклобутокси)пропан-1,3-диил-диметансульфоната (**108-4**, 852 мг, 2,52 ммоль) в MeCN (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 14 часов при 140°C при микроволновом облучении и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM с получением **I-56** (30 мг, 0,058 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 504,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,18-6,69 (m, 2H), 5,11 (ddd, *J*=13,5, 8,6, 5,1 Гц, 1H), 4,39-4,16 (m, 3H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,29-3,13 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 1H), 2,91-2,72 (m, 4H), 2,57-2,39 (m, 3H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,48-1,12 (m, 4H).

Пример 109. Соль НС(О)ОН и 4-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила (I-129) и соль НС(О)ОН и 4-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(метил)амино)метил)бензонитрила (I-130)



Стадия 1. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-(гидроксиметил)пиперидин-2,6-дион (109-2)

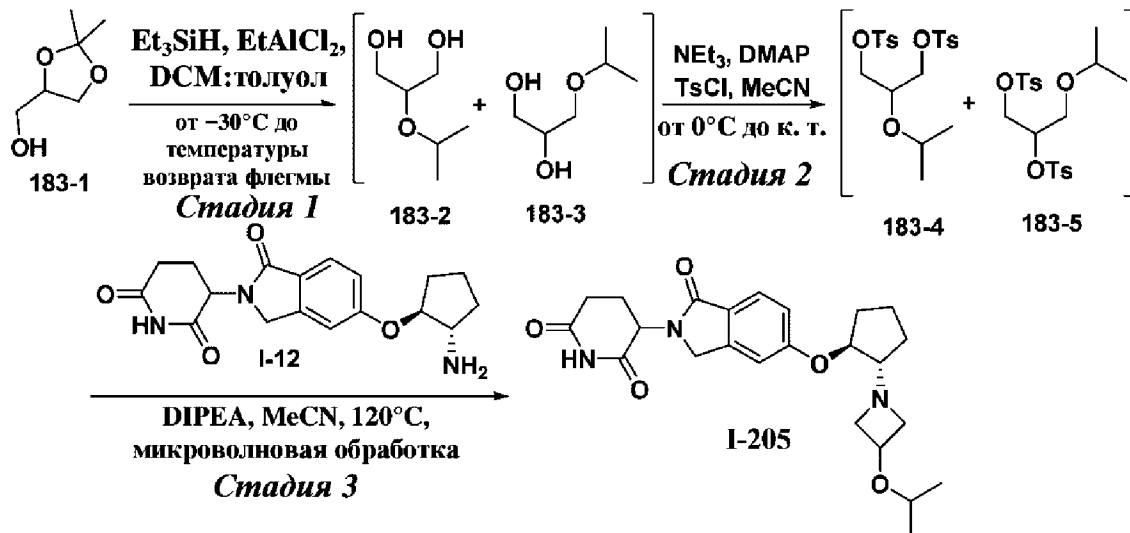
К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)карбамата (**109-1**, 860 мг, 1,46 ммоль) в THF (4 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (8,0 мл, 32 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 8 часов при 60°C. Реакционную смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали с помощью Et₂O (x3) и высушивали под вакуумом в течение ночи с получением неочищенной гидрохлоридной соли **109-2** (525 мг, 1,08 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS [M+2H]⁺ = 389,3.

Стадия 2. Соль HC(O)OH и 4-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила (I-129) и соль HC(O)OH и 4-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(метил)амино)метил)бензонитрила (I-130)

К перемешиваемому раствору неочищенного **109-2** (180 мг, 0,425 ммоль), NaBH(OAc)₃ (135 мг, 0,637 ммоль) и DMF (1 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией 4-формилбензонитрил (**109-3**, 58,5 мг, 0,446 ммоль) и полученную смесь перемешивали 2 ч. при комнатной температуре и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~ 2 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-129** (31 мг, 0,060 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества и формиатной соли **I-130** (25 мг, 0,048 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. Данные для **I-129**: MS [M+H]⁺ = 473,1. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,88 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,04 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 2,1 Гц, 1H), 4,37-4,18 (m, 3H), 3,94 (d, *J*=14,8 Гц, 1H), 3,87 (d, *J*=14,7 Гц, 1H), 2,88-2,67 (m, 3H), 2,18-1,98 (m, 3H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,48-1,16 (m, 4H). Данные для **I-130**: MS [M+H]⁺ = 487,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,28 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,3, 2,5 Гц, 2H), 7,39 (t, *J*=8,3

Гц, 2H), 7,08-6,92 (m, 2H), 5,19-5,05 (m, 1H), 4,42-4,23 (m, 3H), 3,86 (d, $J=14,6$ Гц, 1H), 3,77 (dd, $J=14,6$, 3,8 Гц, 1H), 2,97-2,72 (m, 3H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,22 (d, $J=2,3$ Гц, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,53-1,20 (m, 4H).

Пример 110. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-205)



Стадия 1. 2-Изопропоксипропан-1,3-диол и 3-изопропоксипропан-1,2-диол (183-2 и 183-3)

К раствору (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (**183-1**, 3,00 г, 22,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли триэтилсилан (4,39 г, 27,2 ммоль) и этилалюминия дихлорид (25% в толуоле) (25,4 мл, 49,9 ммоль) при -30°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением смеси неочищенного **183-2** и **183-3** (1,3 г, неочищенный) в виде бесцветной жидкости. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. 2-Изопропоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) и 3-изопропоксипропан-1,2-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (183-4 и 183-5)

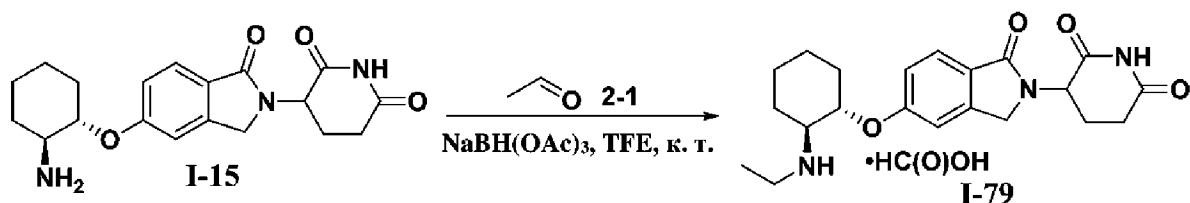
К раствору смеси **183-2** и **183-3** (1,3 г, 9,6 ммоль) в CH_3CN (30 мл) добавляли Et_3N (5,3 мл, 38 ммоль), DMAP (0,04 г, 0,3 ммоль) и TsCl (4,00 г, 21,1 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% EtOAc в гексанах с получением смеси **183-4** и **183-5** (3,1 г, 7,0 ммоль, выход 73%) в виде бледно-коричневой жидкости. MS $[\text{M}+\text{H}+18]^+ = 460,1$.

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Изопропоксиазетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-205)

К раствору **I-12** (400 мг, 1,2 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли смесь **183-4** и **183-5** (670 мг, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,62 мл, 3,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при

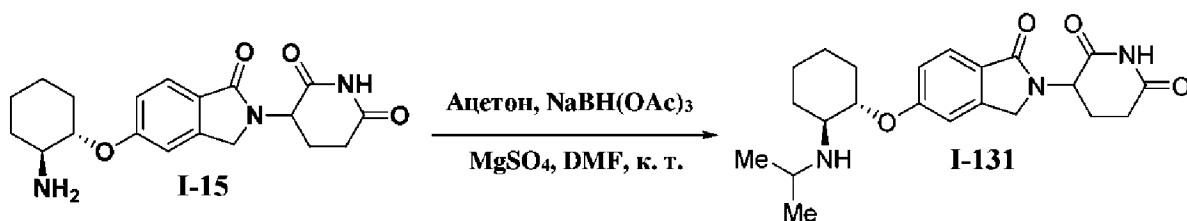
120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Затем реакционную смесь разбавляли нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной TLC с 3% MeOH в DCM в качестве элюента с получением соединения **I-205** (20 мг, 0,05 ммоль, выход 4%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 442,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 2H), 2,60-2,31 (m, 3H), 2,25-1,98 (m, 3H), 1,95-1,66 (m, 5H), 1,50-1,49 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 7H).

Пример 111. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-79)



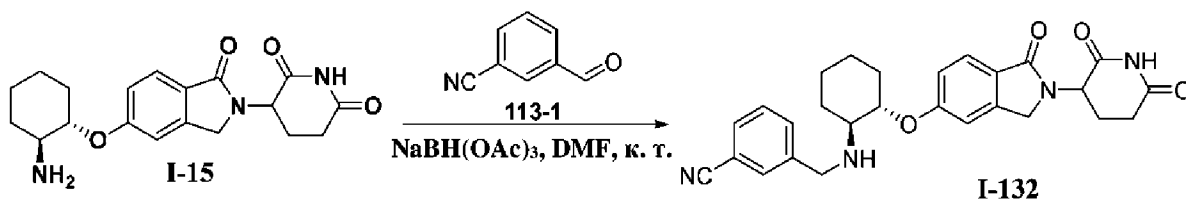
К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 103 мг, 0,25 ммоль), ацетальдегиду (**2-1**, 0,021 мл, 0,37 ммоль) и трифторэтанолю (1 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией NaBH(OAc)₃ (78 мг, 0,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем разбавляли с помощью DCM и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% Et₃N) в DCM и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~3 капли муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли **I-79** (30 мг, 0,067 ммоль, выход 30%). MS [M+H]⁺ = 386,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (s, 2H), 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,70 (ddd, *J*=18,2, 7,7, 3,3 Гц, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,41-1,15 (m, 4H), 1,00 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 112. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-131)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 90 мг, 0,25 ммоль), ацетону (0,09 мл, 1 ммоль) и MgSO_4 (61 мг, 0,50 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли одной порцией $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (107 мг, 0,50 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOH:EtOAc (об./об. = 3:1, с 1% Et_3N) в DCM с получением **I-131** (95 мг, 0,24 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,67 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,07-6,87 (m, 2H), 5,30 (br s, 1H), 5,04 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,15 (tt, $J=9,3, 4,6$ Гц, 1H), 2,98 (heptd, $J=6,3, 1,8$ Гц, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 4H), 1,11-0,99 (m, 6H).

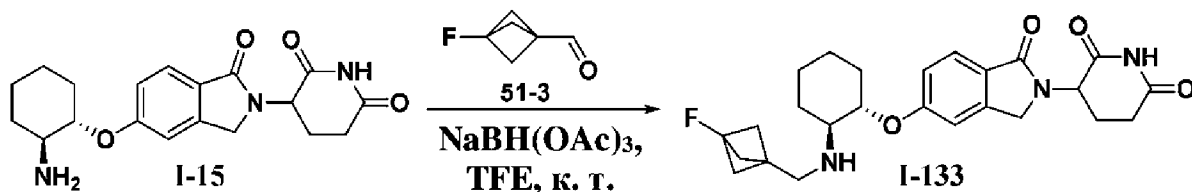
Пример 113. 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрил (I-132**)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 30 мг, 0,074 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 3-формилбензонитрил (**113-1**, 10 мг, 0,076) и триацетоксиборогидрид натрия (32 мг, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 3-формилбензонитрила (**113-1**, 5 мг) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (40 мг) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (30 мг) и перемешивание продолжали при 60°C в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (1 мл) и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-132** (9,0 мг, 0,017 ммоль, выход 23%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeCN}-d_3$) δ 8,83 (s, 1H), 7,68 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,44 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,04 (ddd, $J=13,4, 5,2, 2,7$ Гц, 1H), 4,40-

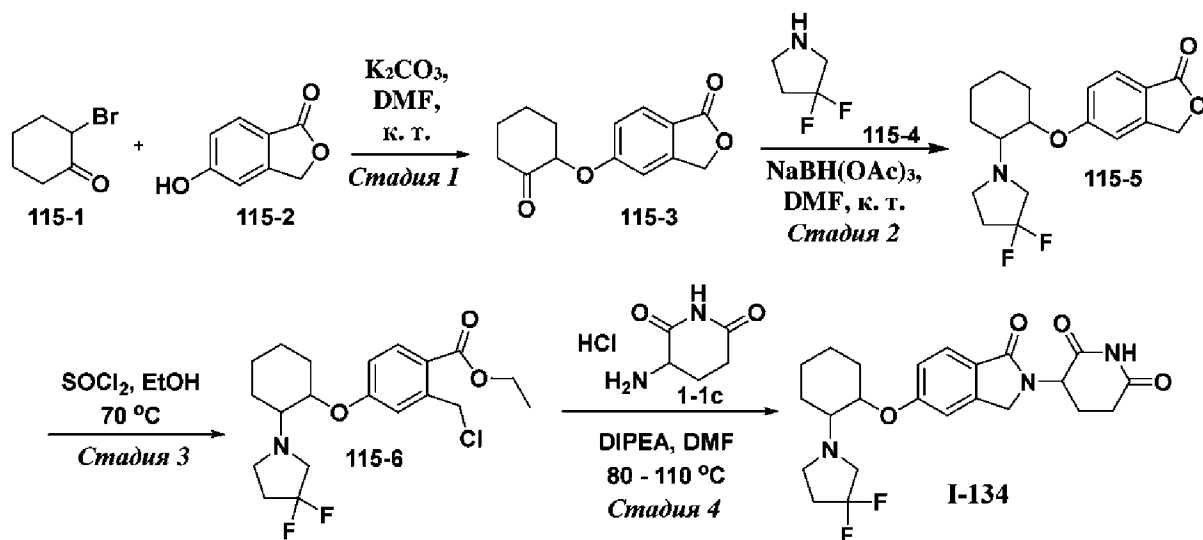
4,27 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,90 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 2,88-2,64 (m, 3H), 2,40 (qd, $J=13,2, 4,9$ Гц, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,47-1,17 (m, 4H).

Пример 114. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-133)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-15**, 80 мг, 0,22 ммоль) и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегиду (**51-3**, 38,3 мг, 0,34 ммоль) в TFE (1,0 мл) добавляли одной порцией $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (316 мг, 0,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч., затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в диапазоне от 0 до 100% EtOH:EtOAc (об./об. = 1:3, с 1% NEt_3) в DCM с получением **I-133** (72 мг, 0,16 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,68 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 2,97 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,83 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 2,79-2,59 (m, 3H), 2,36-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,89 (d, $J=2,7$ Гц, 6H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,36-1,13 (m, 4H).

Пример 115. 3-(5-((2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-134)



Стадия 1. 5-((2-Оксоциклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (115-3)

5-Гидроксиизобензофуран-1(3H)-он (**115-2**, 415 мг, 2,76 ммоль), 2-бромциклогексанон (**115-1**, 508 мг, 2,87 ммоль) и карбонат калия (807 мг, 5,84 ммоль) обрабатывали с помощью DMF (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали

0,5 М раствором LiCl (водн.) (2×20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и соевым раствором (25 мл). Органическую фазу собирали, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в диапазоне от 0 до 100% EtOAc в гексане с получением **115-3** (471 мг, 1,72 ммоль, выход 62%) в виде бежевого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 247,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,29 (d, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,87 (dd, $J=10,7$, 5,7 Гц, 1H), 2,64 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,52 (t, $J=13,7$ Гц, 2H), 2,26-2,00 (m, 3H), 1,87 (q, $J=12,5$ Гц, 2H).

Стадия 2. **5-(((1R,2R)-2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-он** или **5-(((1S,2S)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (115-5)**

5-((2-Оксоциклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (**115-3**, 151 мг, 0,613 ммоль), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (**115-4**, 101 мг, 0,704 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (194 мг, 0,915 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и водой (20 мл). Подщелачивали смесь с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органический слой промывали 0,5 М раствором хлорида лития (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc (с 0,1% NEt₃) в гептане (с 0,1% NEt₃) с получением смеси транс-продуктов (58 мг, 0,17 ммоль, выход 28%) в виде бесцветного масла. Выделенные транс-продукты разделяли с помощью хиральной SFC (способ Chiralpak AD-H $2,1 \times 25,0$ см, CO₂ с сорастворителем: MeOH/*i*-PrOH (1:1); изократический способ: 10% сорастворителя при 80 г/мин.; 100 бар, 25°C). Выделяли продукт, соответствующий пику 1, с получением отдельного энантиомера **115-5** (20 мг, 0,059 ммоль, выход 10%). MS $[M+H]^+ = 338,5$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,52-4,31 (m, 1H), 3,10 (dq, $J=37,3$, 12,1 Гц, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 3H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 4H). Хиральная SFC, пик 1: Rt=1,91 мин. Абсолютную стереохимию не определяли.

Стадия 3. **Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)бензоата (115-6)**

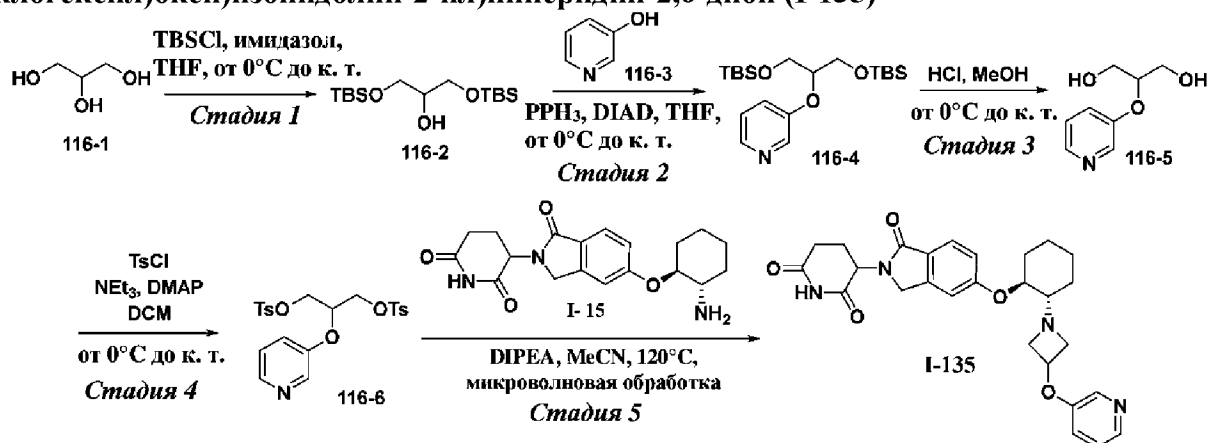
К отдельному энантиомеру 5-((2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (**115-5**, пик 1, 20 мг, 0,060 ммоль), растворенному в EtOH (1 мл), добавляли тионилхлорид (30 мкл, 0,41 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество тионилхлорида (50 мкл, 0,69 ммоль) и перемешивание продолжали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл) и

объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **115-6** (20 мг, 43 мкмоль, выход 71%) в виде смолы янтарного цвета. MS $[M+H]^+ = 402,5$.

Стадия 4. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-134)

Смесь отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)бензоата (**115-6**, 20,4 мг, 0,051 ммоль) в DMF (0,5 мл) и DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль) три раза продували азотом. Затем добавляли одной порцией 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1с**, 14 мг, 0,083 ммоль) и реакционную смесь снова продували азотом и перемешивали при 80°C в течение 2 часов и затем при 110°C в течение 27 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~3 капли муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-134** (6,0 мг, 0,014 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 448,5$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,38 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,52-1,18 (m, 4H).

Пример 116. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(пиридин-3-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-135)



Стадия 1. 2,2,3,3,9,9,10,10-Октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ол (116-2)

К раствору пропан-1,2,3-триола (**116-1**, 5,00 г, 54,3 ммоль) в THF (120 мл) добавляли имидазол (8,13 г, 119 ммоль) и TBS-хлорид (16,4 г, 109 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой,

экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 15% EtOAc в гексане с получением **116-2** (14,0 г, 43,7 ммоль, 80%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,59-4,61 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 5H), 0,86 (s, 18H), 0,03 (s, 12H).

Стадия 2. 3-((2,2,3,3,9,9,10,10-Октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ил)окси)пиридин (116-4)

К перемешиваемому раствору 2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ола (**116-2**, 4,05 г, 12,6 ммоль), пиридин-3-ола (**116-3**, 1,00 г, 10,5 ммоль) и PPh_3 (3,30 г, 12,6 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (2,55 г, 12,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 20 до 40% EtOAc в гексане с получением **116-4** (1,60 г, 4,02 ммоль, 38%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,35-8,31 (m, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 4H), 0,88 (s, 18H), 0,02 (s, 12H).

Стадия 3. 2-(Пиридин-3-илокси)пропан-1,3-диол (116-5)

К перемешиваемому раствору 3-((2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ил)окси)пиридина (**116-4**, 1,60 г, 4,02 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C добавляли по каплям концентрированный раствор HCl (3,20 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал разбавляли холодной водой, подщелачивали с помощью NaHCO_3 и водную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток перемешивали с 10% MeOH в DCM, фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением **116-5** (0,800 г, неочищенный) в виде бледно-коричневого масла. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170,20$.

Стадия 4. 2-(Пиридин-3-илокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (116-6)

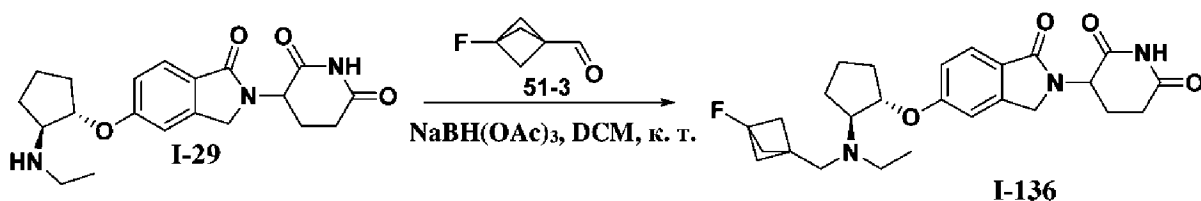
К раствору 2-(пиридин-3-илокси)пропан-1,3-диола (**116-5**, 0,80 г, 4,73 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли Et_3N (1,91 г, 18,9 ммоль) при 0°C , DMAP (0,190 г, 1,56 ммоль) и тозилхлорид (2,25 г, 11,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на

силикагеле с элюированием с помощью 50% EtOAc в гексане с получением **116-6** (1,30 г, 2,72 ммоль, 58%) в виде бесцветного масла. MS $[M+H]^+ = 478,10$.

Стадия 5. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(пиридин-3-илокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-135)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 200 мг, 0,56 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-(пиридин-3-илокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**116-6**, 401 мг, 0,84 ммоль) и DIPEA (0,43 г, 3,36 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: LUNA C18 (250 мм × 21,2 мм), 5,0 мкм, подвижная фаза А: 0,01% HCOOH (водн.), подвижная фаза В: ацетонитрил; способ: 0/10, 2/10, 8/50; расход: 20 мл/мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-135** (25 мг, 0,05 ммоль, 9%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 491,20$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,96 (s, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,09 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 3H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,85-2,32 (m, 4H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H).

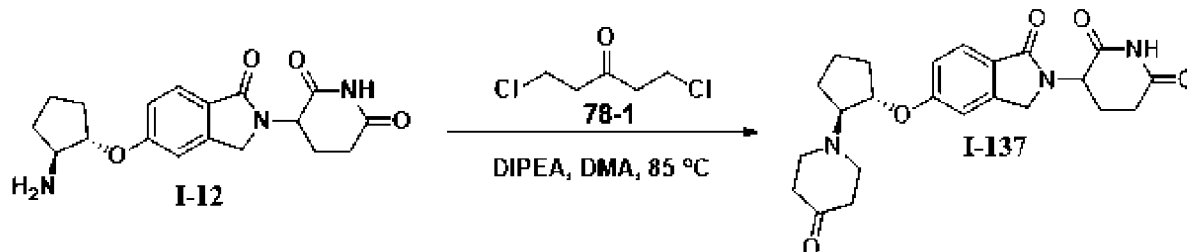
Пример 117. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-136)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-29**, 12 мг, 0,032 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид (**51-3**, 7,4 мг, 0,065 ммоль). Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (21 мг, 0,097 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка для способа: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 35-60% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали несколько капель муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-136** (6,0 мг, 11 мкмоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 470,2$. ¹H

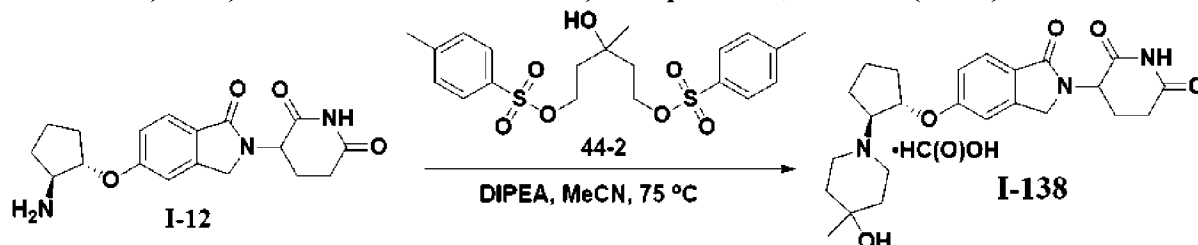
ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,01 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,04 (ddd, $J=13,3$, 5,1, 2,2 Гц, 1H), 4,60-4,48 (s, 1H), 4,32-4,17 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H), 2,84-2,67 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 8H), 1,75-1,59 (m, 3H), 1,55-1,41 (m, 1H), 0,94 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 118. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(4-оксопиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-137)



3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-12**, 99 мг, 0,14 ммоль) Растворяли в DMA (1 мл) и добавляли DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) с последующим добавлением раствора 1,5-дихлорпентан-3-она (**78-1**, 21 мг, 0,14 ммоль) в DMA (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 85°C в течение 2 ч. и затем при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 1,5-дихлорпентан-3-она (**78-1**, 21 мг, 0,14 ммоль) в DMA (200 мкл) и перемешивание продолжали при 85°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) и смесь нагревали до 85°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесью DCM:*i*-PrOH (4:1). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% *i*-PrOH в DCM с получением **I-137** (11 мг, 0,024 ммоль, выход 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78 (t, $J=6,1$ Гц, 4H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 5H), 2,18-2,04 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,61-1,49 (m, 1H).

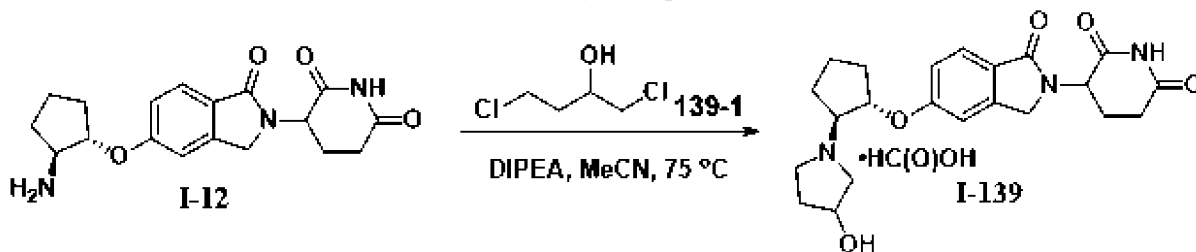
Пример 119. Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-138)



3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-12**, 70,0 мг, 0,153 ммоль) растворяли в MeCN (1 мл) и добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) с последующим добавлением раствора 3-гидрокси-3-метилпентан-1,5-диилбис(4-метилбензолсульфоната) (**44-2**, 203 мг, 0,459 ммоль) в MeCN (1 мл) и полученный

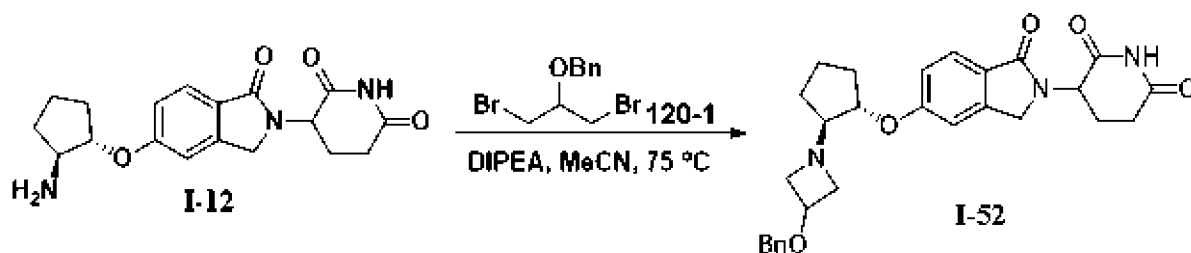
раствор перемешивали при 75°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок для способа: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~3 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-138** (11,0 мг, 22,0 мкмоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 442,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 1,6 Гц, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,1, 9,3 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 7,9 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 5H), 2,11-1,87 (m, 3H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,54-1,37 (m, 5H), 1,07 (s, 3H).

Пример 120. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-139**)



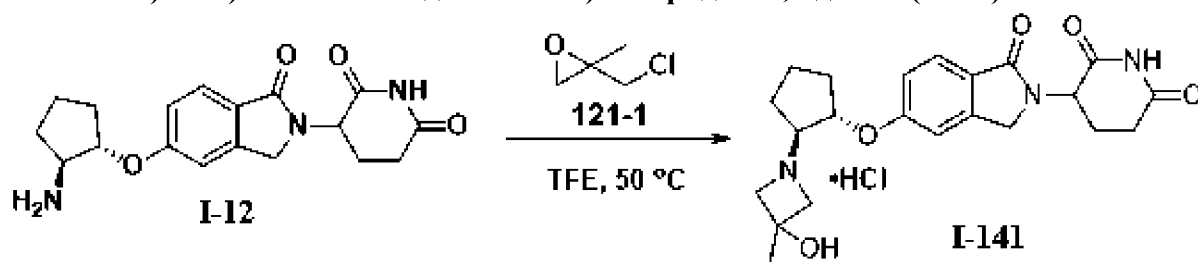
К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-12**, 56,0 мг, 0,163 ммоль), растворенному в MeCN (1 мл), добавляли DIPEA (0,17 мл, 0,98 ммоль) с последующим добавлением раствора 1,4-дихлорбутан-2-ола (**139-1**, 70,0 мг, 0,489 ммоль) в MeCN (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли дополнительное количество DIPEA (0,17 мл, 0,98 ммоль) и 1,4-дихлорбутан-2-ола (**139-1**, 70,0 мг, 0,489 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок для способа: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: от 10 до 30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~3 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-139** (13 мг, 25 мкмоль, выход 16%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 414,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,02 (dd, *J*=8,2, 2,2 Гц, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,73-4,59 (m, 2H), 4,39 (dd, *J*=17,2, 8,1 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,1, 6,7 Гц, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 3H), 1,73-1,45 (m, 5H).

Пример 120. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(Бензилокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-52**)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-12**, 65,0 мг, 0,142 ммоль), растворенному в MeCN (1 мл), добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,57 ммоль) с последующим добавлением раствора (((1,3-дибромпропан-2-ил)окси)метил)бензола (**120-1**, 109 мг, 0,354 ммоль) в MeCN (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 75°C. После полного расходования исходных материалов реакционную смесь охлаждали до к. т., подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2х) и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-52** (4,70 мг, 8,60 мкмоль, выход 6%) в виде стекловидного твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 490,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,11-8,03 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 5,25-5,14 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 5H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H).

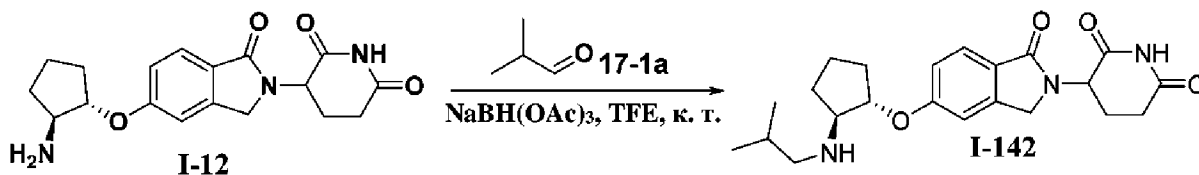
Пример 121. Соль HCl и 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)циклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-141**)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 56,0 мг, 0,163 ммоль) в TFE (0,75 мл) добавляли 2-(хлорметил)-2-метилоксиран (**121-1**, 20,0 мг, 0,188 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней, затем нагревали до 50°C и перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 70°C в течение ночи при перемешивании, охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растирали с ацетоном (х3) и полученное твердое вещество высушивали в вакууме с получением соли HCl и **I-141** (28,0 мг, 57,0 мкмоль, выход 35%) в виде оранжевого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 414,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,14-5,01 (m, 1H), 4,94-4,75 (m, 1H),

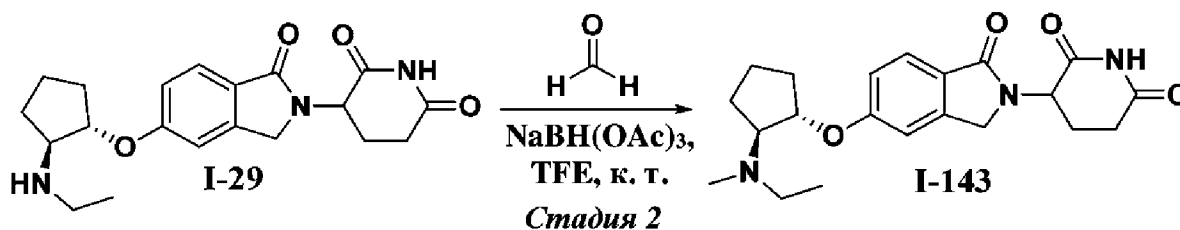
4,47-4,36 (m, 1H), 4,34-4,18 (m, 1H), 4,17-3,81 (m, 4H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,87-1,53 (m, 5H), 1,51-1,30 (m, 3H).

Пример 122. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Изобутиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-142)



К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-12**, 80,0 мг, 0,175 ммоль), растворенному в TFE (1,5 мл), добавляли изобутиральдегид (**17-1a**, 16 мкл, 0,18 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (74 мг, 0,35 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество изобутиральдегида (**17-1a**, 16 мкл, 0,18 ммоль), TFE (1 мл) и триацетоксиборогидрида натрия (74 мг, 0,35 ммоль), пока не наблюдали полное расходование **I-12**. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (водн.) (2 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% *i*-PrOH (с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-142** (45,0 мг, 0,107 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,04 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,1, 4,7$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,38 (dd, $J=17,1, 9,5$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=17,1, 8,3$ Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,79-1,54 (m, 5H), 1,53-1,38 (m, 1H), 0,87 (d, $J=6,5$ Гц, 6H).

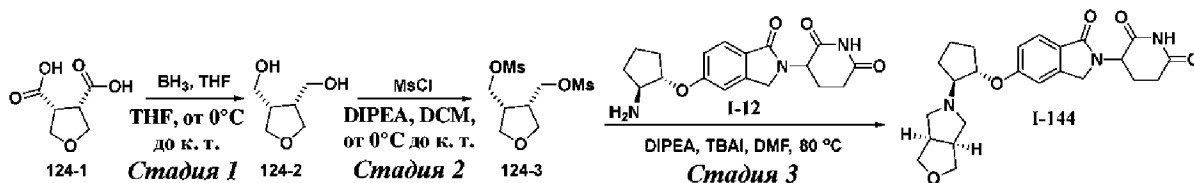
Пример 123. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-143)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-29**, 30,0 мг, 81,0 мкмоль) в DCE (1 мл) добавляли параформальдегид (13,0 мг, 0,433 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (20,0 мг, 94,0 мкмоль) и уксусной кислоты (1 мкл, 17,0 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (водн.) (2 мл) и экстрагировали с помощью смеси *i*-PrOH:DCM (1:9) ($\times 4$). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с

помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-143** (16,0 мг, 39,0 мкмоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 386,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,39 (dd, *J*=17,1, 10,3 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J*=17,1, 8,5 Гц, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 3H), 1,50 (s, 1H), 0,97 (s, 3H).

Пример 124. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-144)



Стадия 1. ((3R,4S)-Тетрагидрофуран-3,4-диил)диметанол (124-2)

К *цис*-тетрагидрофуран-3,4-дикарбоновой кислоте (**124-1**, 690 мг, 4,31 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C и в атмосфере азота добавляли BH₃ (17,2 мл, 17,2 ммоль) (1 М в THF) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили с помощью MeOH (2 мл) при 0°C и концентрировали до сухого состояния с получением **124-2** в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,28-4,12 (m, 2H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,59-3,44 (m, 2H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 2H).

Стадия 2. ((3R,4S)-Тетрагидрофуран-3,4-диил)бис(метилен)диметансульфонат (124-3)

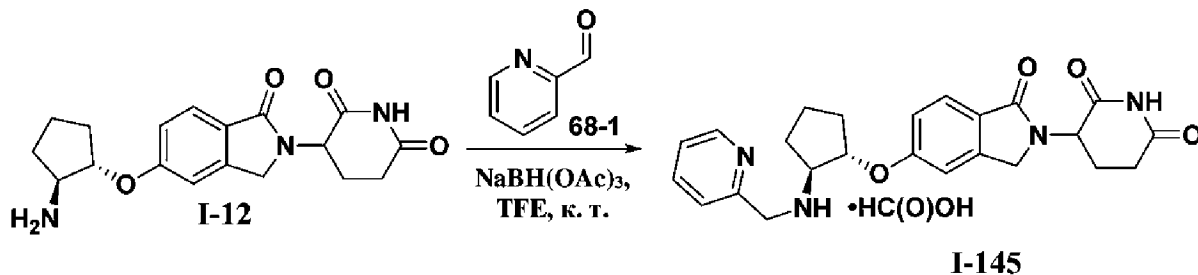
К неочищенному ((3R,4S)-тетрагидрофуран-3,4-диил)диметанолу (**124-2**, 569 мг, 4,31 ммоль) в DIPEA (3,15 мл, 18,1 ммоль) и DCM (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,733 мл, 9,47 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем разбавляли с помощью H₂O и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением **124-3** (1,21 г, 4,19 ммоль, выход 97%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,41-4,34 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,92-2,80 (m, 2H).

Стадия 3. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-144)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 500 мг, 1,46 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 7,3 ммоль) и TBAI (27 мг, 0,073 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли ((3R,4S)-тетрагидрофуран-3,4-диил)бис(метилен)диметансульфонат (**124-3**, 1,05 г, 3,64 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 55 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с

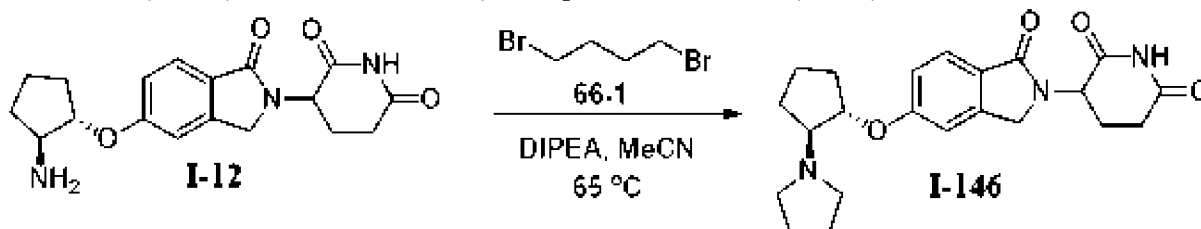
0,1% NEt_3) с получением **I-144** (30,4 мг, 68,0 мкмоль, выход 5%) в виде светло-бежевого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,66 (dd, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 5,19-4,96 (m, 1H), 4,74-4,57 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 2H), 3,77-3,60 (m, 2H), 3,55-3,41 (m, 2H), 2,89-2,60 (m, 7H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H).

Пример 125. Соль HC(O)OH и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-2-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-145**)



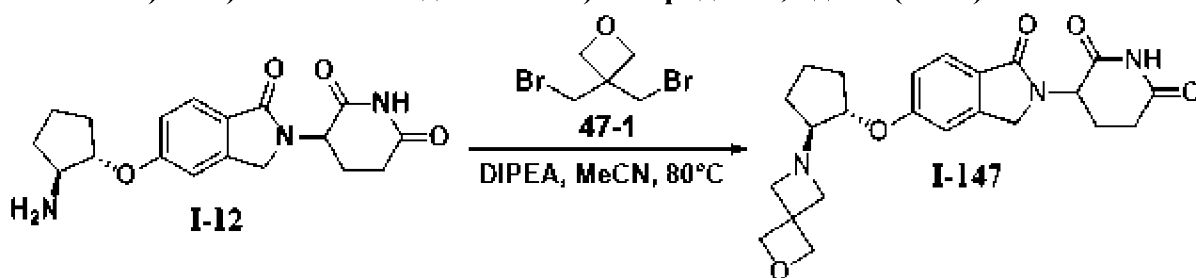
К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-12**, 71,6 мг, 0,184 ммоль) и пиколинальдегиду (**68-1**, 22,9 мг, 0,214 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (1 мл) добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (55,3 мг, 0,261 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество пиколинальдегида (**68-1**, 20 мг, 0,19 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (39 мг, 0,18 ммоль), пока не наблюдали полное исчезновение **I-12**. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-145** (49,8 мг, 0,103 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 8,53-8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (tt, $J=7,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=4,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,06-6,92 (m, 1H), 5,07 (ddd, $J=13,3, 5,1, 2,4$ Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,45-4,19 (m, 2H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,91 (ddd, $J=18,2, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 3H), 1,59-1,47 (m, 1H).

Пример 126. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-146**)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли 1,4-дибромбутан (**66-1**, 0,035 мл, 0,29 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (×3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и органический растворитель концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-146** (47 мг, 12 мкмоль, выход 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 398,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J*=18,0, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,83-2,70 (s, 1H), 2,65-2,50 (m, 4H, перекрыт сигналом DMSO), 2,39 (td, *J*=13,2, 4,4 Гц, 2H), 2,21-2,10 (s, 1H), 2,02-1,88 (d, *J*=14,4 Гц, 2H), 1,75-1,51 (m, 8H).

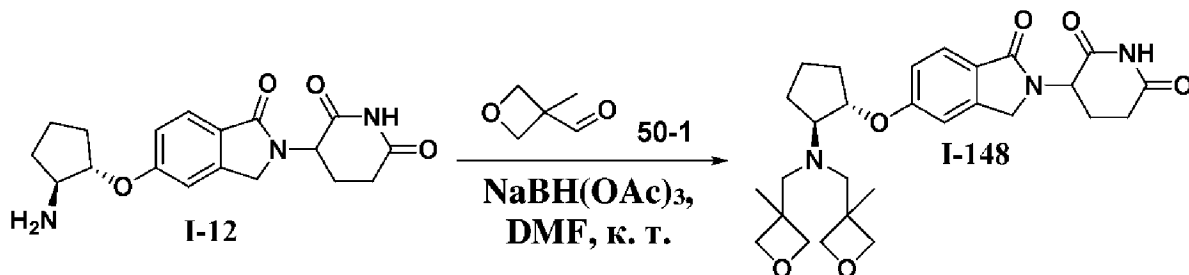
Пример 127. 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-147**)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 30 мг, 0,087 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0,076 мл, 0,44 ммоль) с последующим добавлением 3,3-бис(бромметил)оксетана (**47-1**, 64 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли дополнительное количество 3,3-бис(бромметил)оксетана (**47-1**, 64 мг, 0,26 ммоль) и DIPEA (0,076 мл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 дней и затем концентрировали до сухого состояния, поглощали в DCM и выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃). Полученный продукт поглощали в DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением **I-147** (13 мг, 0,027 ммоль, выход 32%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 426,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,13 (d,

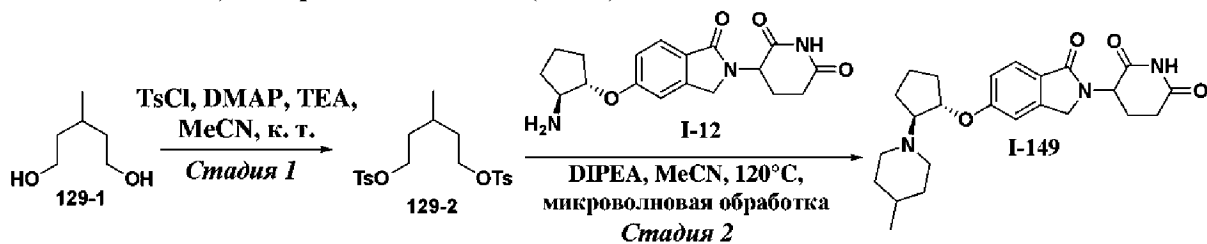
$J=2,2$ Гц, 1H), 7,01 (dt, $J=8,6$, 1,9 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,60-4,54 (m, 4H), 4,50 (dd, $J=6,1$, 2,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, $J=17,2$, 2,9 Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 4H, плечо в сигнале H_2O), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,79-1,52 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 1H).

Пример 128. 3-(5-(((1S,2S)-2-(бис((3-Метил оксетан-3-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-148**)



К суспензии 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 146 мг, 0,130 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3-метилоксетан-3-карбальдегид (**50-1**, 40 мг, 0,39 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (83 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество 3-метилоксетан-3-карбальдегида (**50-1**, 50 мг, 0,49 ммоль) и триацетоксигидробората натрия (60 мг, 0,28 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 3-метилоксетан-3-карбальдегида (**50-1**, 50 мг, 0,490 ммоль) и триацетоксигидробората натрия (60 мг, 0,28 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 8 ч. Затем реакционную смесь концентрировали на Celite®, подвергали азеотропной перегонке с гептанами ($\times 2$). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **I-148** (98,0 мг, 0,186 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла. MS $[M+H]^+ = 512,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (dd, $J=8,3$, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=14,0$, 4,4 Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,46-4,19 (m, 6H), 4,12 (d, $J=5,6$ Гц, 4H), 2,88 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 2,72 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 2,59 (d, $J=13,2$ Гц, 4H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,81 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 1,73-1,39 (m, 4H), 1,27 (s, 6H).

Пример 129. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-149**)



Стадия 1. 3-Метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (129-2)

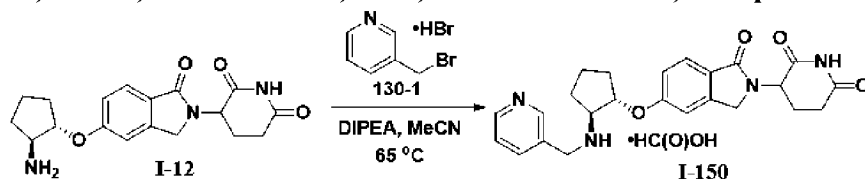
К раствору 3-метилпентан-1,5-диола (**129-1**, 650 мг, 5,50 ммоль) в MeCN (15 мл)

добавляли DMAP (100 мг, 0,819 ммоль) и TEA (3,1 мл, 22 ммоль) с последующим добавлением TsCl (3,00 г, 15,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением **129-2** (2,27 г, 5,32 ммоль, выход 97%) в виде светло-желтого масла. MS $[M+H_2O]^+ = 444,5$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,80-7,76 (m, 4H), 7,35 (dd, $J=8,7$, 0,7 Гц, 4H), 4,05-3,97 (m, 4H), 2,46 (s, 6H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,78 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-149)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 75,0 мг, 0,218 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль) с последующим добавлением 3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (**129-2**, 466 мг, 1,09 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃). Полученный материал поглощали в DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением **I-149** (36,0 мг, 0,080 ммоль, выход 37%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 426,4$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,2$, 5,0 Гц, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 2H), 2,97-2,76 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,10-1,83 (m, 5H), 1,75-1,42 (m, 5H), 1,37-1,19 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 2H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,86 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

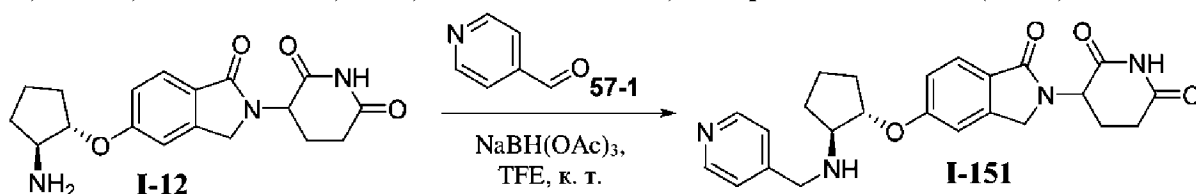
Пример 130. Соль HC(O)OH и 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-3-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-150)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли 3-(бромметил)пиридин HBr (**130-1**, 73,7 мг, 0,291 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM ($\times 3$). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и органический растворитель концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал

очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃). Полученный материал обрабатывали смесью 1:1 MeCN/диэтиловый эфир. Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и фильтровали и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат собирали и концентрировали до сухого состояния. Материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-150** (8,0 мг, 0,016 ммоль, выход 5%). MS [M+H]⁺ = 435,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,59 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J*=7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,42-4,21 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J*=17,7, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,60 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,80-1,60 (мультиплеты, 3H), 1,58-1,48 (m, 1H).

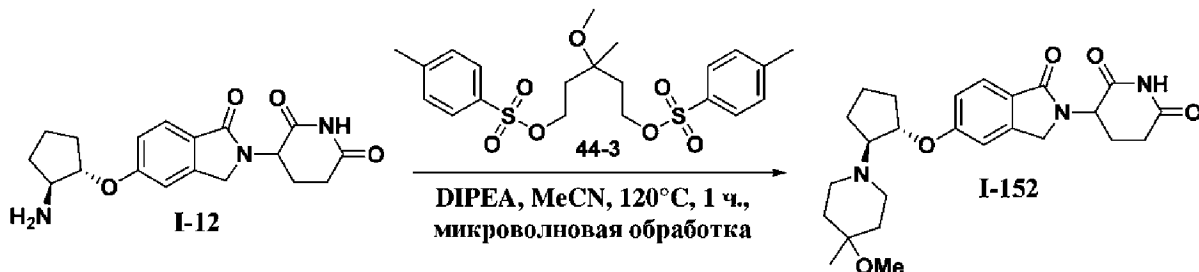
Пример 131. **3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-4-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-151)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль) в TFE (3 мл) добавляли изоникотинальдегид (**57-1**, 31 мг, 0,29 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (93 мг, 0,44 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 3 часов. Затем реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (×3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и органический растворитель выпаривали с концентрированием до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением неочищенного материала. Затем полученный материал снова очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-151** (10,0 мг, 0,022 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 435,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm); 10,96 (s, 1H), 8,56-8,43 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,15 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 5,12-5,02 (m,

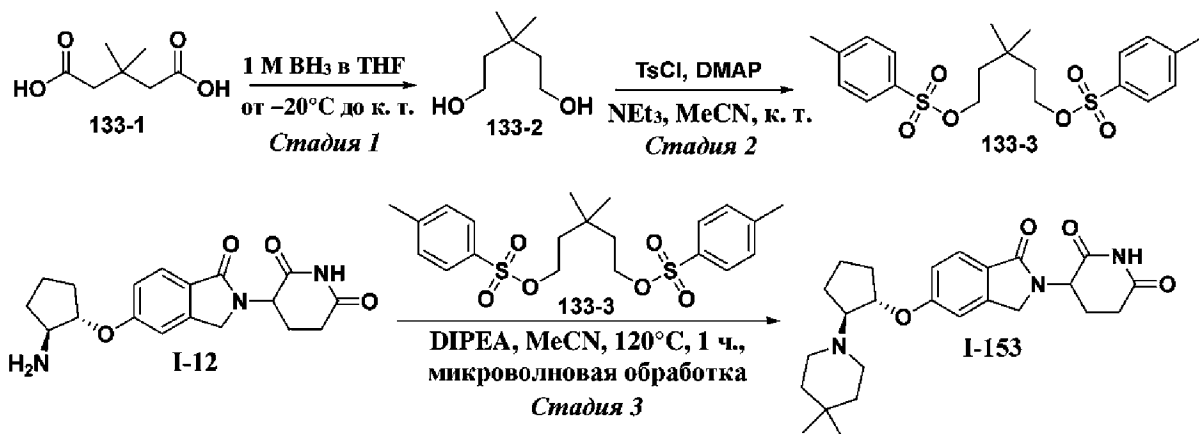
1H), 4,72-4,57 (br m, 1H), 4,43-4,20 (m, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,60 (d, $J=17,6$ Гц, 2H), 2,39 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,23-2,10 (br m, 1H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,84-1,45 (br m, 4H).

Пример 132. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метокси-4-метилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-152**)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 50,0 мг, 0,146 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,13 мл, 0,73 ммоль) с последующим добавлением 3-метокси-3-метилпентан-1,5-диилбис(4-метилбензолсульфоната) (**44-3**, 165 мг, 0,361 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, неочищенный остаток поглощали в DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% *i*-PrOH (с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-152** (22,0 мг, 0,046 ммоль, выход 32%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,4, 5,0$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,47-4,17 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,59 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 2,45-2,28 (m, 5H), 2,11-1,85 (m, 3H), 1,72-1,55 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

Пример 133. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-Диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-153**)



Стадия 1. 3,3-Диметилпентан-1,5-диол (133-2)

К раствору 3,3-диметилпентандиовой кислоты (**133-1**, 600 мг, 3,75 ммоль) в THF (15 мл), охлажденному до -20°C , медленно добавляли BNH_3 (1 М в THF) (9,4 мл, 9,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -20°C , затем нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (8 мл). Добавляли K_2CO_3 и водную смесь экстрагировали с помощью Et_2O ($\times 3$). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **133-2** (516 мг) в виде светло-желтого масла. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,75 (t, $J=7,0$ Гц, 4H), 1,58 (t, $J=7,0$ Гц, 4H), 0,95 (s, 6H).

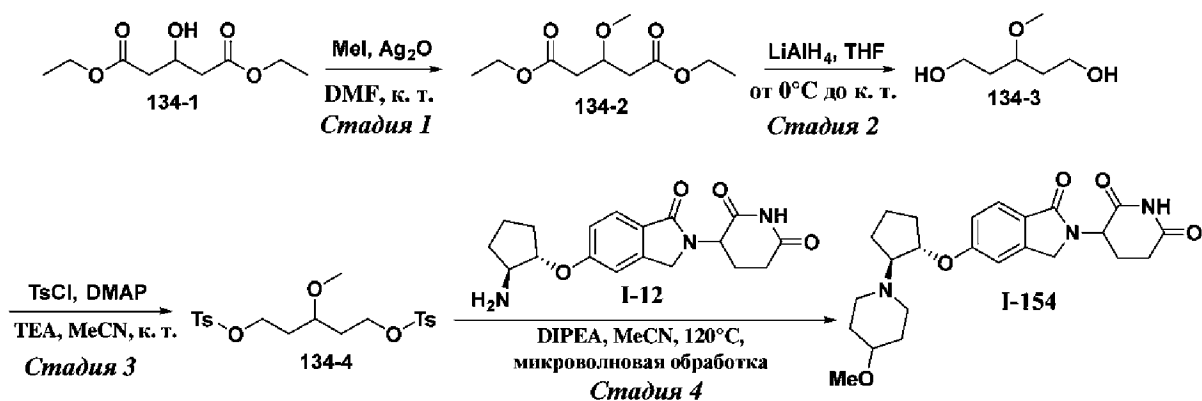
Стадия 2. 3,3-Диметилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (133-3)

К раствору 3,3-диметилпентан-1,5-диола (**133-2**, 516 мг, 3,90 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли DMAP (238 мг, 1,95 ммоль) и TEA (2,2 мл, 16 ммоль) с последующим добавлением TsCl (1,86 г, 9,76 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением **133-3** (860 мг, 1,95 ммоль, выход 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 4H), 4,03 (t, $J=7,1$ Гц, 4H), 2,46 (s, 6H), 1,56 (t, $J=7,1$ Гц, 4H), 0,85 (s, 6H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-Диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-153)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 50,0 мг, 0,146 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0,13 мл, 0,73 ммоль) с последующим добавлением 3,3-диметилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (**133-3**, 96,0 мг, 0,218 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал поглощали в DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM, а объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% i -PrOH (с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-153** (26 мг, 0,056 ммоль, выход 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,6$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (dd, $J=17,1, 9,9$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=17,1, 8,1$ Гц, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 5H), 2,12-1,86 (m, 3H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,56-1,41 (m, 1H), 1,37-1,23 (m, 4H), 0,88 (s, 6H).

Пример 134. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-154)



Стадия 1. Диэтил-3-метоксипентандиоат (134-2)

К смеси диэтил-3-гидроксиглутарата (**134-1**, 0,455 мл, 2,45 ммоль) и оксида серебра (1,42 г, 6,12 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли по каплям метилиодид (0,77 мл, 12 ммоль), в ходе чего температуру реакционной смеси поддерживали на уровне 25-30°C с помощью водяной бани. Затем полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали и образовавшийся осадок промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат промывали 5% раствором NaHSO₃ (водн.) и солевым раствором и органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **134-2** (440 мг, 2,02 ммоль, выход 82%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,25-4,13 (m, 4H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,71-2,51 (m, 4H), 1,36-1,21 (m, 6H).

Стадия 2. 3-Метоксипентан-1,5-диол (134-3)

К раствору диэтил-3-метоксипентандиоата (**134-2**, 250 мг, 1,15 ммоль) в THF (20 мл), охлажденному до 0°C, медленно добавляли 1 М раствор алюмогидрида лития в THF (3,44 мл, 3,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C и затем нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором Na₂SO₄ (водн.) и фильтровали. Полученный осадок промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат промывали 5% раствором NaHSO₃ (водн.) и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **134-3**, который переносили на следующую стадию без очистки.

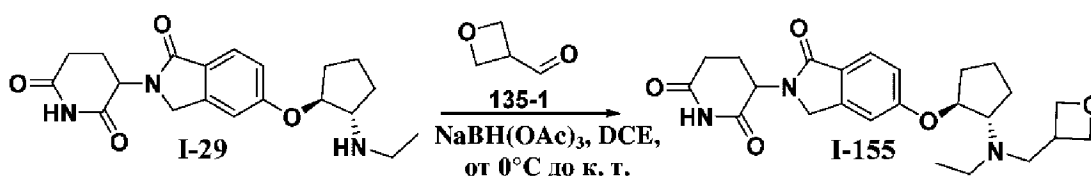
Стадия 3. 3-Метоксипентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (134-4)

К раствору 3-метоксипентан-1,5-диола (**134-3**, 92,0 мг, 0,686 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли DMAP (42 мг, 0,34 ммоль) и TEA (0,38 мл, 2,7 ммоль) с последующим добавлением TsCl (327 мг, 1,71 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток обрабатывали диэтиловым эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением **134-4** (40,0 мг, 0,090 ммоль, выход 13%) в виде светло-желтого масла. MS [M+H₂O]⁺ = 460,5. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,81-7,76 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,13-4,01 (m, 4H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 1,84-1,68 (m, 4H).

Стадия 4. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Метоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-154)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 31 мг, 0,090 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (0,047 мл, 0,27 ммоль) с последующим добавлением 3-метоксипентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**134-4**, 40 мг, 0,090 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный остаток поглощали в DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-154** (11 мг, 0,022 ммоль, выход 25%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 442,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,03 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,59 (d, *J*=17,0 Гц, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,22-1,86 (m, 5H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 4H), 1,53-1,31 (m, 3H).

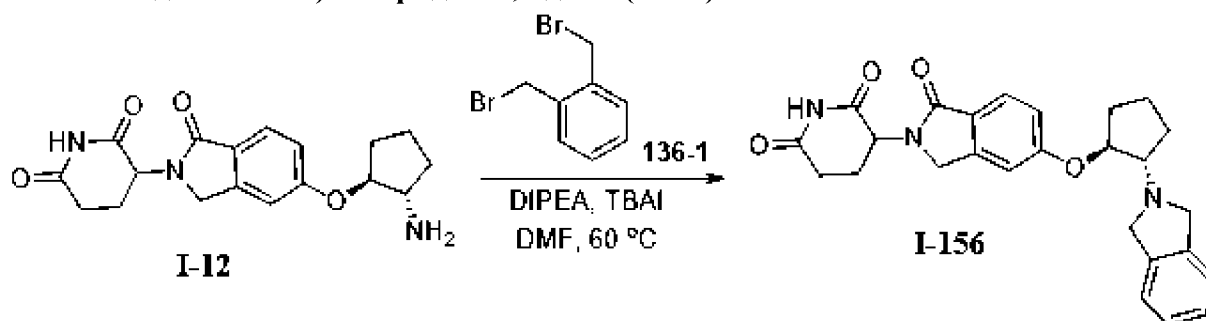
Пример 135. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил(оксетан-3-илметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-155)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-29**, 0,18 г, 0,49 ммоль) и оксетан-3-карбальдегида (**135-1**, 60 мг, 0,73 ммоль) в DCE (10 мл) при 0°C добавляли NaBH(OAc)₃ (0,15 г, 0,73 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением соединения **I-155** (70 мг, 0,16 ммоль, выход 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 442,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 3H), 1,52-1,49 (m, 1H), 0,96-0,93 (m,

3Н).

Пример 136. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Изоиндолин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-156)



К перемешиваемому раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 200 мг, 0,580 ммоль) и DIPEA (0,300 мл, 1,74 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1,2-бис(бромметил)бензол (**136-1**, 230 мг, 0,860 ммоль) с последующим добавлением TBAI (20 мг, 0,060 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: ZORBAX ECLIPSE XDB C18 (150 × 21,5 мкм), подвижная фаза А: 0,01% TFA (водн.), подвижная фаза В: MeCN, время (мин.)/%В: 0/25, 2/35, 9/65, расход: 18 мл/мин.) с получением **I-156** (15 мг, 0,03 ммоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 446,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,98 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 5H), 7,08 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,42 (d, *J*=17,2, 1H), 4,28 (d, *J*=17,2, 1H), 3,96-3,87 (m, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H).

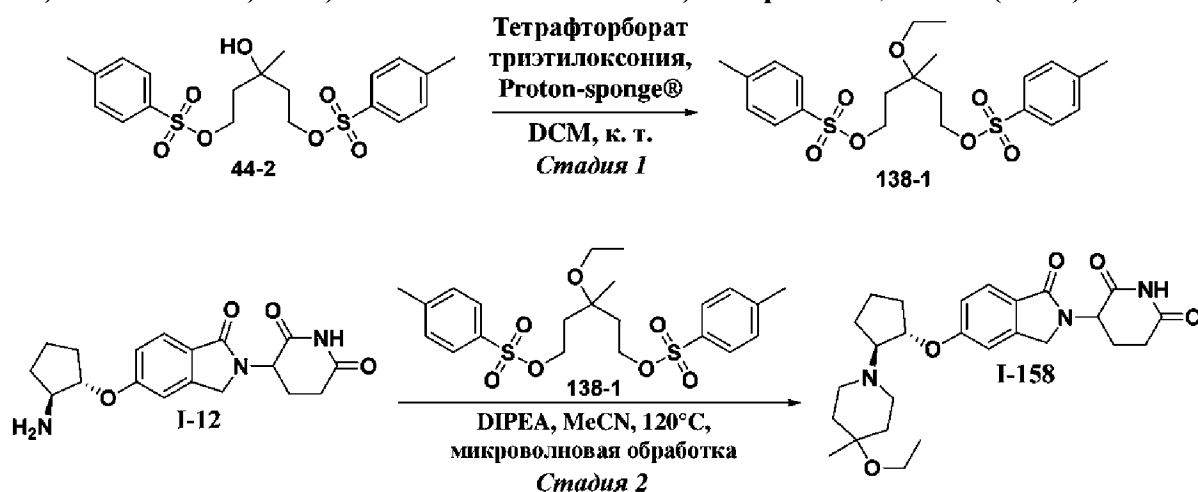
Пример 137. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Метоксизетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-157)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 50,0 мг, 0,146 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) с последующим добавлением 2-метоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (**52-3**, 177 мг, 0,427 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 4 ч. Реакционную смесь

концентрировали до сухого состояния и неочищенный остаток поглощали в DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-157** (13,0 мг, 0,028 ммоль, выход 19%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J=8,3, 2,2$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,39 (dd, $J=17,2, 3,8$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=17,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,44-1,35 (m, 1H).

Пример 138. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Этоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-158)



Стадия 1. 3-Этоксипентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (138-1)

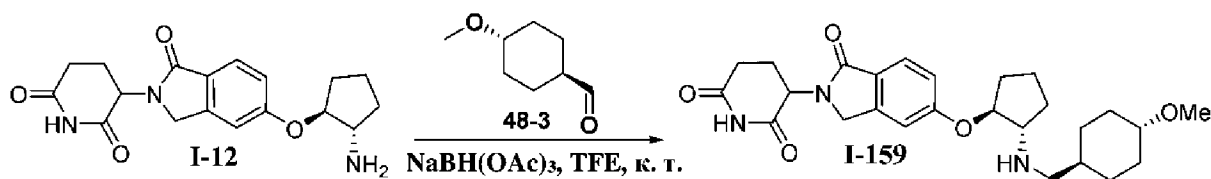
К раствору 3-гидрокси-3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (**44-2**, 250 мг, 0,565 ммоль) и Proton-sponge® (242 мг, 1,13 ммоль) в DCM добавляли тетрафторборат триэтилоксония (1 М в DCM) (1,1 мл, 1,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество тетрафторбората триэтилоксония (1 М в DCM) (1,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением **138-1** (61,0 мг, 0,130 ммоль, выход 23%) в виде бесцветного масла. MS $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+ = 488,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 4H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,18 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,45 (s, 6H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Этоксипиперидин-1-

ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-158)

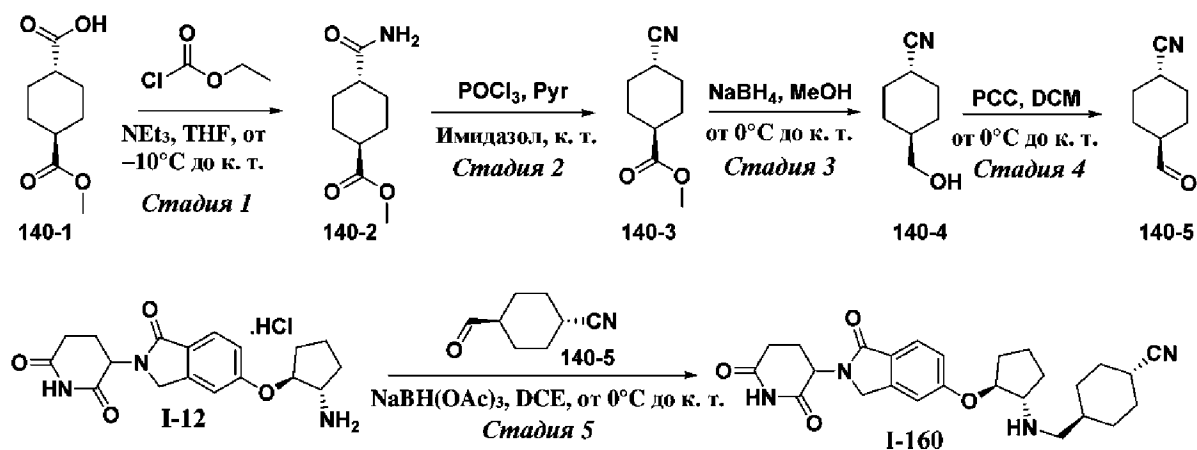
К раствору 3-этокси-3-метилпентан-1,5-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (**138-1**, 61 мг, 0,13 ммоль) и 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 40 мг, 0,12 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный остаток поглощали в DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-158** (10 мг, 0,019 ммоль, выход 16%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 470,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,03 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,43-4,19 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 3H, плечо в сигнале H₂O), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 4H), 2,11-1,88 (m, 3H), 1,73-1,55 (m, 5H), 1,54-1,35 (m, 3H), 1,10-1,00 (m, 6H).

Пример 139. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-159)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 0,20 г, 0,53 ммоль) и (1R,4R)-4-метоксициклогексан-1-карбальдегида (**48-3**, 0,15 г, 1,1 ммоль) в TFE (10 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (0,17 г, 0,78 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **I-159** (22 мг, 0,050 ммоль, выход 10%) в виде бледно-зеленого твердого вещества. [M+H]⁺ = 470,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,19-2,87 (m, 3H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,79-1,62 (m, 5H), 1,42-1,28 (m, 3H), 1,05-0,72 (m, 4H).

Пример 140. (1S,4R)-4-(((1S,2S)-2-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)амино)метил)циклогексан-1-карбонитрил (I-160)



Стадия 1. Метил-4-карбамоилциклогексан-1-карбоксилат (140-2)

К охлажденному раствору (1*r*,4*r*)-4-(метоксикарбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (**140-1**, 5,00 г, 15,2 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -10°C последовательно добавляли TEA (7,2 мл, 38 ммоль) и этилхлорформиат (2,25 мл, 22,9 ммоль) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до -10°C , добавляли гидроксид аммония (25,0 мл, 91,2 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением **140-2** (4,80 г, 25,9 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,18 (br s, 1H), 6,68 (br s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 4H).

Стадия 2. Метил-4-цианоциклогексан-1-карбоксилат (140-3)

К раствору метил-4-карбамоилциклогексан-1-карбоксилата (**140-2**, 2,80 г, 11,4 ммоль) в пиридине (28,0 мл) добавляли одной порцией имидазол (0,790 г, 11,4 ммоль) и оксихлорид фосфора (2,80 мл) при 0°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали 2 М раствором хлористоводородной кислоты (водн.), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 30% EtOAc в гексанах с получением **140-3** (1,60 г, 9,58 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3,67 (s, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 4H).

Стадия 3. 4-(Гидроксиметил)циклогексан-1-карбонитрил (140-4)

К раствору метил-4-цианоциклогексан-1-карбоксилата (**140-3**, 1,00 г, 5,90 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли небольшими порциями NaBH_4 (0,540 г, 14,8 ммоль) при 0°C , обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали ее при к. т. в течение 6 ч. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50

мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 30% EtOAc в гексанах с получением **140-4** (0,520 г, 3,74 ммоль, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,49-3,47 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 3H), 1,39-1,36 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 2H).

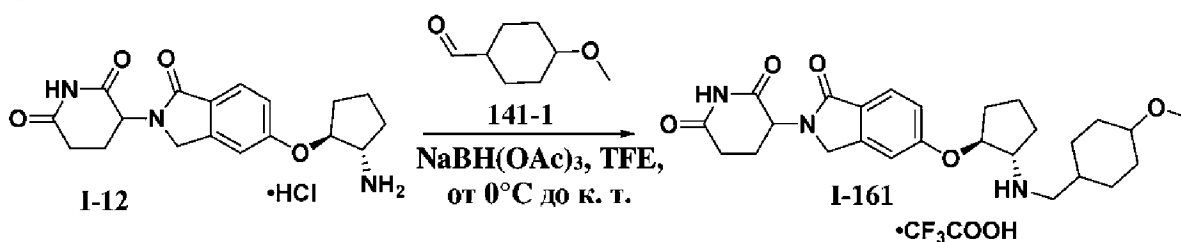
Стадия 4. 4-Формилциклогексан-1-карбонитрил (140-5)

К раствору 4-(гидроксиметил)циклогексан-1-карбонитрила (**140-4**, 0,400 г, 2,87 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли PCC (1,23 г, 5,74 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 40% EtOAc в гексанах с получением **140-5** (0,150 г, 1,09 ммоль, 38%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,64 (s, 1H), 2,51-2,33 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H).

Стадия 5. (1S,4r)-4-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)амино)метил)циклогексан-1-карбонитрил (I-160)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**I-12**, 0,250 г, 0,658 ммоль) и (1r,4r)-4-формилциклогексан-1-карбонитрила (**140-5**, 0,135 г, 0,987 ммоль) в DCE (10 мл) при 0°C добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,418 г, 1,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: KINETEX EVO C18, (21,2 мм × 150 мм), подвижная фаза: А: 0,01% раствор аммиака, В: ацетонитрил, расход: 18 мл/мин., время (мин.)/%В: 0/20, 2/30, 8/50) с получением **I-160** (0,020 г, 0,172 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,15$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 4H), 2,07-1,85 (m, 4H), 1,78-1,61 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 4H), 0,91-0,88 (m, 2H).

Пример 141. Соль TFA и 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-161)

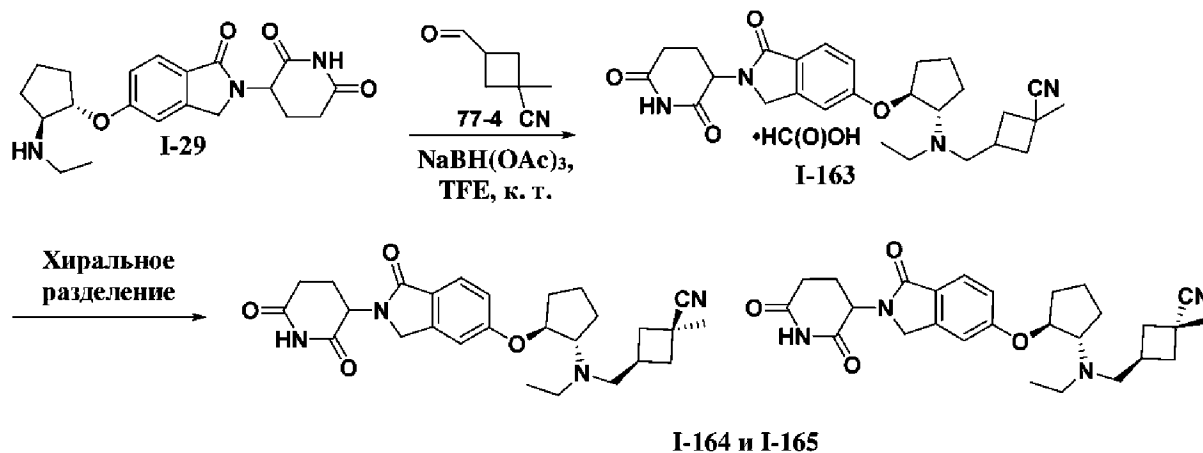


К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**I-12**, 0,200 г, 0,526 ммоль) и 4-метоксициклогексан-1-карбальдегида (**141-1**, 0,112 г, 0,782 ммоль) в TFE (10 мл) при 0°C добавляли NaBH(OAc)₃ (0,167 г, 0,782 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и полученный остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм × 21,0 мм), 5,0 мкм, подвижная фаза: 0,05% TFA в воде (A): MeCN (B); расход: 20 мл/мин.; время (мин.)/%B: 0/10, 2/20, 10/50) с получением соли TFA и **I-161** (0,013 мг, 0,027 ммоль, выход 5%) в виде бледно-зеленого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 470,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,99 (s, 1H), 8,79 (br s, 2H), 7,68 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,40-4,24 (m, 2H), 3,71-6,62 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 5H), 1,07-0,96 (m, 4H).

Во флакон для микроволновой обработки объемом 2-5 мл помещали 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,5 ммоль), оксетан-3,3-диилбис(этан-2,1-диил)-бис(4-метилбензолсульфонат) (**87-6**, 139 мг, 0,306 ммоль) и MeCN (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 120°C при микроволновом облучении и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~1 каплю муравьиной кислоты) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-162** (2,0 мг, 4,7 мкмоль, выход 1%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 454,5. ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 8,45 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 5,14 (ddd, *J*=13,3, 5,3, 2,1 Гц, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,64-4,44 (m, 6H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,43-3,06 (m, 3H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,53 (qd, *J*=12,9, 5,4 Гц, 1H), 2,40-2,22 (m, 4H), 2,21-2,03 (m, 3H), 1,92-1,72 (m, 5H).

Пример 143. Соль HС(О)ОН и 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила (**I-163**), и (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил, и (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-

карбонитрил (I-164 и I-165)

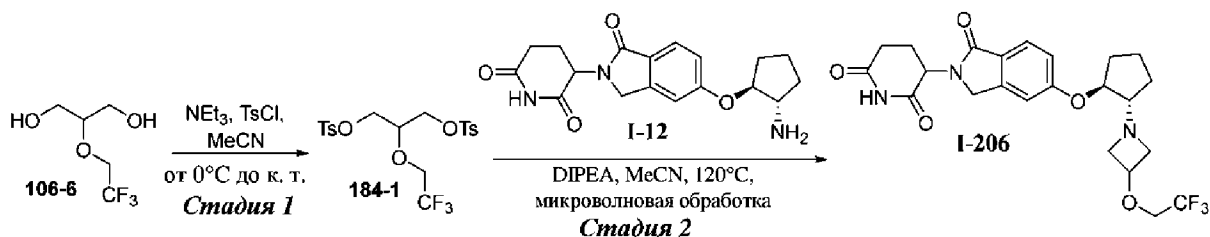


К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-29**, 91 мг, 0,25 ммоль) в TFE (1 мл) добавляли 3-формил-1-метилциклобутан-1-карбонитрил (**77-4**, 91 мг, 0,74 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (156 мг, 0,735 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 3-формил-1-метилциклобутан-1-карбонитрила (**77-4**, 120 мг) и триацетоксиборогидрида натрия (170 мг, 0,80 ммоль), пока не наблюдали полное исчезновение **I-29**. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-163** (38 мг, 0,078 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества в качестве смеси диастереоизомеров. MS $[M+H]^+ = 479,5$. Очищали соль $HC(O)OH$ и (3-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила (**I-163**, 34 мг) с применением хиральной SFC (колонок: Chiralpak IH 21 × 250 мм; расход: 80 г в минуту; соразтворитель: 30% *i*-PrOH с 10 mM NH_3) с последующей очисткой с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением двух диастереомерных продуктов **I-164** и **I-165**.

Пик 1: выделяли диастереомер **I-164** (7 мг, 0,014 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC: $R_t=2,25$ мин. MS $[M+H]^+ = 479,2$. 1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,02 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,11-6,93 (m, 2H), 5,25-5,05 (m, 1H), 4,49-4,27 (m, 2H), 3,66-3,32 (m, 1H), 3,22-2,73 (m, 5H), 2,72-2,40 (m, 2H), 2,41-1,93 (m, 7H), 1,96-1,63 (m, 5H), 1,62-1,33 (m, 3H), 1,28-0,94 (m, 3H). **Пик 2:** выделяли диастереомер **I-165** (3 мг, 6 мкмоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC: $R_t=2,65$ мин. MS $[M+H]^+ = 479,5$. 1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16-6,93 (m, 2H), 5,12 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,50-4,26 (m, 2H), 3,65-3,35 (m, 1H), 3,32-2,68 (m, 6H), 2,73-2,45 (m, 2H), 2,41-2,02 (m, 6H), 1,96-1,64 (m, 5H), 1,54-1,36 (m, 3H), 1,28-

0,97 (m, 3H). Относительную стереохимию заместителей при циклобутановом кольце не определяли и присваивали условно.

Пример 144. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-206)



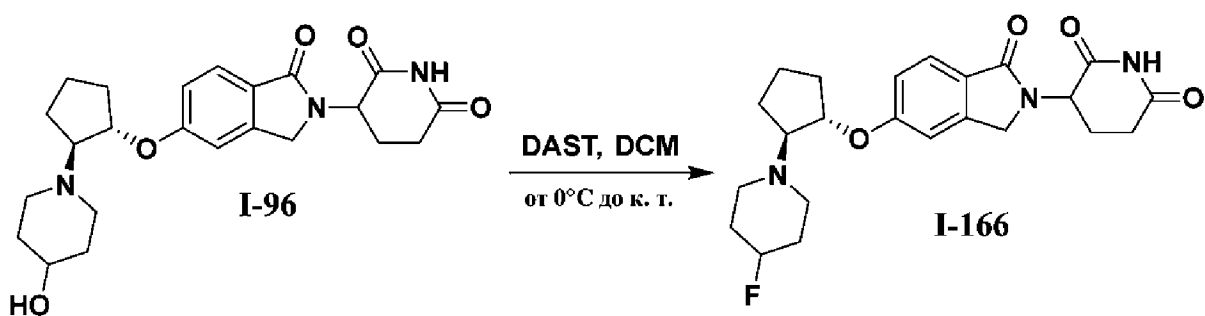
Стадия 1. 2-(2,2,2-Трифторэтокс)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (184-1)

К раствору **106-6** (0,7 г, 4,0 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли Et₃N (2,2 мл, 16,1 ммоль), DMAP (0,017 г, 0,1 ммоль) и TsCl (1,68 г, 8,8 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% EtOAc в гексанах с получением **184-1** (0,83 г, 1,7 ммоль, 43%) в виде бледно-желтой жидкости. MS [M+H+18]⁺ = 500,1. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,68 (d, *J*=8,1 Гц, 4H), 7,37 (d, *J*=8,1 Гц, 4H), 4,05 (d, *J*=5,1 Гц, 4H), 3,87-3,84 (m, 3H), 2,46 (s, 6H).

Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-206)

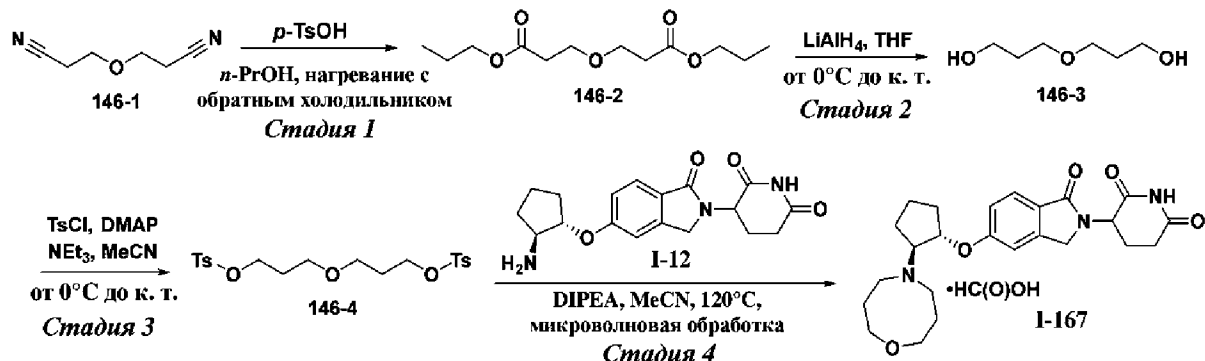
К раствору **I-12** (300 мг, 0,56 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли **184-1** (631 мг, 1,31 ммоль) и DIPEA (0,77 мл, 4,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 9 ч. при микроволновом облучении. После полного расходования исходного материала реакционную смесь разбавляли нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM с получением соединения **I-206** (33 мг, 0,06 ммоль, выход 8%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 482,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 1H).

Пример 145. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-166)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-96**, 20 мг, 0,047 ммоль) в DCM (2 мл), и охлажденному до 0°C, добавляли раствор DAST (17 мг, 0,11 ммоль) в DCM (0,2 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и затем нагревали до к. т. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-166** (2,0 мг, 4,7 мкмоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,06 (dd, $J=13,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,76-4,67 (m, 2H), 4,39 (dd, $J=17,1, 9,8$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=17,1, 8,5$ Гц, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,01-1,74 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 5H), 1,55-1,41 (m, 1H).

Пример 146. Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-167**)**



Стадия 1. Дипропил-3,3'-оксидипропаноат (146-2)

К суспензии п-толуолсульфоновой кислоты (61,3 г, 322 ммоль) в н-пропанол (100 мл) добавляли 2-цианоэтиловый простой эфир (**146-1**, 10,0 г, 9,62 ммоль) и полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Затем

реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали до примерно 50 мл и обрабатывали водой и гептанами. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептанах с получением **146-2** (11,6 г, 47,1 ммоль, выход 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,07 (t, $J=6,7$ Гц, 4H), 3,75 (t, $J=6,5$ Гц, 4H), 2,59 (t, $J=6,5$ Гц, 4H), 1,66 (quint, $J=7,0$ Гц, 4H), 0,96 (t, $J=7,4$ Гц, 6H).

Стадия 2. **3,3'-Окси-бис(пропан-1-ол) (146-3)**

К раствору дипропил-3,3'-оксидипропаноата (**146-2**, 500 мг, 2,03 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли алюмогидрид лития (1 М в THF) (3,05 мл, 3,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C и затем при к. т. После полного расходования исходного материала реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно гасили с помощью 10% H_2SO_4 (водн.) (0,5 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Органическую фазу выделяли и затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **146-3** (269 мг, 2,00 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,74-3,59 (m, 4H), 3,58-3,49 (m, 4H), 1,84-1,66 (m, 4H).

Стадия 3. **Окси-бис(пропан-3,1-диил)-бис(4-метилбензолсульфонат) (146-4)**

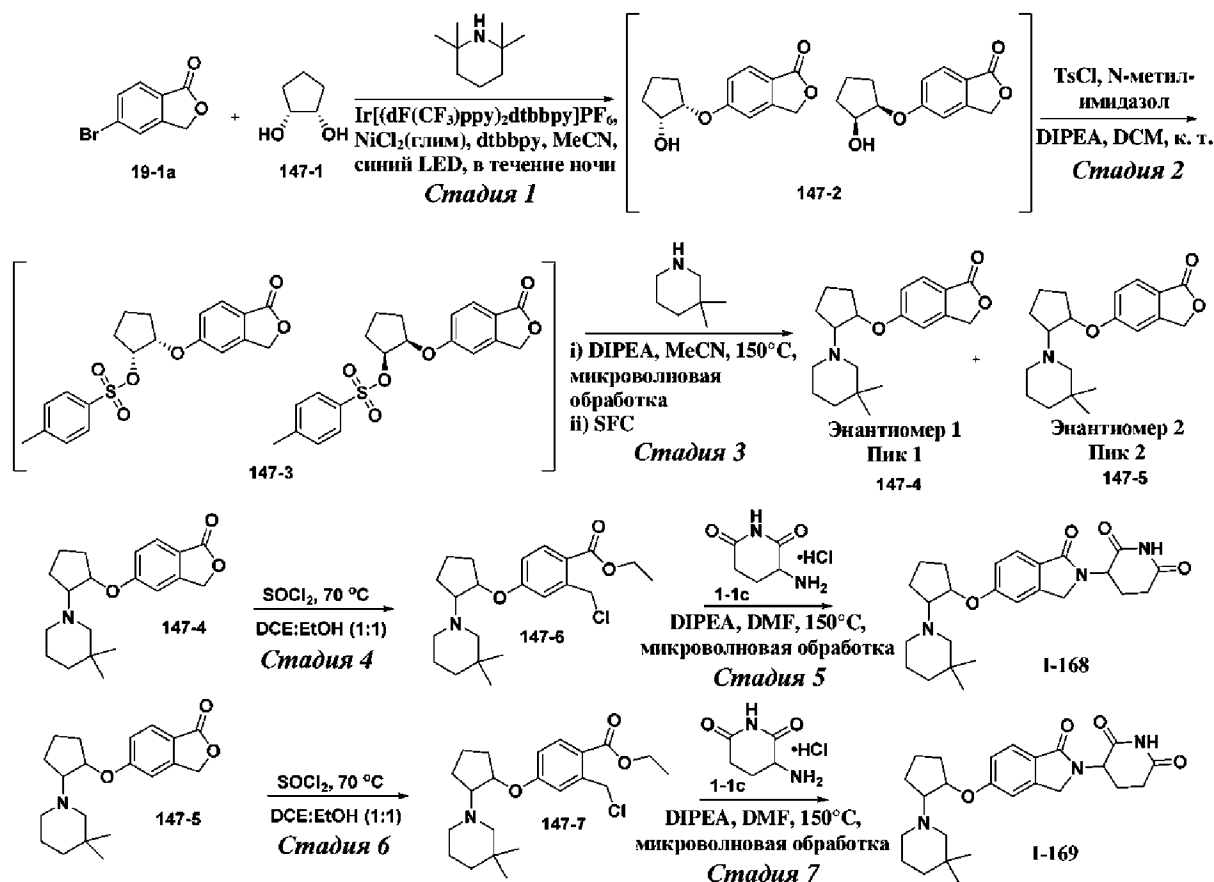
К раствору 3,3'-окси-бис(пропан-1-ол) (**146-3**, 269 мг, 2,01 ммоль), DMAP (8,08 мг, 0,066 ммоль) и TEA (1,1 мл, 8,0 ммоль) в MeCN (8 мл), и охлажденному до 0°C, добавляли TsCl (841 мг, 4,41 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растирали с диэтиловым эфиром и фильтрат собирали и концентрировали до сухого состояния. Полученный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 80% EtOAc в гептане с получением **146-4** (670 мг, 1,51 ммоль, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,84-7,73 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 4H), 4,07 (t, $J=6,2$ Гц, 4H), 3,35 (t, $J=6,0$ Гц, 4H), 2,45 (s, 6H), 1,82 (quint, $J=6,1$ Гц, 4H).

Стадия 4. **Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-167)**

К раствору окси-бис(пропан-3,1-диил)-бис(4-метилбензолсульфоната) (**146-4**, 193 мг, 0,437 ммоль) и 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль) в MeCN (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,25 мл, 1,5 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и полученный остаток поглощали в DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.). Органические фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 60% EtOAc:EtOH (об./об.

= 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃), полученный продукт поглощали в DCM и промывали нас. раствором NaHCO₃ (водн.) и фазы разделяли с помощью фазового сепаратора. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве EtOAc, охлаждали до 0°C и медленно добавляли диэтиловый эфир. Растворитель декантировали и твердый материал высушивали в вакууме. Твердое вещество дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 10 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 25-50% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~3 капли муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-167** (6,0 мг, 0,012 ммоль, выход 4%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 442,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,43-4,19 (m, 2H), 3,63 (t, *J*=5,3 Гц, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,68 (t, *J*=6,0 Гц, 4H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 7H), 1,55-1,44 (m, 1H).

Пример 147. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-Диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и **3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-168 и I-169)**



Стадия 1. Смесь 5-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она и 5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (147-2)

К смеси 5-бромизобензофуран-1(3H)-она (**19-1a**, 1,00 г, 4,69 ммоль), dtbbpy (63 мг, 0,24 ммоль), NiCl₂ (глим) (52 мг, 0,24 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (53 мг, 47 мкмоль) в колбе добавляли MeCN (15,7 мл), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Добавляли *цис*-1,2-пентандиол (**147-1**, 0,47 мл, 5,6 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,83 мл, 4,9 ммоль), а также из колбы снова откачивали воздух и ее дважды заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали в условиях освещения голубой LED-лампой в течение 16 ч., фильтровали и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептанах с получением **147-2** (787 мг, 3,36 ммоль, выход 72%, смесь изомеров) в виде желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 235,2. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,09 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,66 (dt, *J*=6,3, 4,6 Гц, 1H), 4,32 (td, *J*=5,7, 4,3 Гц, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 4H), 1,74-1,61 (m, 1H).

Стадия 2. Смесь **(1S,2R)-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната** и **(1R,2S)-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (147-3)**

К смеси 5-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она и 5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (**147-2**, 0,100 г, 0,427 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TsCl (179 мг, 0,939 ммоль) и DIPEA (0,30 мл, 1,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем добавляли 1-метилимидазол (34 мкл, 0,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (×3). Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептанах с получением **147-3** (787 мг, 3,36 ммоль, выход 92%) в виде оранжевого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 389,3. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,74-7,61 (m, 3H), 7,15 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,85 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,91 (td, *J*=6,1, 4,2 Гц, 1H), 4,63 (dt, *J*=5,9, 4,5 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15-1,87 (m, 5H), 1,70-1,58 (m, 1H).

Стадия 3. **5-(((1S,2S)-2-(3,3-Диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он** и **5-(((1R,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (147-4 и 147-5)**

Во флакон для микроволновой обработки, содержащий MeCN (0,3 мл), добавляли смесь **(1S,2R)-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната** и **(1R,2S)-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (147-3**, 0,100 г, 0,257 ммоль) и 3,3-диметилпиперидин (0,04 мл, 0,3 ммоль), а также из флакона откачивали воздух и три раза его заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 3 ч. при микроволновом облучении, затем гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (×3).

Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептанах с получением **147-4** (53,0 мг, 0,161 ммоль, выход 63%) в виде желтого масла и смеси изомерных продуктов. MS $[M+H]^+ = 330,3$. Смесь изомеров разделяли с помощью хиральной SFC [колонка Chiralpak AD-H 2,1 × 25,0 см; CO₂ с сорастворителями MeOH и 5% воды с 0,25% изопропиламина; изократический способ с 20% сорастворителя, 80 г/мин., при 100 бар и при 25°C] с получением двух энантиомеров транс-изомерных продуктов. **Пик 1**: энантиомер 1 2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (**147-4**, 15,0 мг, 0,045 ммоль, выход 18%) в виде желтого масла. Хиральная SFC, Rt 2,61 мин. **Пик 2**: энантиомер 2 2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (**147-5**, 18,0 мг, 0,054 ммоль, выход 21%) в виде желтого масла. Хиральная SFC, Rt 3,00 мин. Абсолютную стереохимию не определяли.

Стадия 4. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)бензоата (147-6)

К раствору отдельного энантиомера 2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (**пик 1**, **147-4**, 15 мг, 0,045 ммоль) в дихлорэтано (1 мл) и EtOH (1 мл), перемешиваемому при 70°C, добавляли по каплям тионилхлорид (0,04 мл, 0,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния с получением **147-6** в виде неочищенного коричневого масла. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 394,2$.

Стадия 5. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-168)

В колбу, содержащую 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1c**, 15 мг, 0,090 ммоль) в DMF (0,75 мл), добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,2 ммоль), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут, добавляли **147-6** (18 мг, 0,045 ммоль), растворенный в DMF (1,1 мл), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и затем перемешивали при 150°C в течение 6 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка для способа: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 45-70% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~3 капли муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый

продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-168 (энантиомер 1, 2,1 мг, 4,2 мкмоль, выход 9%)** в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 440,3$. 1H ЯМР (400 МГц, MeCN- d_3) δ 8,83 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,78 (ddd, $J=7,1, 4,2, 2,0$ Гц, 1H), 4,34 (qd, $J=16,7, 4,4$ Гц, 2H), 3,01 (td, $J=8,1, 7,6, 4,0$ Гц, 1H), 2,84 (ddd, $J=17,7, 13,3, 5,3$ Гц, 2H), 2,74 (ddd, $J=17,7, 4,8, 2,5$ Гц, 1H), 2,56-2,36 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,31-1,24 (m, 2H), 0,96 (d, $J=8,1$ Гц, 6H).

Стадия 6. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)бензоата (147-7)

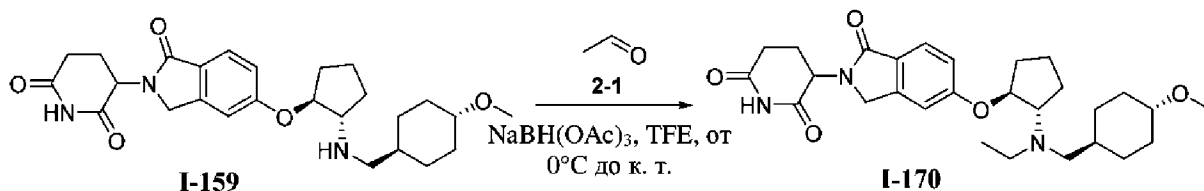
К раствору отдельного энантиомера 2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (**пик 2, 147-5, 18 мг, 0,054 ммоль**) в дихлорэтано (1 мл) и EtOH (1 мл), перемешиваемому при 70°C, добавляли по каплям тионилхлорид (0,05 мл, 0,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$) и объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния с получением **147-7** в виде неочищенного коричневого масла. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 394,4$.

Стадия 7. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-169)

В колбу, содержащую 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1c, 18 мг, 0,11 ммоль**) в DMF (0,75 мл), добавляли DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут, затем добавляли **147-7** (18 мг, 0,054 ммоль), растворенный в DMF (1,1 мл), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, затем перемешивали при 150°C в течение 6 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка для способа: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 $\times$ 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 45-70% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали ~3 капли муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-169 (энантиомер 2, 1,5 мг, 2,9 мкмоль, выход 5%)** в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 440,5$. 1H ЯМР (400 МГц, MeCN- d_3) δ 8,82 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,34 (qd, $J=16,7, 4,5$ Гц, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,84 (ddd, $J=17,7, 13,3, 5,4$ Гц, 1H), 2,74 (ddd, $J=17,7, 4,8, 2,5$ Гц, 1H), 2,49-2,36 (m, 3H), 2,24-2,10 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,29-1,19 (m,

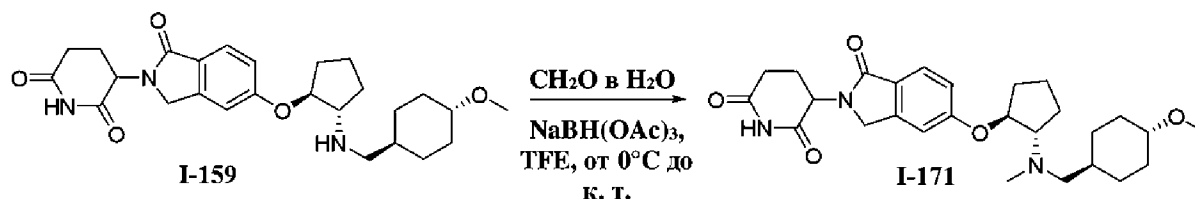
2H), 0,95 (d, $J=8,7$ Гц, 6H).

Пример 148. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил-(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-170**)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-159**, 0,10 г, 0,21 ммоль) и ацетальдегида (**2-1**, 0,020 г, 0,43 ммоль) в TFE (3 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,067 г, 0,32 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **I-170** (0,023 мг, 0,046 ммоль, выход 23%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,40-2,21 (m, 2H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,99 (m, 3H), 2,67-2,35 (m, 4H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,75-1,25 (m, 7H), 1,05-0,92 (m, 4H), 0,85-0,65 (m, 2H).

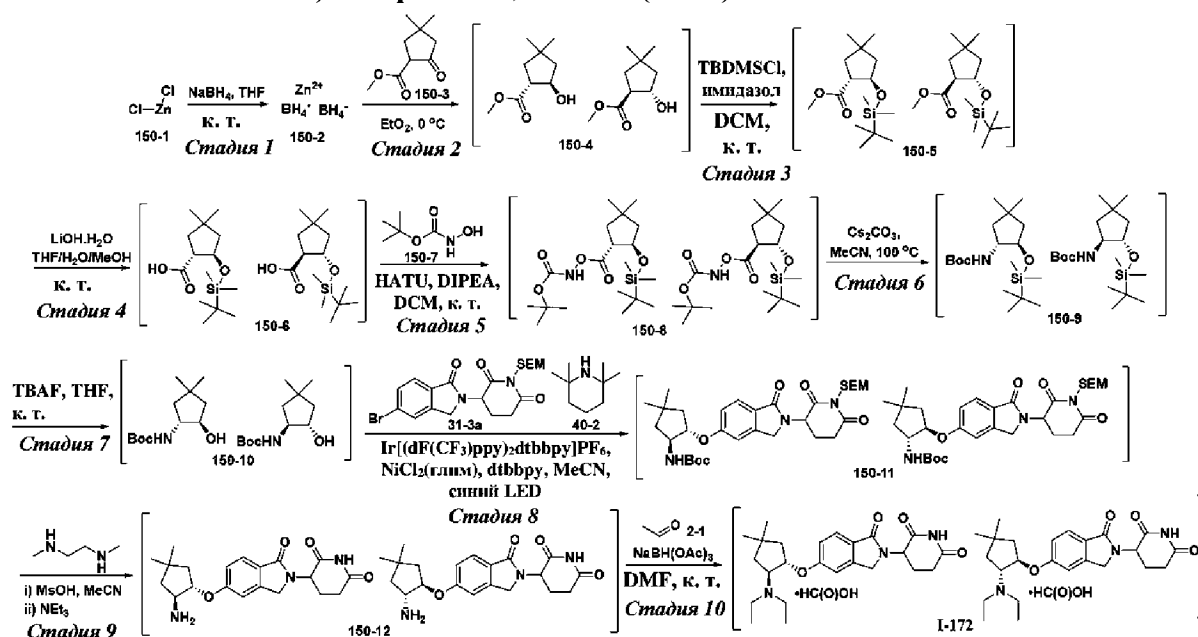
Пример 149. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-171**)



К раствору соединения 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-159**, 0,10 г, 0,21 ммоль) и формальдегида (37% в воде) (0,04 мл, 0,4 ммоль) в TFE (4 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,067 г, 0,32 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью

хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 4% MeOH в DCM с получением **I-171** (0,040 мг, 0,082 ммоль, выход 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 484,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,0-2,67 (m, 3H), 2,67-2,33 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 5H), 2,07-1,96 (m, 4H), 1,83-1,36 (m, 6H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 2H).

Пример 150. Смесь 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и соли HС(О)ОН и 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-172)



Стадия 1. Тетрагидроборат цинка(II) (150-2)

В круглодонную колбу объемом 100 мл с магнитным якорем добавляли хлорид цинка (**150-1**, 3,04 г, 22,3 ммоль) и борогидрид натрия (1,95 г, 51,4 ммоль) и колбу продували газообразным азотом. Затем добавляли THF (50 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали с получением **150-2** в виде бесцветного раствора (~0,4 М), который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. Смесь метил-(1R,2R)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата и метил-(1S,2S)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата (150-4)

К метил-4,4-диметил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилату (**150-3**, 420 мг, 2,47 ммоль), растворенному в Et₂O (8 мл) и охлажденному до 0°C, добавляли тетрагидроборат цинка(II) (**150-2**, 7,5 мл, 3,0 ммоль, 0,4 М в THF) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления по каплям насыщенного водного раствора ацетата аммония (10 мл) и затем перемешивали в течение 15 минут. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фазы

пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 40% EtOAc в гептане с получением **150-4** (284 мг, 1,65 ммоль, выход 67%) в виде смеси транс-изомеров. MS $[M+H]^+ = 173,3$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,45 (qd, $J=7,9$, 0,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,83 (ddd, $J=10,5$, 8,9, 7,9 Гц, 1H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Стадия 3. Смесь метил-(1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата и метил-(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата (150-5)

К смеси метил-(1R,2R)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата и метил-(1S,2S)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата (**150-4**, 284 мг, 1,65 ммоль) и имидазолу (289 мг, 4,25 ммоль), растворенному в DCM (6 мл), добавляли TBDMSCl (295 мг, 1,96 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (15 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **150-5** (522 мг, 1,73 ммоль), который переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 287,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 4,52-4,38 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (ddd, $J=10,0$, 8,7, 6,9 Гц, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,59 (dd, $J=12,9$, 10,1 Гц, 1H), 1,45 (ddd, $J=12,9$, 6,7, 1,0 Гц, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (d, $J=3,5$ Гц, 6H).

Стадия 4. Смесь (1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоновой кислоты и (1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоновой кислоты (150-6)

Смесь метил-(1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата и метил-(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоксилата (**150-5**, 522 мг, 1,82 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (777 мг, 18,5 ммоль) растворяли в THF (3 мл), MeOH (3 мл) и воде (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли водой (60 мл) и подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl (водн.) до pH~5. Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **150-6** (465 мг, 1,62 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 273,4$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 4,43 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,66 (ddd, $J=9,7$, 8,9, 6,5 Гц, 1H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,49 (dd, $J=12,8$, 9,7 Гц, 1H), 1,37 (ddd, $J=12,7$, 6,5, 1,0 Гц, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (d, $J=2,0$ Гц, 6H).

Стадия 5. Смесь трет-бутил-(((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбонил)окси)карбамата и трет-бутил-(((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбонил)окси)карбамата (150-8)

К смеси (1R,2R)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоновой кислоты и (1S,2S)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбоновой кислоты (**150-6**, 465 мг, 1,71 ммоль), N-Вос-гидроксиламину (**150-7**, 258 мг, 1,94 ммоль) и HATU (692 мг, 1,82 ммоль), растворенным в DCM (8 мл), добавляли DIPEA (0,75 мл, 4,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и соевым раствором (20 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением **150-8** (347 мг, 0,851 ммоль, выход 50%) в виде бесцветного масла. MS $[M+H]^+ = 386,5$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,84 (s, 1H), 4,55 (dt, $J=7,3$, 6,4 Гц, 1H), 2,97 (ddd, $J=9,8$, 9,0, 6,6 Гц, 1H), 1,91 (ddd, $J=13,0$, 9,0, 1,1 Гц, 1H), 1,82 (dd, $J=12,9$, 7,3 Гц, 1H), 1,66 (dd, $J=13,0$, 9,8 Гц, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (d, $J=2,1$ Гц, 6H).

Стадия 6. Смесь трет-бутил-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата и трет-бутил-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата (150-9)

Смесь трет-бутил-(((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбонил)окси)карбамата и трет-бутил-(((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентан-1-карбонил)окси)карбамата (**150-8**, 347 мг, 0,896 ммоль) и карбонат цезия (336 мг, 1,03 ммоль) в MeCN (7 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением **150-9** (108 мг, 0,315 ммоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 344,4$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 4,45 (s, 1H), 3,85-3,68 (m, 1H), 1,89 (dd, $J=13,1$, 7,8 Гц, 1H), 1,75 (dd, $J=13,1$, 7,2 Гц, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (d, $J=4,9$ Гц, 6H).

Стадия 7. Смесь трет-бутил-((1R,2R)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентил)карбамата и трет-бутил-((1S,2S)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентил)карбамата (150-10)

К смеси трет-бутил-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата и трет-бутил-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата (**150-9**, 30,9 мг, 0,128 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (1 M в THF) (0,350 мл, 0,350 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc в гептане с

получением **150-10** (30,9 мг, 0,128 ммоль, выход 52%). MS $[M+H-t-Bu]^+ = 174$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,67 (s, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 1,91 (ddd, $J=11,6, 8,1, 3,5$ Гц, 2H), 1,53 (dd, $J=13,4, 7,4$ Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

Стадия 8. Смесь трет-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата и трет-бутил-((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата (150-11)

К смеси трет-бутил-((1R,2R)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентил)карбамата и трет-бутил-((1S,2S)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентил)карбамата (**150-10**, 30,0 мг, 0,131 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диону (**31-3a**, 62,0 мг, 0,137 ммоль), $NiCl_2$ (глим) (1,4 мг, 6,5 мкмоль), dtbbpy (1,8 мг, 6,5 мкмоль) и $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (1,5 мг, 1,3 мкмоль), которые продували азотом, добавляли MeCN (1 мл) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 0,024 мл, 0,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали в условиях освещения голубыми LED-лампами при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite®, прополаскивая с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **150-11** (29,1 мг, 0,034 ммоль, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. MS $[M+H_2O]^+ = 619,5$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,71 (dd, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 5,25-5,05 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,69-3,50 (m, 2H), 3,06-2,77 (m, 2H), 2,31 (dd, $J=13,7, 4,7$ Гц, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,66 (dd, $J=13,9, 4,2$ Гц, 1H), 1,48-1,44 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (d, $J=7,9$ Гц, 6H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 9. Смесь 3-(5-(((1S,2S)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-(((1R,2R)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (150-12)

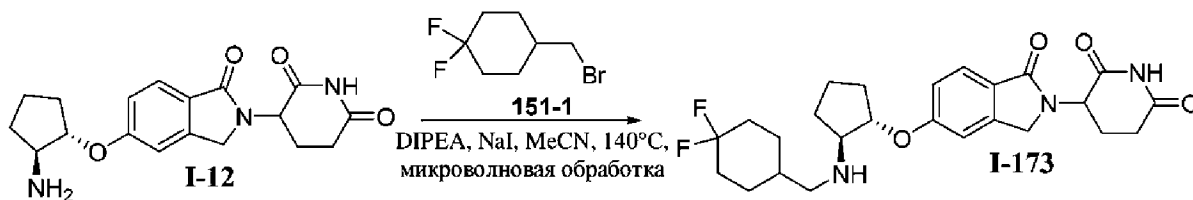
К смеси трет-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата и трет-бутил-((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4,4-диметилциклопентил)карбамата (**150-11**, 29 мг, 0,048 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (0,013 мл, 0,20 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в потоке азота добавляли ТЕА (0,067 мл, 0,48 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 30 минут. Далее добавляли N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (6 мкл, 0,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до примерно половины объема и добавляли смесь 1:1 насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды (30 мл). Водную смесь экстрагировали смесью

DCM/изопропанол 4:1 (3 × 30 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **150-12** в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 372,4$.

Стадия *10.* *Смесь* **3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и соли HС(О)ОН и 3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-172)**

К смеси 3-(5-(((1S,2S)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-(((1R,2R)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**150-12**, 18 мг, 0,048 ммоль) и ацетальдегиду (**2-1**, 8 мкл, 0,15 ммоль), растворенному в DMF (0,5 мл), добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (56 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (45 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 80% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-172** (6,0 мг, 0,012 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 428,4$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 2H), 3,48 (dt, $J=11,8, 6,3$ Гц, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 3H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,98 (dd, $J=14,3, 7,5$ Гц, 2H), 1,72 (dd, $J=12,3, 7,2$ Гц, 1H), 1,55-1,35 (m, 2H), 1,06 (d, $J=4,6$ Гц, 6H), 0,94 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

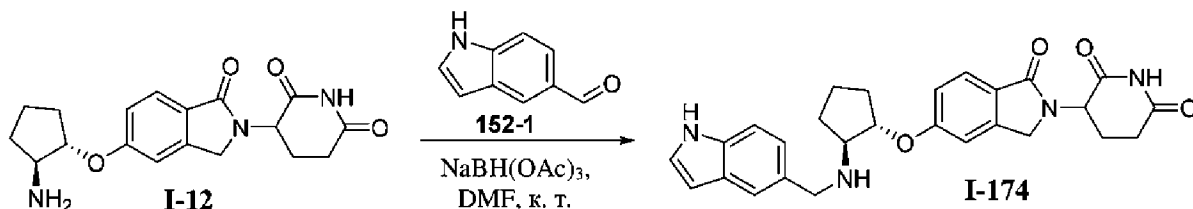
Пример **151.** **3-(5-(((1S,2S)-2-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-173)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли 4-(бромметил)-1,1-дифторциклогексан (**151-1**, 68 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (153 мкл, 0,874 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 45 минут при микроволновом облучении. Добавляли NaI (48 мг, 0,32 ммоль) и перемешивание

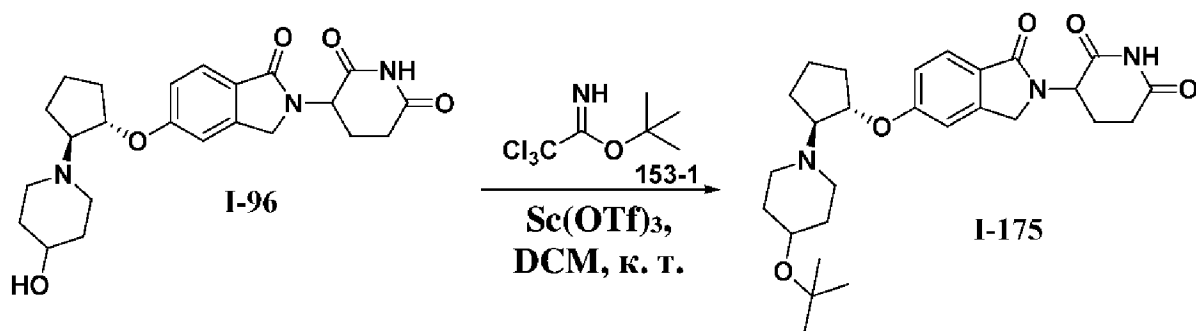
продолжали при 140°C в течение 2 ч. и 45 минут при микроволновом облучении. Затем реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (×2). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-173** (20 мг, 0,040 ммоль, выход 14%) в виде твердого вещества кремового цвета. MS [M+H]⁺ = 476,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,11-4,97 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 1H), 4,44-4,19 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,90 (ddd, *J*=18,3, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,59 (d, *J*=17,6 Гц, 1H), 2,47-2,28 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,04-1,87 (d, *J*=13,0 Гц, 4H), 1,86-1,58 (m, 8H), 1,56-1,38 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 2H).

Пример 152. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1H-Индол-5-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-174**)



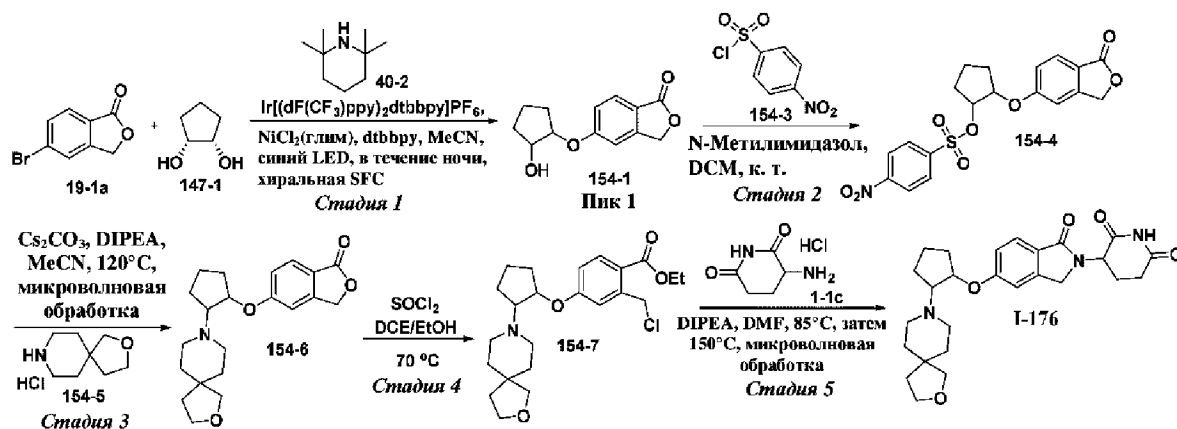
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере азота добавляли 1H-индол-5-карбальдегид (**152-1**, 46,5 мг, 0,320 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (185 мг, 0,874 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (×3). Объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) и затем дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-174** (12 мг, 0,023 ммоль, выход 8%) в виде твердого вещества кремового цвета. MS [M+H]⁺ = 473,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,95 (s, 2H), 7,56 (dd, *J*=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,99 (dd, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,36-4,09 (m, 2H), 3,95-3,68 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J*=18,1, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,60 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,39 (td, *J*=13,1, 4,5 Гц, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,84-1,60 (m, 3H), 1,53 (d, *J*=9,3 Гц, 1H).

Пример 153. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(*трет*-Бутоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-175**)



Добавляли *трет*-бутил-2,2,2-трихлорацетимидат (**153-1**, 5,0 мкл, 0,028 ммоль) к суспензии 3-(5-(((1*S*,2*S*)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-96**, 10 мг, 0,023 ммоль) и трифлата скандия (1,2 мг, 2,3 мкмоль) в сухом DCM (0,25 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество трифлата скандия (1,2 мг, 2,3 мкмоль) и *трет*-бутил-2,2,2-трихлорацетимидата (5 мкл, 0,03 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение нескольких дней. Затем реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-175** (3,0 мг, 5,3 мкмоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 484,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,07 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 5,18-5,07 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,25-2,74 (m, 6H), 2,60-2,24 (m, 3H), 2,24-2,01 (m, 3H), 1,94-1,66 (m, 6H), 1,56 (s, 2H), 1,16 (s, 9H).

Пример 154. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-176)



Стадия 1. Отдельный энантиомер 5-((2-гидроксициклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (154-1)

В колбу помещали 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (**19-1a**, 2,50 г, 11,7 ммоль), dtbbpy (157 мг, 0,587 ммоль), NiCl_2 (глим) (129 мг, 0,587 ммоль), и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (131

мг, 0,117 ммоль), и MeCN (35 мл), а затем из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Добавляли *цис*-1,2-пентандиол (**147-1**, 1,17 мл, 14,1 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 2,1 мл, 12 ммоль), а также из колбы снова откачивали воздух и еще два раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали в условиях освещения голубыми LED-лампами при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением необходимого продукта (1,96 г, 8,37 ммоль, выход 71%) в виде желтого твердого вещества, представляющего собой смесь *цис*-изомеров. MS $[M+H]^+ = 235,3$. Смесь изомеров разделяли с помощью хиральной SFC [колонка: Chiralpak AD-H 2,1 × 25,0 см; CO₂ с соразтворителем: 20% MeOH: расход 80 г/мин. при 125 бар при 25°C] с получением двух *цис*-изомеров. **Пик 1: 154-1** (1,01 г, 4,32 ммоль, выход 37%) в виде бледно-желтого масла. Хиральная SFC, Rt=1,71 мин. **Пик 2: 154-2** (1,03 г, 4,38 ммоль, выход 37%) в виде бледно-желтого масла. Хиральная SFC, Rt=1,87 мин. Абсолютную стереохимию не определяли.

Стадия 2. Отдельный энантиомер 2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил-4-нитробензолсульфоната (154-4)

К раствору **154-1** (**пик 1**, 0,500 г, 2,13 ммоль) в DCM (14,2 мл) добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (**154-3**, 1,42 г, 6,40 ммоль) и 1-метилимидазол (0,34 мл, 4,27 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество 4-нитробензолсульфонилхлорида (378 мг, 1,71 ммоль) и 1-метилимидазола (0,17 мл, 2,1 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Остаток на Celite® очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане и дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **154-4** (738 мг, 1,76 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 420,2$.

Стадия 3. Отдельный энантиомер 5-((2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (154-6)

Суспензию 2-окса-8-азаспиро[4.5]декана гидрохлорида (**154-5**, 83,0 мг, 0,465 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,186 г, 0,572 ммоль) в MeCN (1,4 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 минут. Затем суспензию добавляли к **154-4** (0,150 г, 0,358 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,094 мл, 0,54 ммоль). Полученную смесь продували азотом при обработке ультразвуком в течение 20 минут и затем перемешивали при 120°C в течение 3 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане и затем в градиенте от 0 до 20% MeOH в DCM с получением **154-6** (81,5 мг, 0,228 ммоль, выход 64%)

в виде твердого вещества кремового цвета. MS $[M+H]^+ = 358,2$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,91-4,74 (m, 1H), 3,83 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 10H).

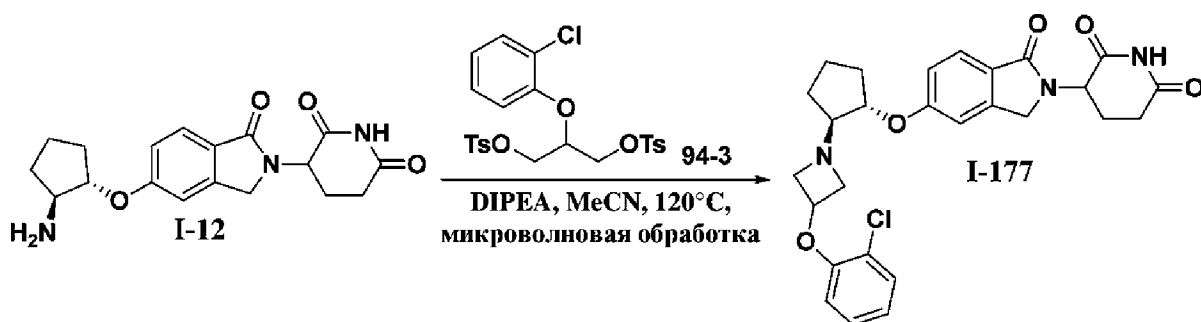
Стадия 4. Отдельный энантиомер этил-4-((2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-2-(хлорметил)бензоата (154-7)

К перемешиваемой суспензии **154-6** (81,5 мг, 0,228 ммоль) в дихлорэтано (1,1 мл) и EtOH (1,1 мл) при 70°C добавляли по каплям тионилхлорид (0,20 мл, 2,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$), объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния с получением **154-7** в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 422,4$.

Стадия 5. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-176)

В колбу, содержащую 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1c**, 75,0 мг, 0,456 ммоль) в DMF (0,9 мл), добавляли DIPEA (0,2 мл, 1 ммоль), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут, добавляли **154-7** (96 мг, 0,23 ммоль), растворенный в DMF (1,37 мл), а также из колбы снова откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и затем при 150°C в течение 5 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt_3) в гептане с получением **I-176** (61,7 мг, 0,128 ммоль, выход 56%) в виде твердого вещества кремового цвета. MS $[M+H]^+ = 468,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (dt, $J=8,7, 1,9$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,77-4,63 (m, 1H), 4,38 (dd, $J=17,2, 9,6$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,2, 7,9$ Гц, 1H), 3,69 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,44 (dd, $J=11,6, 5,1$ Гц, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 4H), 2,06-1,90 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,51-1,45 (m, 4H). Абсолютную стереохимию не определяли.

Пример 155. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-Хлорфенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-177)



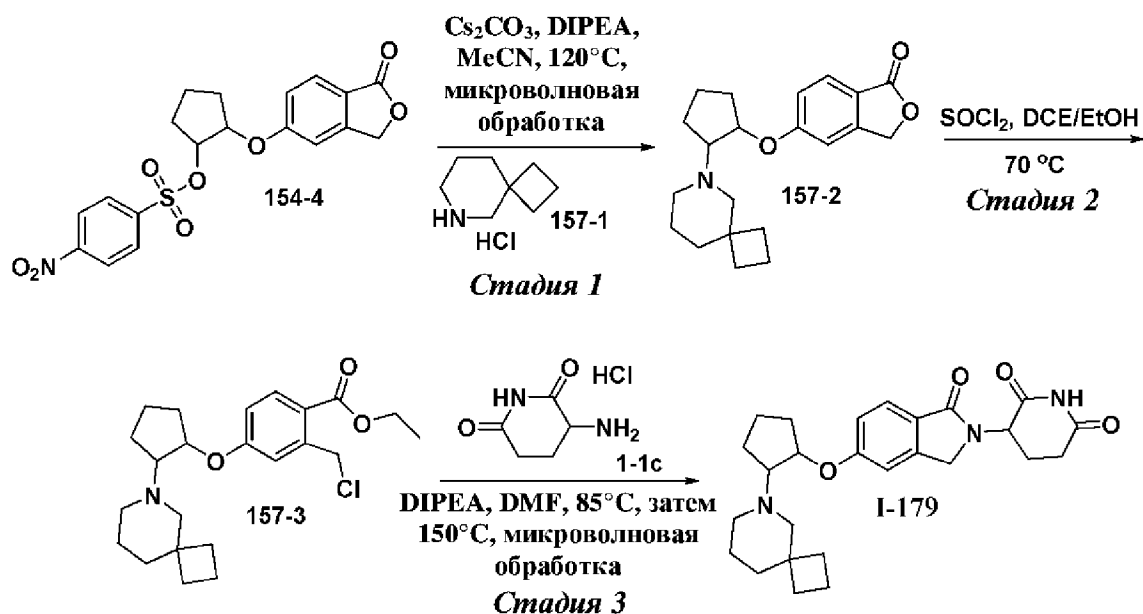
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 50,0 мг, 0,146 ммоль) и 2-(2-хлорфенокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (**94-3**, 74,4 мг, 0,146 ммоль) в MeCN (0,75 мл) добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,57 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 8 ч. и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-177** (34,0 мг, 0,063 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 510,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,14 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,89-6,82 (m, 2H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,77 (quint, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 5,7 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 4,9 Гц, 1H), 3,73 (q, *J*=7,9, 7,4 Гц, 2H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,50-1,36 (m, 1H).

Пример 156. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-Метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-178**)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 33 мг, 0,099 ммоль) и 2-(2-метоксифенокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (**95-3**, 50 мг, 0,099 ммоль) в MeCN (0,75 мл) добавляли DIPEA (0,052 мл, 0,30 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-178** (16 мг, 0,028 ммоль, выход 29%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 506,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,73 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,39 (dd, *J*=17,2, 5,4 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J*=17,3, 5,3 Гц, 1H), 3,74 (m, 5H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J*=18,4, 13,4, 5,4 Гц, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 1H).

Пример 157. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-179**)**



Стадия 1. Отдельный энантиомер 5-((2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (157-2)

К суспензии **154-4** (пример 154, стадия 2, 0,150 г, 0,358 ммоль) в MeCN (1,2 мл) последовательно добавляли 6-азаспиро[3.5]нонан (**157-1**, 54,0 мг, 0,429 ммоль) и DIPEA (0,094 мл, 0,54 ммоль) и полученную смесь продували азотом при обработке ультразвуком в течение 20 минут, а затем перемешивали при 120°C в течение 3 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **157-2** (83,0 мг, 0,243 ммоль, выход 68%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 341,9$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,84-7,76 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,84-4,60 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,55-2,21 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,91-1,59 (m, 10H), 1,56-1,43 (m, 4H).

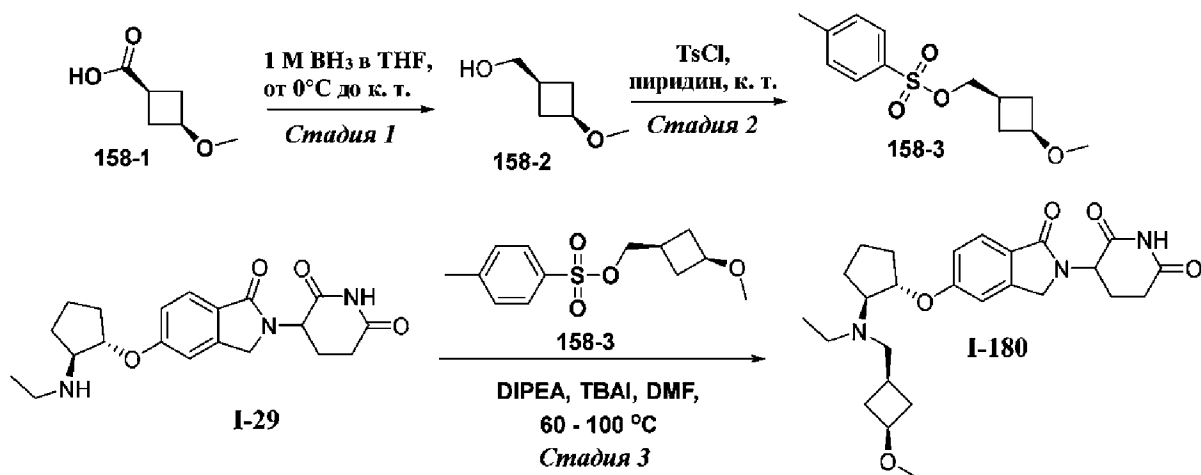
Стадия 2. Отдельный энантиомер этил-4-((2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-2-(хлорметил)бензоата (157-3)

Суспензию **157-2** (83,0 мг, 0,243 ммоль) в дихлорэтано (1,2 мл) и этаноле (1,2 мл) перемешивали при 70°C и затем добавляли по каплям тионилхлорид (0,21 мл, 2,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи и затем охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния с получением **157-3** в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 406,3$.

Стадия 3. Отдельный энантиомер цис-изомера 3-(5-((2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1-179)

В колбу, содержащую раствор 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1с**, 80,0 мг, 0,486 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли DIPEA (0,2 мл, 1 ммоль), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут и затем добавляли **157-3** (99,0 мг, 0,243 ммоль), растворенный в DMF (1,5 мл), а также из колбы снова откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и затем перемешивали при 150°C в течение 4 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в гептане (с 0,1% NEt₃) с получением неочищенного материала. Материал дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане с получением **I-179** (21,8 мг, 0,045 ммоль, выход 19%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 452,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,07 (dt, *J*=8,5, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 1,9 Гц, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,1, 9,1 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 6,7 Гц, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,23 (m, 5H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 7H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 4H). Абсолютную стереохимию не определяли.

Пример 158. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил-(((1s,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-180)



Стадия 1. ((1S,3S)-3-Метоксициклобутил)метанол (158-2)

К раствору *цис*-3-метоксициклобутан-1-карбоновой кислоты (**158-1**, 1,0 г, 7,7 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор BH₃ в THF (17 мл, 17 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание полученной смеси до к. т. и затем ее перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно гасили путем добавления по каплям MeOH и затем перемешивали в течение 20 мин. Затем смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растворяли в MeOH (50 мл), перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и затем концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **158-2** (910 мг, 7,8 ммоль). Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO- d_6) δ 4,45 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,76-3,56 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 1H), 1,51 (tdd, $J=9,2, 7,7, 2,7$ Гц, 2H).

Стадия 2. ((1S,3S)-3-Метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (158-3)

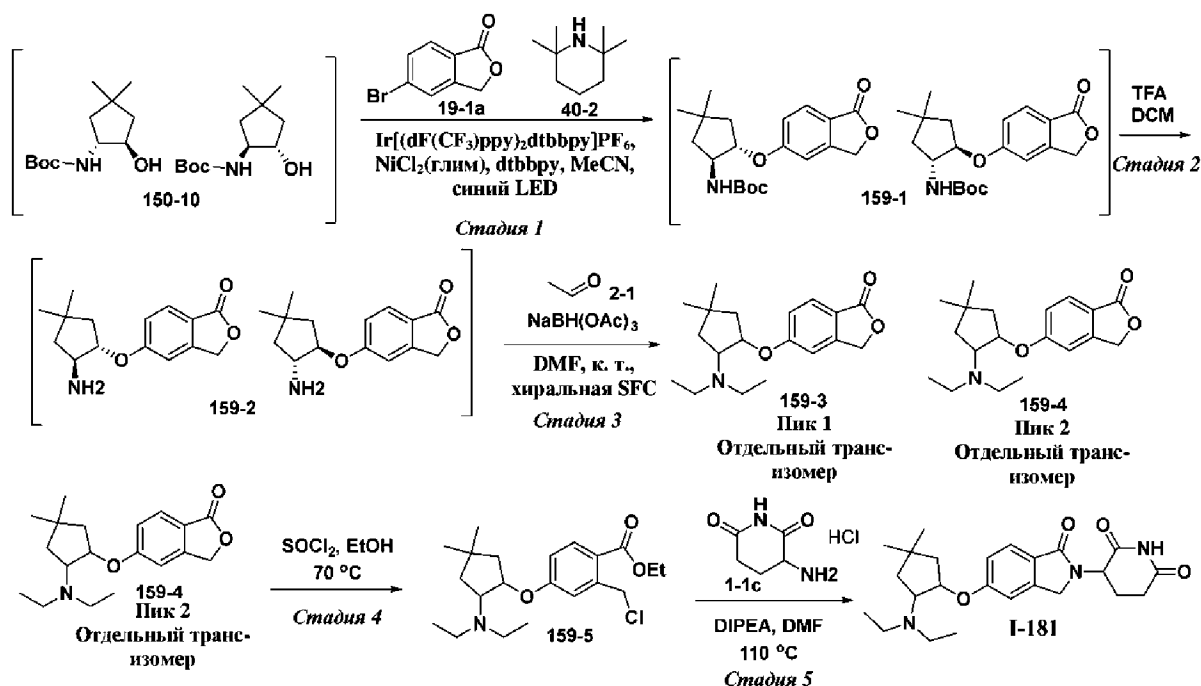
К раствору ((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метанола (**158-2**, 910 мг, 7,83 ммоль) в пиридине (12 мл) добавляли тозилхлорид (2,20 г, 11,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 1$). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc/гептаны с получением **158-3** (1,40 г, 5,18 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,57-7,43 (m, 2H), 3,97 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,73-3,52 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28-1,94 (m, 3H), 1,56-1,37 (m, 2H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил-(((1S,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-180)

К 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-29**, 91 мг, 0,25 ммоль) и ((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфонату (**158-3**, 199 мг, 0,735 ммоль), растворенным в DMF (0,6 мл), добавляли DIPEA (0,2 мл, 1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Добавляли TBAI (каталитическое количество) и дополнительное количество ((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфоната (**158-3**, ~150-200 мг) и перемешивание продолжали при 100°C в течение 3 дней. Добавляли дополнительное количество ((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфоната (**158-3**, ~200 мг) и TBAI и перемешивание продолжали при 100°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество DIPEA (200 мкл) и перемешивание продолжали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли ацетоном и концентрировали до сухого состояния на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1) в DCM и дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке C-18 с элюированием в градиенте от 10 до 60% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора. Полученный материал дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 $\times$ 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH_4OH , 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-95% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением **I-180** (22 мг, 0,045 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,08 (dt, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,08 (ddd, $J=13,6, 5,1, 2,1$ Гц, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,46-4,16 (m, 2H), 3,65 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,24 (tt, $J=8,8, 4,0$ Гц, 2H), 3,07 (s,

3H), 3,01-2,81 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,45-2,19 (m, 5H), 2,07-1,78 (m, 5H), 1,73-1,57 (m, 3H), 1,54-1,34 (m, 3H), 0,95 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 159. Отдельный энантиомер транс-3-(5-((2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-181)



Стадия 1. Смесь *трет*-бутил-((1S,2S)-4,4-диметил-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамата и *трет*-бутил-((1S,2S)-4,4-диметил-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамата (159-1)

К 5-бромизобензофуран-1(3H)-ону (**19-1a**, 43,2 мг, 0,203 ммоль), смеси *трет*-бутил-((1R,2R)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентил)карбамата и *трет*-бутил-((1S,2S)-2-гидрокси-4,4-диметилциклопентил)карбамата (**150-10**, 42 мг, 0,18 ммоль), NiCl_2 (глим) (2 мг, 9 мкмоль), dtbbpy (2 мг, 9 мкмоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (2 мг, 2 мкмоль) в атмосфере азота добавляли MeCN (1 мл) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**40-2**, 34 мкл, 0,20 ммоль) и полученную смесь перемешивали в условиях освещения голубыми LED-лампами при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат собирали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 70% EtOAc в гептане с получением **159-1** (47,1 мг, 0,117 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 2,09 (dd, $J=13,9, 7,2$ Гц, 2H), 1,70 (dd, $J=14,0, 4,1$ Гц, 1H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

Стадия 2. Смесь 5-(((1S,2S)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она и 5-(((1S,2S)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (159-2)

К смеси *трет*-бутил-((1*S*,2*S*)-4,4-диметил-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамата и *трет*-бутил-((1*S*,2*S*)-4,4-диметил-2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамата (**159-1**, 47,1 мг, 0,130 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,100 мл, 1,30 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и подвергали азеотропной перегонке с MeOH и DCM с получением **159-2** (77,8 мг, 0,176 ммоль) в виде неочищенного твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 262,3$.

Стадия 3. **5-(((1*S*,2*S*)-2-(Диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-он и 5-(((1*R*,2*R*)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-он (**159-3** и **159-4**)**

К смеси 5-(((1*S*,2*S*)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она и 5-(((1*S*,2*S*)-2-амино-4,4-диметилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она (**159-2**, 49 мг, 0,13 ммоль) и ацетальдегиду (**2-1**, 0,022 мл, 0,39 ммоль), растворенному в DMF (1 мл), добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (0,14 г, 0,65 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (45 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 5 до 100% EtOAc (с 0,1% NEt₃) в гептане (с 0,1% NEt₃) с получением смеси двух транс-изомеров. Транс-изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (способ: колонка Chiralpak IE (5 мкМ) 21 × 250 мм, подвижная фаза: 40% MeOH с 10 mM NH₃/CO₂, 80 г/мин., при 125 бар в течение 6,2 мин.; вводимый объем 5,6 мг (11,2 мг/мл в MeOH)) с получением двух продуктов. **Пик 1: 159-3** (14,2 мг, 0,041 ммоль) в виде твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 1,02 мин. MS $[M+H]^+ = 318,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,82 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,40-3,23 (m, 2H), 3,05 (dt, *J*=13,5, 6,7 Гц, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 1,98 (t, *J*=9,9 Гц, 1H), 1,72 (d, *J*=14,4 Гц, 1H), 1,37 (dd, *J*=8,3, 6,1 Гц, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). **Пик 2: 159-4** (8,2 мг, 0,025 ммоль) в виде твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 1,22 мин. MS $[M+H]^+ = 318,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 7,82 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,74-5,61 (m, 1H), 5,29 (d, *J*=1,7 Гц, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,32 (dt, *J*=12,8, 6,6 Гц, 2H), 3,04 (dq, *J*=13,5, 6,6 Гц, 2H), 2,46-2,25 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). Абсолютную стереохимию не определяли.

Стадия 4. **Отдельный энантиомер *транс*-этил-2-(хлорметил)-4-((2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)бензоата (**159-5**)**

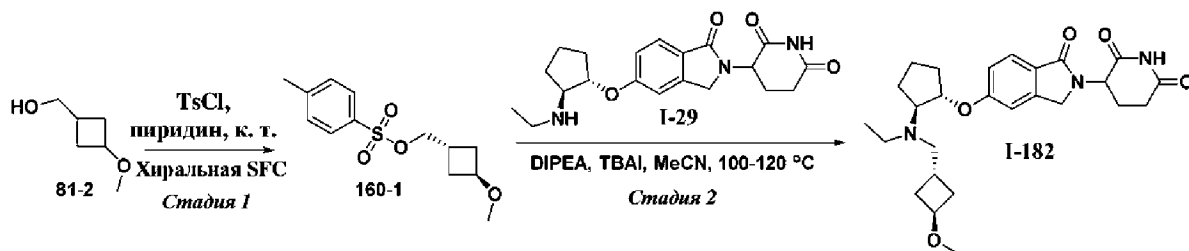
К **159-4** (пик 2, 8,2 мг, 0,026 ммоль), растворенному в этаноле (1 мл), добавляли тионилхлорид (0,010 мл, 0,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество тионилхлорида (0,010 мл, 0,14 ммоль) и перемешивание продолжали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь

концентрировали до сухого состояния с получением **159-5**. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 382,3$.

Стадия 5. Отдельный энантиомер транс-3-(5-((2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-181)

К раствору **159-5** (9,9 мг, 0,026 ммоль) в DMF (0,5 мл) и DIPEA (0,030 мл, 0,17 ммоль) в атмосфере азота добавляли 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1с**, 6,4 мг, 0,039 ммоль). Через полученную смесь барботировали азот и ее перемешивали при 110°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; введение 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.), затем дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в DCM (с 1% NEt₃) с получением **I-181** (2,3 мг, 4,6 мкмоль) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 428,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,46-4,16 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 1H), 1H, перекрытый асимметричным сигналом DMSO, 2,91 (ddd, *J*=18,2, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 1,98 (dd, *J*=13,8, 8,4 Гц, 2H), 1,72 (dd, *J*=12,4, 7,3 Гц, 1H), 1,58-1,38 (m, 2H), 1,06 (d, *J*=4,6 Гц, 6H), 0,95 (t, *J*=7,0 Гц, 6H). Абсолютную стереохимию не определяли.

Пример 160. 3-(5-(((1*S*,2*S*)-2-(Этил-(((1*r*,3*S*)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-182)



Стадия 1. ((1*r*,3*r*)-3-Метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (160-1)

К раствору (3-метоксициклобутил)метанола (**81-2**, 1,40 г, 7,83 ммоль) в пиридине (13 мл) добавляли TsCl (2,20 г, 12,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного расходования исходного материала реакционную смесь добавляли к водному раствору бикарбоната и экстрагировали с помощью DCM (×2). Органическую фазу пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептанах с получением **160-1** (730 мг, 2,70

ммоль, смесь *цис*- и *транс*-изомеров) в виде бесцветного масла. Два изомера разделяли с помощью хиральной SFC (способ: колонка: ChiralPak IG 21 × 250 мм, расход: 80 г в минуту; соразтворитель: 10% *i*-PrOH) с получением **160-1** (300 мг, 1,11 ммоль, выход 14%), соответствующему пику 1, в качестве транс-изомера, что определяли с помощью ЯМР-экспериментов COSY, ROESY, HSQC и NOE. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,90-7,69 (m, 2H), 7,55-7,33 (m, 2H), 4,03 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,43 (s, 4H), 1,96-1,85 (m, 4H).

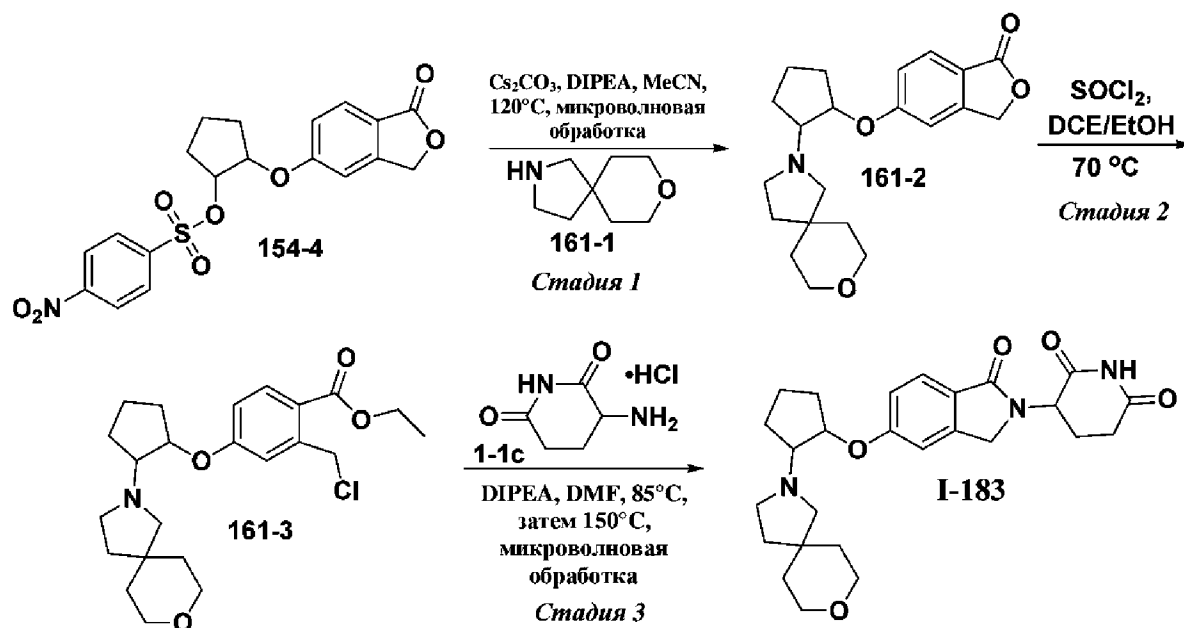
Стадия

2.

3-(5-(((1S,2S)-2-(Этил-(((1r,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-182)

К раствору ((1r,3r)-3-метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфоната (**160-1**, 90 мг, 0,33 ммоль) и 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-29**, 82 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,11 мл, 0,66 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Добавляли каталитическое количество TBAI и полученную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 8 ч. Добавляли дополнительное количество ((1r,3r)-3-метоксициклобутил)метил-4-метилбензолсульфоната (**160-1**, 90 мг, 0,33 ммоль) в MeCN (0,15 мл) и дополнительное количество TBAI (каталитическое количество) и перемешивание продолжали при 120°C при микроволновом облучении в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-95% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора образцов содержали несколько капель муравьиной кислоты) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% TFA, 75 мл/мин.; введение 1,5 мл; градиент: 5-95% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением соли TFA. Выделенный продукт растворяли в DCM и фильтровали через колонку SP-HCO₃ с элюированием с помощью DCM с получением **I-182** (12 мг, 0,02 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 470,5. ¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*₂) δ 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,13 (ddd, *J*=13,3, 5,2, 3,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 3,85 (quint, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,61-2,41 (m, 4H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 5H), 1,85-1,68 (m, 3H), 1,67-1,44 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 2H).

Пример 161. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-183)



Стадия 1. Отдельный энантиомер 5-((2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (161-2)

8-Окса-2-азаспиро[4.5]декана гемиоксалат (**161-1**, 200 мг, 0,537 ммоль) в метаноле (1 мл) загружали в колонку SCX на 1 г (0,78 ммоль). Колонку промывали метанолом ($\times 2$) и проводили элюирование с помощью 2 н. раствора NH_3 в MeOH ($\times 3$). Элюент концентрировали до сухого состояния и применяли в реакции. К **154-1** (пик 1, пример 154, 100 мг, 0,238 ммоль) в MeCN (0,8 мл) добавляли 8-окса-2-азаспиро[4.5]декан (**161-1**, 40 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (60 мкл, 0,36 ммоль) и полученную смесь продували азотом при обработке ультразвуком в течение 20 минут, а затем перемешивали при 120°C в течение 3 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь добавляли в воду и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем от 0 до 20% MeOH в DCM с получением **161-2** (66,3 мг, 0,185 ммоль, выход 78%) в виде светло-желтого масла. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,88-4,55 (m, 1H), 3,63 (dt, $J=8,8, 3,6$ Гц, 4H), 2,95-2,35 (m, 5H), 2,24-1,96 (m, 2H), 1,86-1,42 (m, 10H).

Стадия 2. Отдельный энантиомер этил-4-((2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-2-(хлорметил)бензоата (161-3)

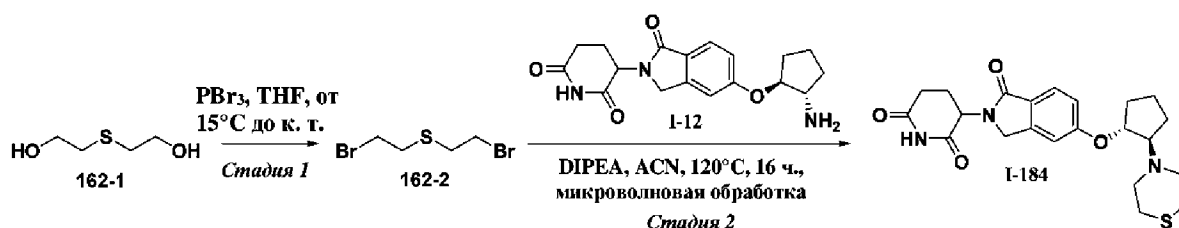
К суспензии **161-2** (66,3 мг, 0,185 ммоль) в DCE (0,9 мл) и этаноле (0,9 мл), перемешиваемой при 70°C , добавляли по каплям тионилхлорид (160 мкл, 2,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$) и объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением **161-3** в виде коричневого масла. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки.

MS $[M+H]^+ = 422,3$.

Стадия 3. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-183)

В колбу, содержащую раствор 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1с**, 60,9 мг, 0,370 ммоль) в DMF (740 мкл), добавляли DIPEA (162 мкл, 0,925 ммоль), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут, затем добавляли **161-3** (78,0 мг, 0,185 ммоль) в DMF (1,1 мл), а также из колбы снова откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, затем перемешивали при 150°C в течение 6 ч. при микроволновом облучении. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане. Затем полученный материал растворяли в смеси 4:1 DCM:изопропанол и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали еще два раза смесью 4:1 DCM:изопропанол. Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением **I-183** (30,7 мг, 0,064 ммоль, выход 35%) в виде бледно-пурпурного твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 468,5$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,94 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,4, 1,6 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,90 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 4,94 (ddd, *J*=13,4, 5,1, 2,1 Гц, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,31-4,10 (m, 2H), 3,44 (q, *J*=5,3 Гц, 4H), 2,78-2,61 (m, 3H), 2,61-2,46 (m, 2H), 2,41 (dd, *J*=9,3, 1,0 Гц, 1H), 2,37-2,21 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,54-1,33 (m, 7H).

Пример 162. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-184)



Стадия 1. Бис(2-бромэтил)сульфан (162-2)

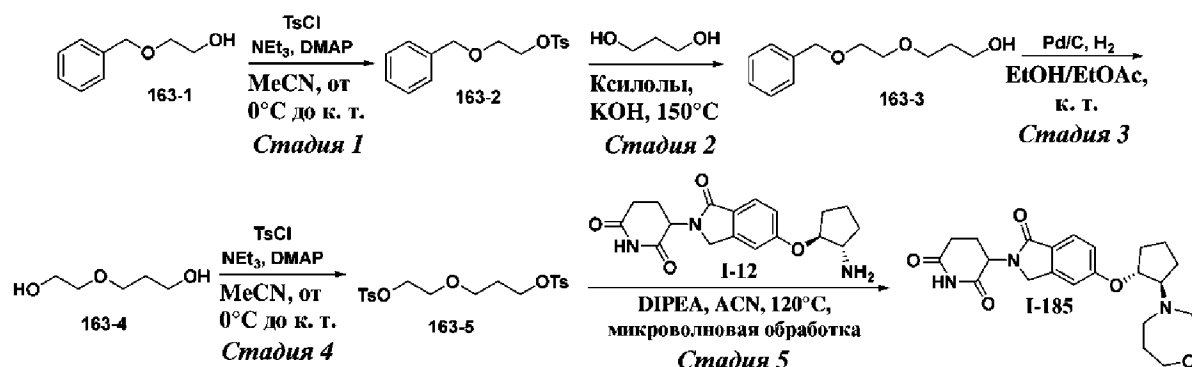
К перемешиваемому раствору 2,2'-тио-бис(этан-1-ола) (**162-1**, 2,50 г, 20,5 ммоль) в THF (50 мл) добавляли PBr₃ (1,35 мл, 14,3 ммоль) при 15°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 7% EtOAc в гексанах с получением **162-2** (1,41 г, 5,69 ммоль, выход 28%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,48 (t, *J*=7,2 Гц, 4H), 2,98 (t, *J*=7,8 Гц, 4H).

Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-184)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 200 мг, 0,582 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли бис(2-бромэтил)сульфан (**162-2**, 433 мг, 1,75 ммоль) и DIPEA (0,62 мл, 3,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **I-184** (95,0 мг, 0,221 ммоль, выход 38%) в виде коричневого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 430,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,09 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,40-4,23 (m, 3H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,64-2,42 (m, 5H), 2,19-2,07 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 3H), 1,35-1,143 (m, 4H).

Пример 163. 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-Оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-185**)**



Стадия 1. 2-(Бензилокси)этил-4-метилбензолсульфонат (163-2)

К раствору 2-(бензилокси)этан-1-ола (**163-1**, 2,00 г, 13,1 ммоль) в MeCN (10 мл) при 0°C добавляли последовательно TEA (3,6 мл, 19 ммоль), DMAP (48 мг, 0,39 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (3,75 г, 19,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 15% EtOAc в гексанах с получением **163-2** (3,41 г, 11,1 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 307,3.

Стадия 2. 3-(2-(Бензилокси)этокси)пропан-1-ол (163-3)

К раствору 2-(бензилокси)этил-4-метилбензолсульфоната (**163-2**, 2,20 г, 7,18 ммоль) в ксилолах (40 мл) добавляли пропан-1,3-диол (1,64 г, 21,5 ммоль) и KOH (1,20 г, 21,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 4% MeOH в DCM с получением **163-3** (1,20 г, 5,70 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного масла. MS [M+H]⁺ = 211,3.

Стадия 3. 3-(2-Гидроксиэтокси)пропан-1-ол (163-4)

К раствору 3-(2-(бензилокси)этокси)пропан-1-ола (**163-3**, 1,20 г, 5,71 ммоль) в EtOH-EtOAc (4:1, 12 мл) в инертной атмосфере добавляли 10% Pd/C (240 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением **163-4** (0,60 г, 4,50 ммоль, выход 88%), который переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 4,56 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,38 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,49-3,34 (m, 8H), 1,6-1,61 (m, 2H).

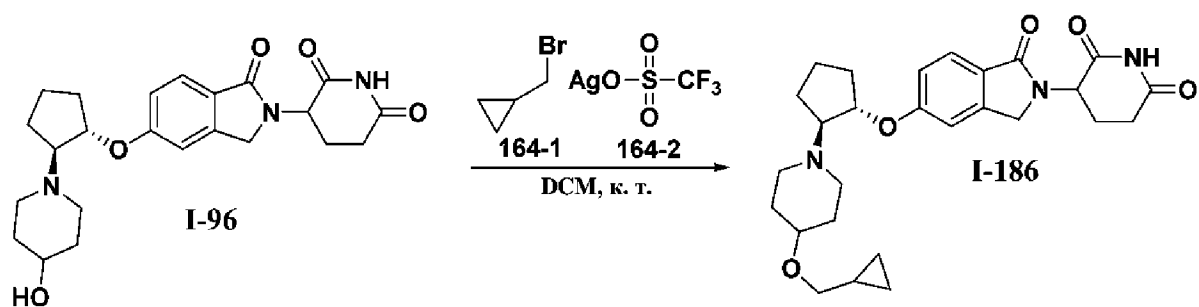
Стадия 4. 3-(2-(Тозилокси)этокси)пропил-4-метилбензолсульфонат (163-5)

К раствору 3-(2-гидроксиэтокси)пропан-1-ола (**163-4**, 100 мг, 0,830 ммоль) в MeCN (10 мл) при 0°C добавляли последовательно TEA (0,46 мл, 3,3 ммоль), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (354 мг, 1,83 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 30% EtOAc в гексанах с получением **163-5** (230 мг, 0,540 ммоль, выход 65%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+ = 445,9$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (d, $J=11,2$ Гц, 4H), 7,33 (d, $J=11,2$ Гц, 4H), 4,06 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 2,45 (s, 6H), 1,82 (m, 2H).

Стадия 5. 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-Оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-185)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 150 мг, 0,440 ммоль) в MeCN (5 мл), добавляли 3-(2-(тозилокси)этокси)пропил-4-метилбензолсульфонат (**163-5**, 224 мг, 0,530 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 2,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. После полного расходования исходного материала реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3 $\times$ 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **I-185** (70,0 мг, 0,160 ммоль, выход 38%) в виде коричневого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 4H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,78-1,45 (m, 5H).

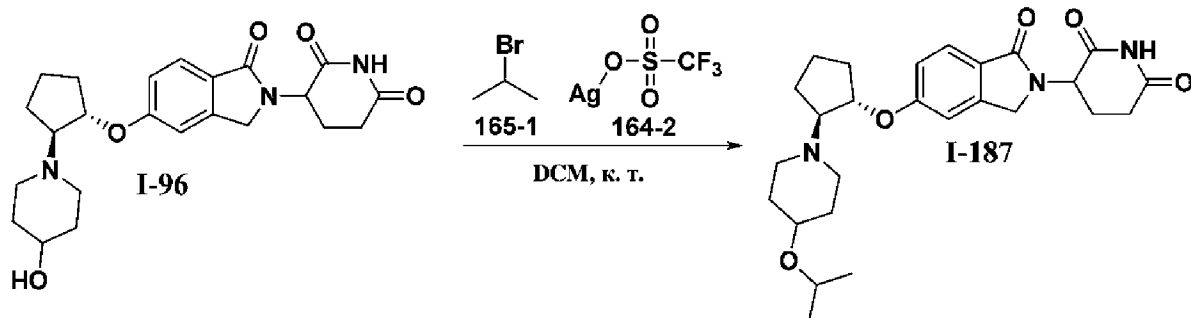
Пример 164. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(Циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-186)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-96**, 50,0 мг, 0,117 ммоль) и AgOTf (**164-2**, 150 мг, 0,585 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли (бромметил)циклопропан (**164-1**, 0,11 мл, 1,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали 50% насыщенным водным раствором Na_2CO_3 . Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) с получением **I-186** (9,0 мг, 0,017 ммоль, выход 14%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482,4$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 7,74-7,56 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13-6,98 (m, 1H), 5,07 (dd, $J=13,2, 5,3$ Гц, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,38 (dd, $J=17,2, 9,7$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,1, 8,4$ Гц, 1H), 3,96 (quint, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,27-2,03 (m, 6H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,86-1,52 (m, 8H), 1,52-1,28 (m, 3H).

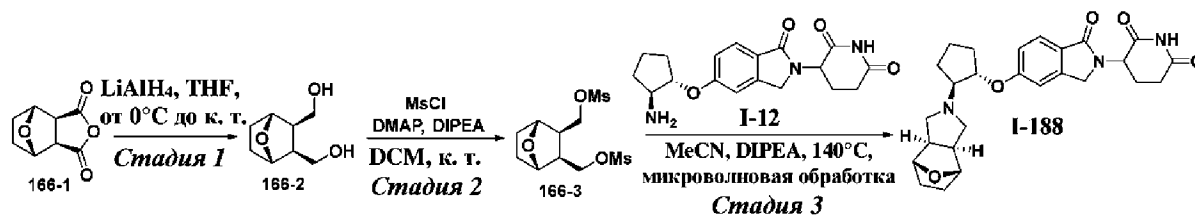
Пример 165. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Изопропоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-187)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-96**, 50,0 мг, 0,117 ммоль) и AgOTf (**164-2**, 150 мг, 0,585 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли 2-бромпропан (**165-1**, 0,110 мл, 1,17 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и промывали 50% насыщенным водным раствором Na_2CO_3 . Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до

100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-187** (14,0 мг, 0,027 ммоль, выход 23%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 470,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,39 (dd, *J*=17,1, 9,9 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,1, 8,5 Гц, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 1H), 1,04 (d, *J*=5,9 Гц, 6H).

Пример 166. 3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-Октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-188)



Стадия 1. ((1R,2R,3S,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2,3-диил)диметанол (166-2)

К раствору норкантиридина (**166-1**, 1,00 г, 5,95 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям LiAlH₄ (8,9 мл, 18 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, а затем при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью THF (20 мл) и медленно добавляли порциями Na₂SO₄·10H₂O (1,50 г). После перемешивания в течение 10 мин. добавляли Na₂SO₄ (прим. 500 мг). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. и затем добавляли порциями остальную часть Na₂SO₄·10H₂O (2,30 г). Добавляли дополнительное количество Na₂SO₄ (прим. 500 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при к. т., фильтровали через слой Celite® с промыванием минимальным количеством EtOAc. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением **166-2** (623 мг, 3,94 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,32 (t, *J*=2,7 Гц, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H).

Стадия 2. ((1R,2R,3S,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2,3-диил)бис(метилен)диметансульфонат (166-3)

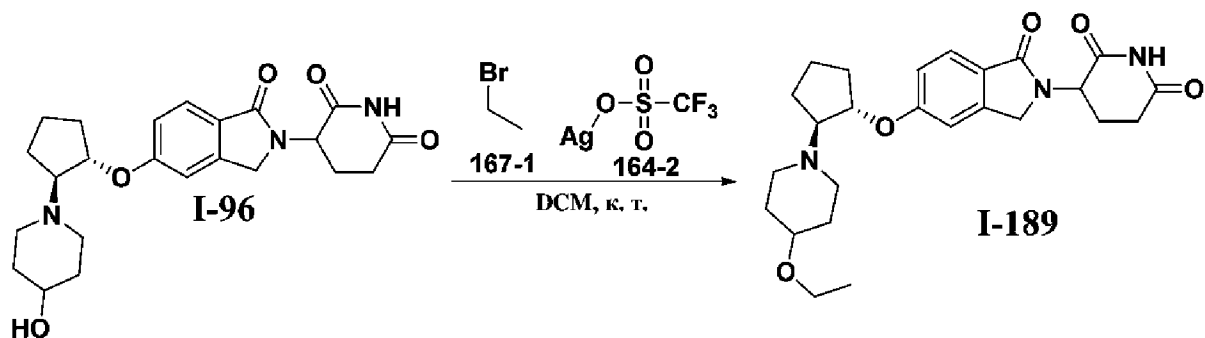
К ((1R,2R,3S,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2,3-диил)диметанолу (**166-2**, 83,0 мг, 0,525 ммоль), DMAP (6 мг, 0,05 ммоль), DIPEA (0,46 мл, 2,6 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли одной порцией MsCl (0,10 мл, 1,3 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в холодный насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **166-3** (153 мг, 0,487 ммоль, выход 93%) в виде коричневого масла, которое

переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,48 (dd, $J=3,4$, 2,2 Гц, 2H), 4,24-4,11 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H).

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-Октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-188)

К 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (**I-12**, 100 мг, 0,291 ммоль) в DIPEA (0,30 мл, 1,7 ммоль) и MeCN (1 мл) добавляли (((1R,2R,3S,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2,3-диил)бис(метилен)диметансульфонат (**166-3**, 110 мг, 0,349 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM с получением **I-188** (9,30 мг, 0,019 ммоль, выход 7%) в виде белого порошкообразного вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 9,51 (br s, 1H), 7,67 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,05-6,76 (m, 2H), 5,07 (dd, $J=13,1$, 5,5 Гц, 1H), 4,77-4,53 (m, 1H), 4,47-4,23 (m, 1H), 4,23-4,01 (m, 3H), 3,27-3,00 (m, 2H), 2,93-2,70 (m, 3H), 2,33-1,91 (m, 8H), 1,77-1,51 (m, 6H), 1,40-1,25 (m, 2H).

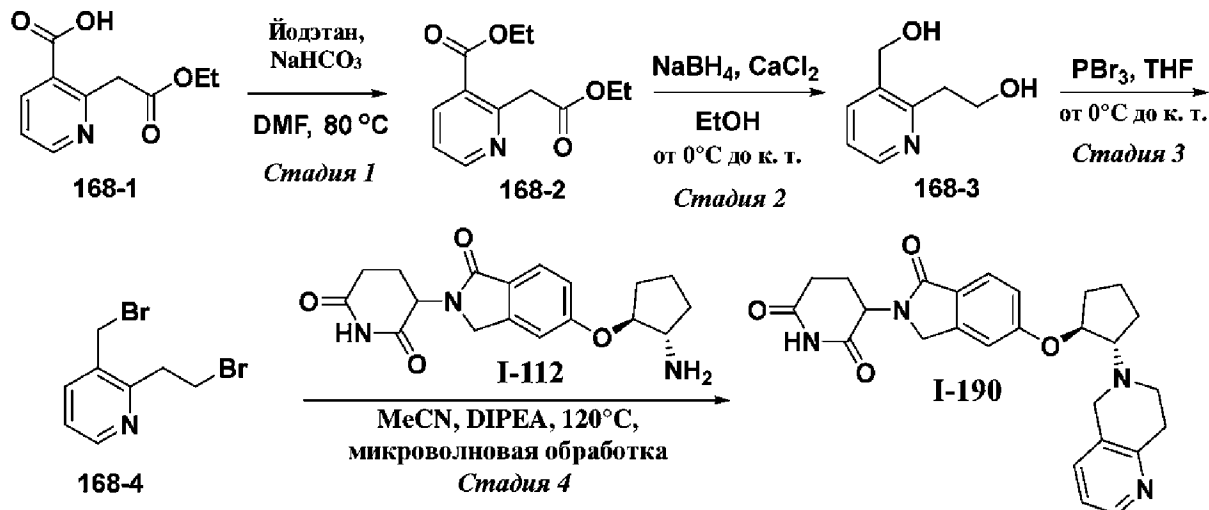
Пример 167. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-Этоксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-189)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-96**, 75,0 мг, 0,175 ммоль) и AgOTf (**164-2**, 225 мг, 0,877 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли бромэтан (**167-1**, 0,13 мл, 1,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали 50% насыщенным раствором Na₂CO₃ (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-189** (5,0 мг, 9,5

мкмоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 456,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 8,04 (br s, 1H), 7,62 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,97-6,84 (m, 2H), 5,12-4,97 (m, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,34-4,11 (m, 2H), 3,37 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,29 (br s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,94-2,63 (m, 4H), 2,43 (br s, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,19-1,78 (m, 5H), 1,78-1,45 (m, 6H), 1,06 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 168. 3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-Дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-190)



Стадия 1. Этил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)никотинат (168-2)

К раствору 2-(2-этокси-2-оксоэтил)никотиновой кислоты (3,50 г, 16,7 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли $NaHCO_3$ (1,61 г, 19,2 ммоль) и йодэтан (2,0 мл, 25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 15% EtOAc в гексанах с получением **168-2** (3,30 г, 13,9 ммоль, выход 83%) в виде бледно-желтого масла. MS $[M+H]^+ = 237,9$.

Стадия 2. 2-(3-(Гидроксиметил)пиридин-2-ил)этан-1-ол (168-3)

К раствору этил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)никотината (**168-2**, 4,00 г, 16,9 ммоль) в EtOH (50 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (3,18 г, 84,3 ммоль) и $CaCl_2$ (1,68 г, 15,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 50% водным раствором EtOH (10 мл) и концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток разбавляли с помощью EtOH, нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч., твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **168-3** (2,00 г, 13,1 ммоль, выход 77%) в виде желтого масла. MS $[M+H]^+ = 154,3$.

Стадия 3. 2-(2-Бромэтил)-3-(бромметил)пиридин (168-4)

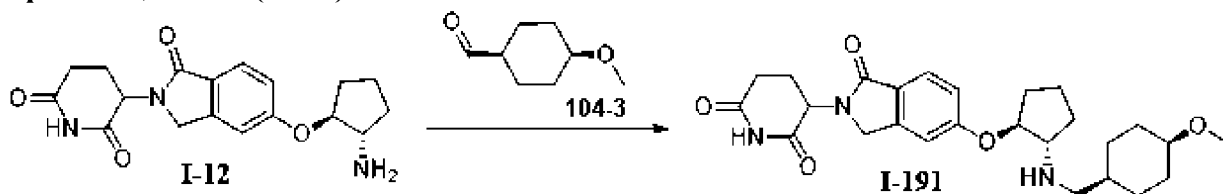
К перемешиваемому раствору 2-(3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)этан-1-ола (**168-3**,

2,00 г, 13,1 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли PBr_3 (3,7 мл, 39 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 1% MeOH в DCM с получением **168-4** (0,780 г, 0,484 ммоль, 21%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 8,49 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,181-7,148 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 4H), 3,42-3,35 (m, 2H).

Стадия 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-Дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-190)**

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 200 мг, 0,580 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 2-(2-бромэтил)-3-(бромметил)пиридин (**168-4**, 243 мг, 0,873 ммоль) и DIPEA (0,62 мл, 3,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 5% MeOH в DCM с получением **I-190** (45,0 мг, 970 мкмоль, выход 17%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461,5$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 8,319-8,31 (m, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,8 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,14-2,95 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 5H), 2,67-2,33 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 4H).

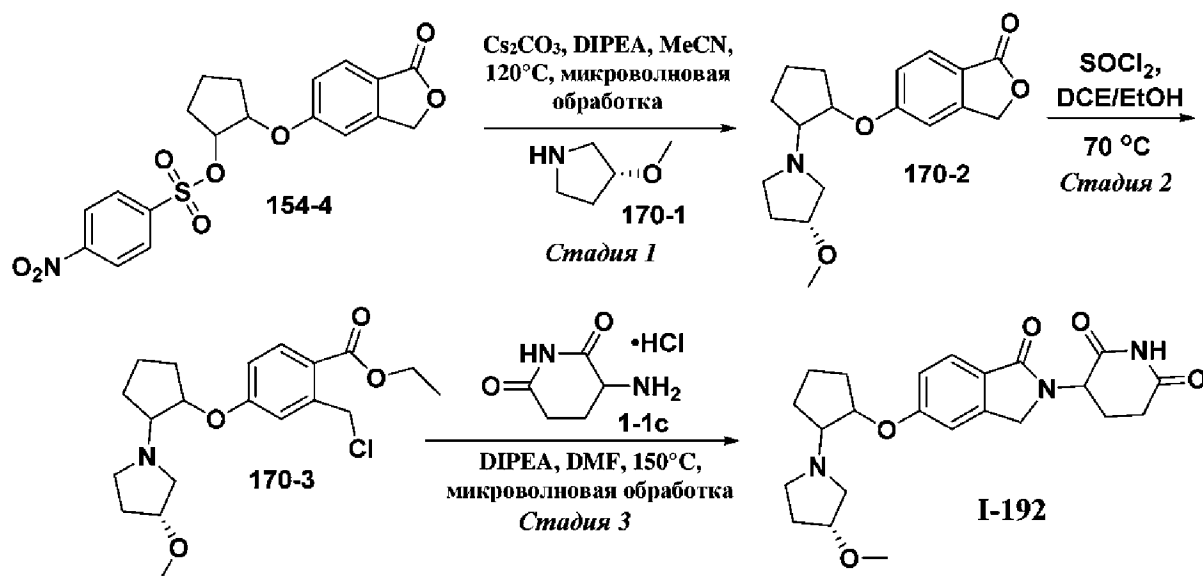
Пример 169. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,4R)-4-Метоксициклогексил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-191)**



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 0,20 г, 0,52 ммоль) и (1S,4S)-4-метоксициклогексан-1-карбальдегида (**104-3**, 0,11 г, 0,79 ммоль) в TFE (10 мл) при 0°C добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,17 г, 0,79 ммоль) 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 (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали

солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 4% MeOH в DCM с получением **I-191** (52 мг, 0,11 ммоль, выход 21%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,4 (dd, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,087 (bs, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,56-2,38 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 3H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 3H), 1,75-1,615 (m, 5H), 1,48-1,32 (m, 5H), 1,23-1,176 (m, 3H).

Пример 170. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-192)



Стадия 1. Отдельный энантиомер 5-((2-((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (170-2)

(R)-3-Метоксипирролидина гидрохлорид (**170-1**, 31 мг, 0,23 ммоль) и Cs_2CO_3 (99 мг, 0,31 ммоль) суспендировали в MeCN (1,4 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 минут. Реакционную смесь добавляли в колбу, содержащую **154-4** (пример 154, 80 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (50 мкл, 0,29 ммоль), и затем продували азотом при обработке ультразвуком в течение 20 минут. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. при микроволновом облучении. Добавляли дополнительное количество Cs_2CO_3 (99 мг, 0,31 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидина гидрохлорида (31 мг, 0,23 ммоль) и перемешивание продолжали при 120°C в течение 3 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем от 0 до 20% MeOH в DCM с получением **170-2** (12,3 мг, 0,0390 ммоль, выход 20%) в виде коричневого масла. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318,2$.

Стадия 2. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((2-((R)-3-

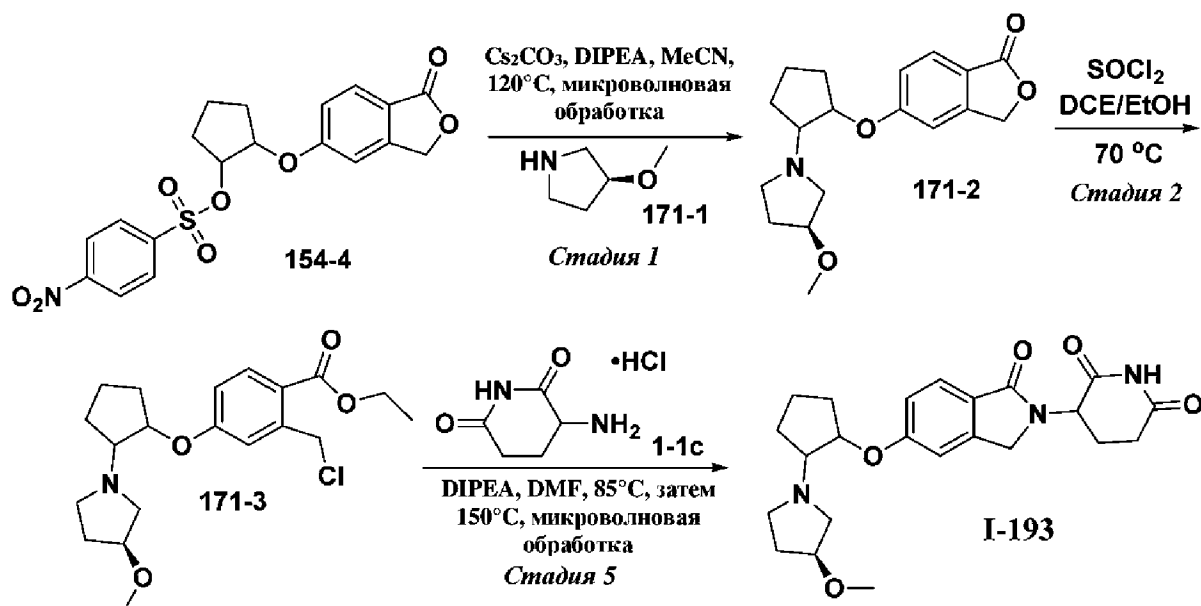
метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)бензоата (170-3)

К перемешиваемой суспензии **170-2** (12,3 мг, 0,0390 ммоль) в DCE (0,19 мл) и этаноле (0,190 мл) при 70°C добавляли по каплям тионилхлорид (0,034 мл, 0,47 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением **170-3** в виде коричневого масла. Неочищенный материал применяли непосредственно в следующей реакции. MS [M+H]⁺ = 382,2

Стадия 3. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-192)

В колбу, содержащую раствор 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1c**, 13 мг, 0,078 ммоль) в DMF (0,16 мл), добавляли DIPEA (34 мкл, 0,20 ммоль), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут, добавляли **170-3** (15 мг, 0,039 ммоль) в DMF (0,23 мл), а также из колбы снова откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, перемешивали при 150°C в течение 6 ч. при микроволновом облучении и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора образцов содержали ~3 капли муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-192** (2,0 мг, 3,9 мкмоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ 428,2. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,74 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,92 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,95 (ddd, *J*=13,3, 5,2, 1,5 Гц, 1H), 4,67 (dt, *J*=6,8, 3,7 Гц, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,78 (ddt, *J*=8,8, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 5H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,31 (qd, *J*=13,1, 4,7 Гц, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 5H). Абсолютную стереохимию не определяли.

Пример 171. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-193)



Стадия 1. Отдельный энантиомер 5-((2-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (171-2)

(S)-3-Метоксипирролидина гидрохлорид (**171-1**, 20 мг, 0,15 ммоль) и Cs_2CO_3 (65 мг, 0,20 ммоль) суспендировали в MeCN (1,4 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 минут, а затем добавляли в колбу, содержащую **154-4** (пример 154, 52 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (0,032 мл, 0,19 ммоль). Колбу продували азотом при обработке ультразвуком в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. при микроволновом облучении и затем гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем от 0 до 20% MeOH в DCM с получением **171-2** (18 мг, 0,055 ммоль, выход 20%) в виде бледно-желтого масла. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,82 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,5$, 2,1 Гц, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,92-4,55 (m, 1H), 4,02-3,66 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,82-2,53 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,95-1,72 (m, 5H).

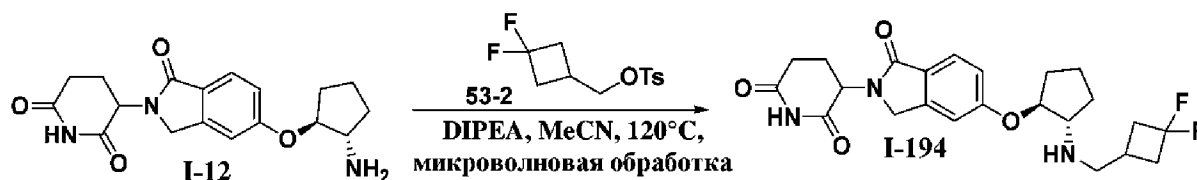
Стадия 2. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((2-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)бензоата (171-3)

К перемешиваемой суспензии **171-2** (17 мг, 0,055 ммоль) в DCE (0,28 мл) и этаноле (0,28 мл) при 70°C добавляли по каплям тионилхлорид (0,048 мл, 0,66 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением **171-3** в виде коричневого масла, которое применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382,3$.

Стадия 3. Отдельный энантиомер 3-(5-((2-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-193)

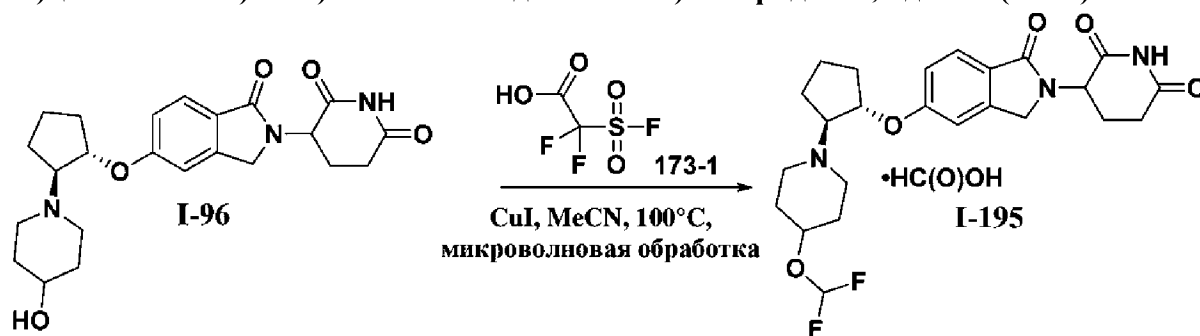
В колбу, содержащую раствор 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (**1-1с**, 18,1 мг, 0,11 ммоль) в DMF (0,22 мл), добавляли DIPEA (48 мкл, 0,28 ммоль), а также из колбы откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут, добавляли **171-3** (21 мг, 0,055 ммоль) в DMF (0,33 мл), а также из колбы снова откачивали воздух и три раза ее заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, перемешивали при 150°C в течение 6 ч. при микроволновом облучении и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% NEt₃) в гептане и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; пробирки для сбора образцов содержали ~3 капли муравьиной кислоты). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-193** (5,5 мг, 11 мкмоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 428,3. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃) δ 8,80 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,92 (dd, *J*=8,3, 2,1 Гц, 1H), 4,95 (ddd, *J*=13,6, 5,3, 2,3 Гц, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,82 (tt, *J*=6,0, 2,9 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 4H), 2,30 (qdd, *J*=13,4, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,73-1,51 (m, 5H). Абсолютную стереохимию не определяли.

Пример 172. 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-194)



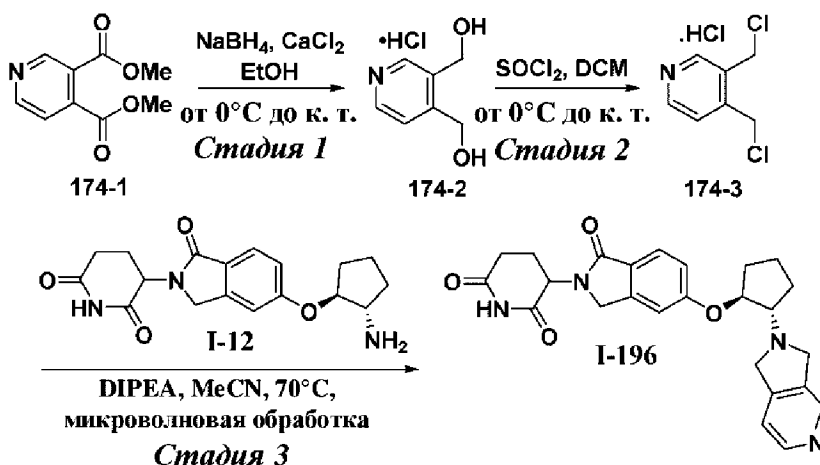
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 200 мг, 0,58 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли (3,3-дифторциклобутил)метил-4-метилбензолсульфонат (**53-2**, 240 мг, 0,87 ммоль) и DIPEA (0,32 мл, 1,7 ммоль) и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 6% MeOH в DCM с получением **I-194** (50 мг, 0,11 ммоль, выход 19%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 448,25. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 5H), 2,42-2,12 (m, 6H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H).

Пример 173. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-195)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-96**, 100 мг, 0,234 ммоль) в MeCN (4 мл), при барботировании азотом, добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (**173-1**, 208 мг, 1,17 ммоль) и CuI (9 мг, 0,5 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. Реакционную смесь добавляли к воде (20 мл) и насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью 20% *i*-PrOH в DCM (x3) и объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 15% *i*-PrOH (с 0,1% NEt_3) в DCM (с 0,1% NEt_3) и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 10-30% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-195** (7,0 мг, 0,013 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества. $\text{MS} [\text{M}+\text{H}]^+ = 478,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,69 (t, $J=77,9$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,45-4,19 (m, 2H), 4,15-4,02 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,59 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 2,40 (td, $J=13,1, 4,5$ Гц, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,14-1,77 (m, 5H), 1,73-1,40 (m, 6H).

Пример 174. 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-Дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-196)



Стадия 1. Пиридин-3,4-диилдиметанола гидрохлорид (174-2)

К раствору диметилпиридин-3,4-дикарбоксилата (**174-1**, 1,50 г, 7,68 ммоль) в EtOH (45 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (1,45 г, 38,4 ммоль) и CaCl₂ (0,760 г, 6,92 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 50% водным раствором EtOH (10 мл) и концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток разбавляли с помощью EtOH, нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч., твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал обрабатывали с помощью 1,4-диоксан-HCl, перемешивали в течение 1 ч. и концентрировали до сухого состояния. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и высушивали под высоким вакуумом с получением соли HCl и **174-2** (1,30 г, 7,40 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 140,2.

Стадия 2. 3,4-Бис(хлорметил)пиридина гидрохлорид (174-3)

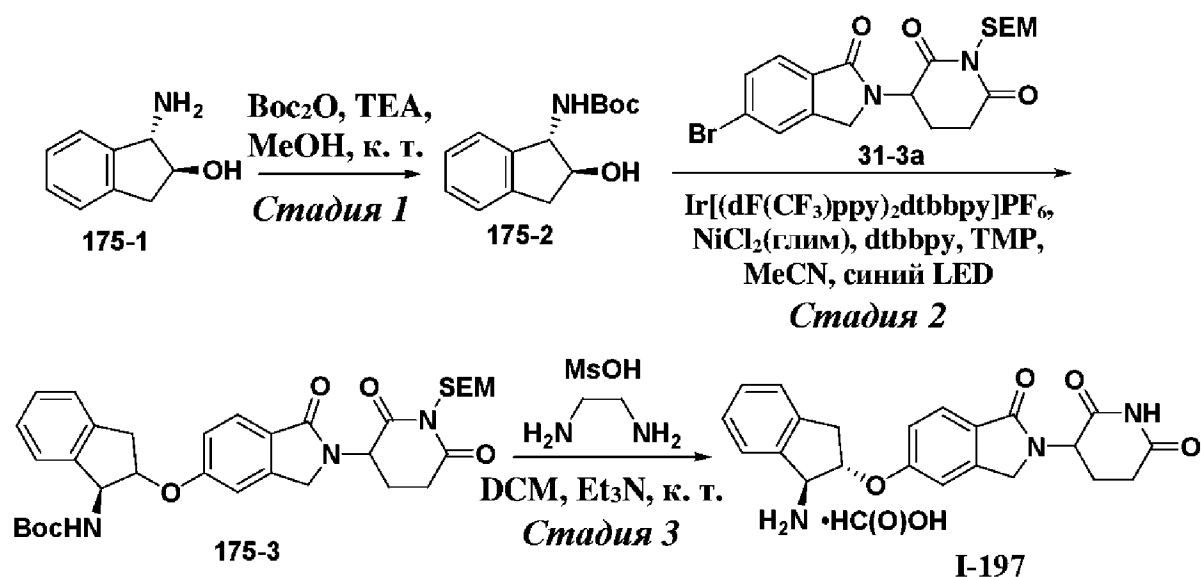
К перемешиваемому раствору пиридин-3,4-диилдиметанола гидрохлорида (**174-2**, 800 мг, 4,55 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (15 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал обрабатывали с помощью 1,4-диоксан-HCl, перемешивали в течение 1 ч. и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растирали с диэтиловым эфиром и высушивали под высоким вакуумом с получением соли HCl и **174-3** (800 мг, 3,76 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 176,2.

Стадия 3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-Дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-196)

К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 150 мг, 0,440 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 3,4-бис(хлорметил)пиридина гидрохлорид (**174-3**, 139 мг, 0,650 ммоль) и DIPEA (0,39 мл, 2,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат обрабатывали с помощью 1,4-диоксан-HCl и перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор

лиофилизировали, полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: KINETEX (150 мм × 21,2 мм), подвижная фаза А: 0,01% HCOOH (водн.), подвижная фаза В: MeCN, время (мин.)/%В: 0/5, 2/10, 10/628,4, расход: 20 мл/мин., разбавитель: подвижная фаза). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-196** (15,0 мг, 33,0 мкмоль, выход 7%). MS $[M+H]^+ = 447,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H) 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,43-4,22 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,66-2,32 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,0-1,96 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 3H).

Пример 175. Соль HС(O)ОН и 3-(5-(((1S,2S)-1-Амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на (I-197)



Стадия 1. *трет*-Бутил-((1S,2S)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат (175-2)

Смесь (3aR,6S,6aS)-октагидроциклопента[б]пиррол-6-ола (**175-1**, 2,00 г, 13,4 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (3,51 г, 16,1 ммоль), TEA (2,8 мл, 20 ммоль) и MeOH (10 мл) энергично перемешивали при к. т. в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли соевым раствором (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением **175-2** (3,28 г, 13,2 ммоль, выход 98%) в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ 7,37-7,09 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 4,84 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,34 (td, $J=7,8, 6,3$ Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,23 (dd, $J=15,7, 7,6$ Гц, 1H), 2,82 (dd, $J=15,7, 8,1$ Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 2. *трет*-Бутил-((1S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат (175-3)

К смеси 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дио́на (**31-3a**, 2,0 г, 4,4 ммоль),

$\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (0,049 г, 0,044 ммоль), NiCl_2 (глим) (0,048 г, 0,22 ммоль), TMR (1,1 мл, 6,6 ммоль) и *трет*-бутил-((1*S*,2*S*)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамата (**175-2**, 1,21 г, 4,9 ммоль) в атмосфере азота прибавляли MeCN (20 мл) и полученную смесь перемешивали в условиях освещения голубыми LED-лампами в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 40% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1) в DCM с получением **175-3** (2,51 г, 4,04 ммоль, выход 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 620,2$.

Стадия 3. Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((1*S*,2*S*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-197**)**

К *трет*-бутил-((1*S*,2*S*)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)карбамату (**175-3**, 1,92 г, 3,09 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (0,80 мл, 12 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Добавляли по каплям TEA (4,3 мл, 31 ммоль) при 0°C и обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. Добавляли N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (0,37 мл, 3,4 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 50% насыщенным водным раствором NaHCO_3 в воде и экстрагировали смесью DCM:*i*-PrOH (об./об. = 4:1) ($\times 2$). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **I-197** (1,18 г, 3,09 ммоль). Очищали небольшое количество неочищенного материала с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка для способа: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 $\times$ 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-197** (5,0 мг, 0,01 ммоль, выход 0,4%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47-7,31 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 4H), 7,12 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,84 (q, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,52-4,21 (m, 3H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,10-2,75 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,46-2,26 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H).

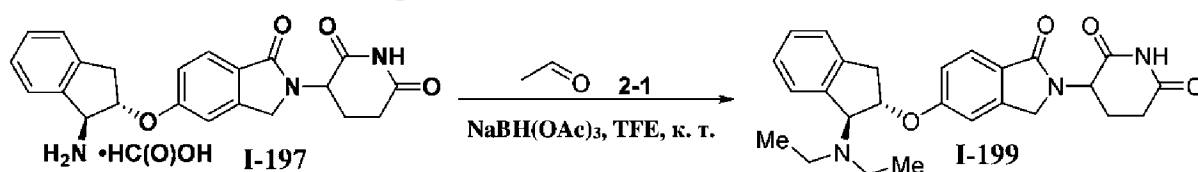
Пример 176. Соль $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((1*S*,2*S*)-1-(этиламино)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-198**)**



К соли $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ и 3-(5-(((1*S*,2*S*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-197**, 60 мг, 0,14 ммоль) в DIPEA (0,2 мл, 0,6 ммоль) и DMF (1 мл) добавляли одной порцией йодэтан (0,016 мл, 0,20 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь

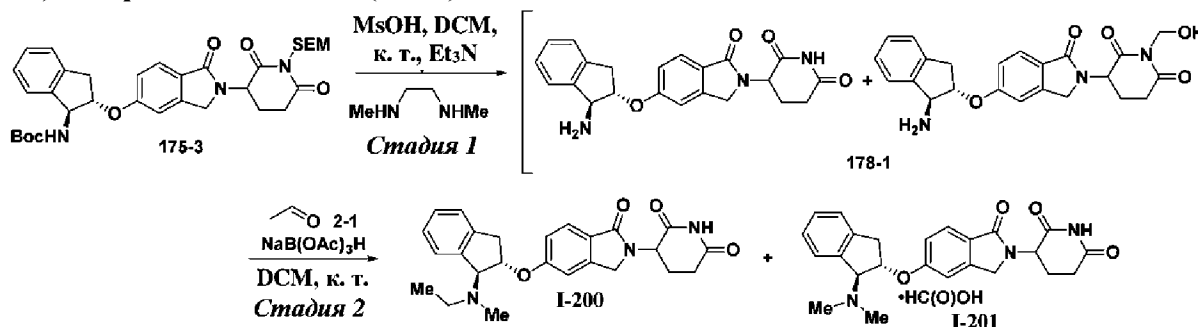
концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали каплю муравьиной кислоты) с получением формиатной соли **I-198** (19 мг, 0,041 ммоль, выход 29%) в виде белого порошкообразного вещества. MS [M+H]⁺ = 420,5. ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 8,45 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 5,13 (dd, *J*=13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,64-4,42 (m, 3H), 3,65 (dd, *J*=17,3, 5,8 Гц, 1H), 3,07 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 2,98-2,77 (m, 4H), 2,60-2,42 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 1,15 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 177. 3-(5-(((1S,2S)-1-(Диэтиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-199)



К соли **НС(О)ОН** и 3-(5-(((1S,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-197**, 120 мг, 0,267 ммоль), ацетальдегиду (**2-1**, 0,06 мл, 1 ммоль) в TFE (2 мл) добавляли одной порцией NaBH(OAc)₃ (226 мг, 1,07 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-199** (18,9 мг, 0,0410 ммоль, выход 15%) в виде белого порошка. MS [M+H]⁺ = 448,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,47 (s, 1H), 7,96-7,57 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,13-7,00 (m, 2H), 5,21-4,97 (m, 2H), 4,72 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,51-4,21 (m, 2H), 3,50 (dd, *J*=16,9, 7,3 Гц, 1H), 2,94 (dd, *J*=16,9, 4,4 Гц, 1H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,66-2,44 (m, 4H), 2,42-2,24 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,07 (t, *J*=7,1 Гц, 6H).

Пример 178. 3-(5-(((1S,2S)-1-(Этил(метил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-200) и соль НС(О)ОН и 3-(5-(((1S,2S)-1-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-201)



Стадия 1. Смесь 3-(5-(((1S,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-(((1S,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-(гидроксиметил)пиперидин-2,6-диона (178-1)

К *трет*-бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамату (**175-3**, 1,92 г, 3,09 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (0,80 мл, 12 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Добавляли по каплям TEA (4,3 мл, 31 ммоль) при 0°C и обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. Добавляли N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (0,37 мл, 3,4 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 50% насыщенным водным раствором NaHCO₃ в воде и экстрагировали смесью DCM:*i*-PrOH (об./об. = 4:1) (×2). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением **178-1** (1,18 г, 3,09 ммоль), который переносили на следующую стадию без очистки.

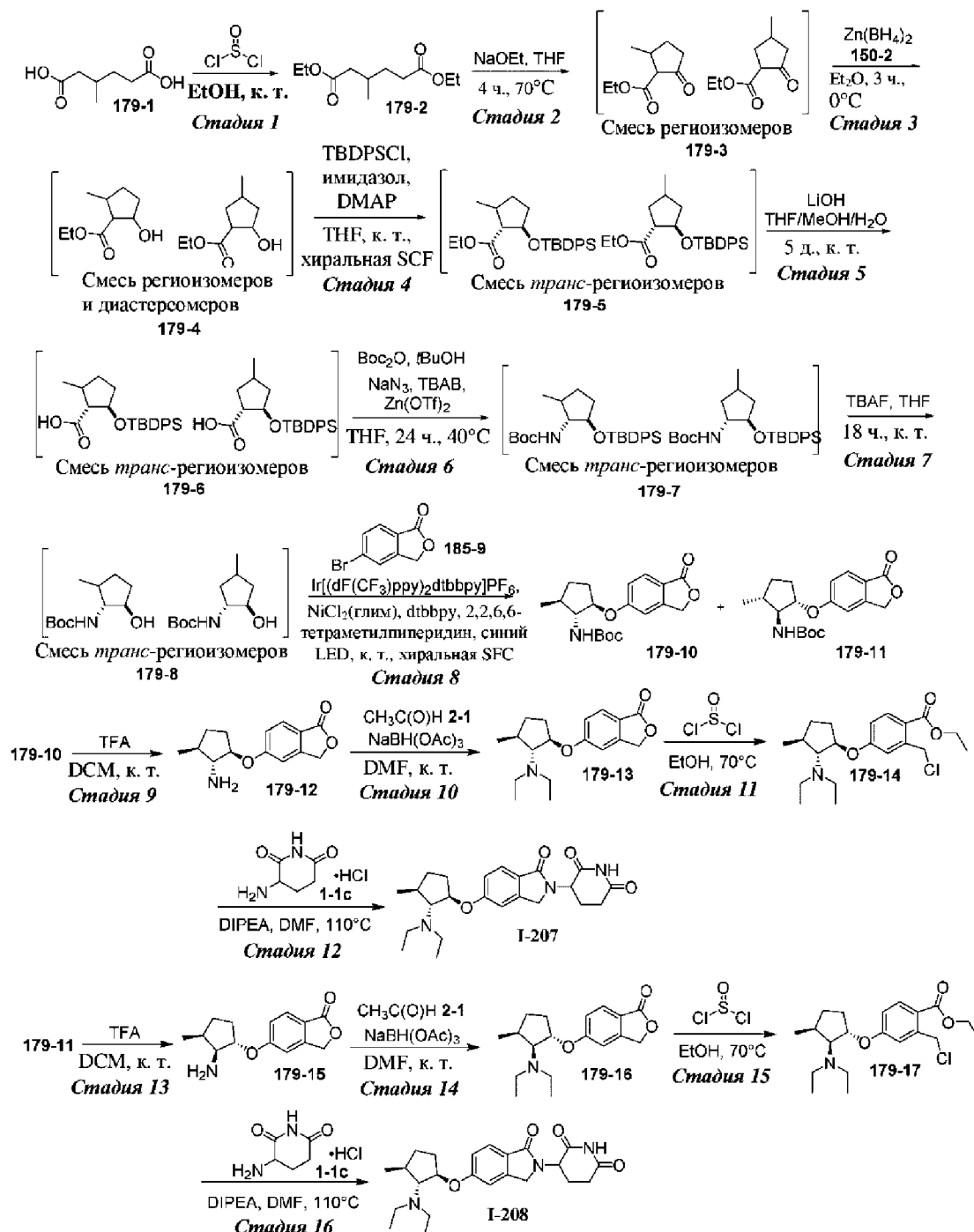
Стадия 2. **3-(5-(((1S,2S)-1-(Этил(метил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-200) и соль HC(O)OH и 3-(5-(((1S,2S)-1-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-201)**

К смеси 3-(5-(((1S,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-(((1S,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-(гидроксиметил)пиперидин-2,6-диона (**178-1**, 100 мг, 0,222 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (141 мг, 0,667 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере азота добавляли одной порцией ацетальдегид (**2-1**, 0,037 мл, 0,67 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней, а затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Xbridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 5 mM NH₄OH, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 15-40% MeCN, время градиента: 3,5 мин.; собранные фракции содержали каплю муравьиной кислоты) с получением соли муравьиной кислоты и **I-201** (13,0 мг, 0,028 ммоль, выход 12%), полученной в виде белого порошкообразного вещества.

Фракции, которые содержали неочищенный **I-200**, объединяли, лиофилизировали и затем дополнительно обрабатывали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 0,1% NEt₃) в DCM (с 0,1% NEt₃) с получением **I-200** (8,9 мг, 0,021 ммоль, выход 9%) в виде белого порошкообразного вещества. Данные для **I-200**: MS [M+H]⁺ = 434,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,11-7,04 (m, 2H), 5,19-5,05 (m, 2H), 4,57 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 3,49 (dd, *J*=17,0, 7,0 Гц, 1H), 2,96 (dd, *J*=17,0, 3,9 Гц, 1H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,56 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,10 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). Данные для **I-201**: MS [M+H]⁺ = 420,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,22 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,27-5,19 (m, 1H),

5,13 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,61 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,43-4,28 (m, 2H), 3,54 (dd, $J=17,1$, 6,7 Гц, 1H), 3,02 (dd, $J=17,1$, 3,3 Гц, 1H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H).

Пример 179. Соль HC(O)OH и 3-(5-(((1R,2S,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-207) и 3-(5-(((1R,2R,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-208)



в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли 1:1 насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Затем объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного **186-2** (2,71 г, 12,5 ммоль). Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 217,2$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,22-4,09 (m, 4H), 2,45-2,26 (m, 3H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 1H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,33-1,19 (m, 6H), 0,98 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 2. Этил-2-метил-5-оксоциклопентан-1-карбоксилат (**179-3**)

К раствору диэтил-3-метилгександиоата (**179-2**, 2,71 г, 12,5 ммоль) в THF (60 мл) добавляли этюксид натрия (5,70 мл, 15,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционный раствор гасили водой (40 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (3 × 40 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 40% EtOAc в гептанах с получением **179-3** (1,42 г, 8,31 ммоль, выход 66%, смесь региоизомеров) в виде жидкости. MS $[M+H]^+ = 171,1$.

Стадия 3. Этил-транс-2-гидрокси-5-метилциклопентан-1-карбоксилат (**179-4**)

К раствору этил-2-метил-5-оксоциклопентан-1-карбоксилата (**179-3**, 1,42 г, 8,31 ммоль) в Et₂O (28 мл) добавляли тетрагидроборат цинка(II) (**150-2**, 24 мл, 9,60 ммоль, 0,4 М в THF) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили путем добавления по каплям нас. раствора ацетата аммония (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 80 мл). Объединенные органические фазы затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением **179-4** (496 мг, 2,88 ммоль, выход 35%, смесь региоизомеров и диастереомеров) в виде бесцветной жидкости. MS $[M+H]^+ = 173,2$.

Стадия 4. Этил-транс-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метилциклопентан-1-карбоксилат (**179-5**)

К раствору этил-транс-2-гидрокси-5-метилциклопентан-1-карбоксилата (**179-4**, 496,4 мг, 2,88 ммоль), имидазола (498 мг, 7,32 ммоль) и DMAP (31,7 мг, 0,259 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TBDPSCl (0,90 мл, 3,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (160 мл) и промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и соевым раствором (20 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% EtOAc в гептане с получением **179-5** в виде прозрачной вязкой жидкости. Затем данный образец дополнительно очищали с применением хиральной SFC (колонка: Chiralpak OD-H 2,1 × 25,0

см; CO₂ с соразворителем: гептан/2-пропанол (об./об. = 9:1) с 10 мМ NH₃; изократический способ: 15% соразворителя при 80 г/мин.; давление системы: 150 бар) с получением **179-5** (513 мг, 1,19 ммоль, выход 41%, смесь транс-региоизомеров) в виде бесцветного масла. Хиральная SFC, пик 1: Rt 0,83 мин; MS [M+18]⁺ = 428,4.

Стадия 5. транс-2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-5-метилциклопентан-1-карбоновая кислота (179-6)

Этил-транс-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метилциклопентан-1-карбоксилат (**179-5**, 513 мг, 1,25 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (519,9 мг, 12,39 ммоль) растворяли в THF (3 мл), MeOH (3 мл) и воде (1 мл) в реакционном флаконе с магнитным якорем и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до pH~5. Затем раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Затем объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **179-6** (591 мг, 1,54 ммоль, смесь транс-региоизомеров) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. MS [M]⁺ = 381,3.

Стадия 6. трет-Бутил-(транс-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метилциклопентил)карбамат (179-7)

В реакционный флакон, содержащий транс-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту (**179-6**, 478 мг, 1,25 ммоль), TBAВ (60 мг, 0,19 ммоль) и трифторметансульфонат цинка (23 мг, 0,062 ммоль, 0,4 М в THF), добавляли азид натрия (298 мг, 4,58 ммоль) и THF (4 мл) и реакционный флакон помещали в атмосферу азота. Затем добавляли Вос-ангидрид (320 мг, 1,47 ммоль) и трет-бутанол (0,072 мл, 0,75 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили 10% раствором нитрита натрия (25 мл) и этилацетатом (10 мл) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 30 минут. Раствор разбавляли этилацетатом (120 мл) и промывали насыщенным водн. раствором бикарбоната натрия (2 × 20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением **179-7** (274 мг, 0,603 ммоль, выход 48%) в виде прозрачной жидкости, представляющей собой смесь транс-региоизомеров. MS [M+H]⁺ = 454,4.

Стадия 7. трет-Бутил-(транс-2-гидрокси-5-метилциклопентил)карбамат (179-8)

В реакционный флакон с магнитным якорем, содержащий раствор трет-бутил-(транс-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метилциклопентил)карбамата (**179-7**, 162 мг, 0,358 ммоль) в THF (2 мл), добавляли 1 М раствор TBAF в THF (0,45 мл, 0,45 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc в гептане с

получением **179-8** (92,1 мг, 0,342 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества, представляющего собой смесь транс-региоизомеров. MS $[M+H]^+ = 216,3$.

Стадия 8. **трет-Бутил-((1R,2S,5R)-2-метил-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (179-10) и трет-бутил-((1S,2R,5S)-2-метил-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (179-11)**

В реакционный флакон с магнитным якорем добавляли 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (**179-9**, 89,8 мг, 0,422 ммоль), трет-бутил-(*транс*-2-гидрокси-5-метилциклопентил)карбамат (**179-8**, 92,1 мг, 0,428 ммоль), NiCl₂ (глим) (4,5 мг, 0,020 ммоль), dtbbpy (10 мг, 0,038 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (4,6 мг, 4,1 мкмоль) и затем реакционный флакон продували газообразным азотом. Добавляли MeCN (2 мл) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,08 мл, 0,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали в условиях освещения голубыми LED-лампами при к. т. в течение 3 д. Неочищенный раствор разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite®. Осадок промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 55% EtOAc в гептане с получением рацемических транс-продуктов. Смесь разделяли с помощью хиральной SFC (колонка: Chiralpak IH 2,1 × 25,0 см; CO₂ с сорастворителем: IPA; изократический способ: 35% сорастворителя при 80 г/мин.; давление системы: 150 бар) с получением: **энантиомера 1 (179-10)** (хиральная SFC, Rt=2,07 мин., 24,0 мг, 0,068 ммоль, выход 16%) в виде белого твердого вещества, MS $[M-tBu+H]^+ = 292,3$ ¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*₂) δ 7,75 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,71-4,50 (m, 2H), 3,61 (td, *J*=8,5, 5,0 Гц, 1H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 3H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,11 (d, *J*=6,5 Гц, 3H); **энантиомера 2 (179-11)** (хиральная SFC, Rt=2,30 мин., 25,0 мг, 0,071 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества, MS $[M-tBu+H]^+ = 292,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*₂) δ 7,75 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,74-4,49 (m, 2H), 3,61 (td, *J*=8,5, 4,9 Гц, 1H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,11 (d, *J*=6,5 Гц, 3H). Абсолютная стереохимия двух энантиомеров, соответствующих двум пикам продуктов, является неизвестной, и ее присваивали условно.

Стадия 9. **5-(((1R,2R,3S)-2-Амино-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (179-12)**

В реакционный флакон с магнитным якорем, содержащий раствор трет-бутил-((1R,2S,5R)-2-метил-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамата (**179-10**, пик 1, 24 мг, 0,069 ммоль) в DCM (1 мл), добавляли TFA (0,05 мл, 0,65 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Затем раствор концентрировали до сухого состояния. Затем полученный продукт подвергали азеотропной перегонке с метанолом и дихлорметаном с получением неочищенного **179-12** в виде прозрачной смолы, которую переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 248,3$.

Стадия 10. **5-(((1R,2R,3S)-2-(Диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (179-13)**

В реакционный флакон с магнитным якорем, содержащий раствор 5-(((1R,2R,3S)-2-амино-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (**179-12**, 25 мг, 0,069 ммоль) и ацетальдегида (0,02 мл, 0,356 ммоль) в DMF (0,5 мл), добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (78 мг, 0,368 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 23 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и 50% нас. водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и пропускали через фазовый сепаратор. Водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **179-13** в виде жидкости янтарного цвета. MS $[M+H]^+ = 304,3$. Продукт переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 11. **Этил-2-(хлорметил)-4-(((1R,2R,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)бензоат (179-14)**

К раствору 5-(((1R,2R,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (**179-13**, 21 мг, 0,069 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли тионилхлорид (0,03 мл, 0,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном с получением неочищенного **179-14** в виде светло-коричневого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 368,3$.

Стадия 12. **Соль НС(О)ОН и 3-(5-(((1R,2R,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-207)**

К раствору этил-2-(хлорметил)-4-(((1R,2R,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)бензоата (**179-14**, 25,5 мг, 0,069 ммоль) в DMF (0,5 мл) и DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль), который барботировали азотом, добавляли одной порцией 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1c**, 18,8 мг, 0,114 ммоль) и полученную смесь снова барботировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч. и затем разбавляли этилацетатом (40 мл). Водную смесь промывали нас. водным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOH:EtOAc (об./об. = 1:3) в DCM с 0,1% триэтиламина в качестве модификатора и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 × 50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.) с получением формиатной соли **I-207** (0,5 мг, 1 мкмоль, выход 2%). MS $[M+H]^+ = 414,4$. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-*d*₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,01 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,11-4,94 (m, 1H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,02 (dd, *J*=9,3, 5,0 Гц, 1H), 2,89-2,58 (m, 7H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,37 (dtd, *J*=12,4, 10,2, 7,7 Гц, 1H), 1,12 (d, *J*=6,5

Гц, 3H), 1,06 (t, $J=7,1$ Гц, 6H).

Стадия 13. 5-(((1S,2R,5S)-2-Амино-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (179-15)

В реакционный флакон с магнитным якорем, содержащий раствор трет-бутил-(((1S,2R,5S)-2-метил-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)циклопентил)карбамата (**179-11**, пик 2, 25 мг, 0,072 ммоль) в DCM (1 мл), добавляли TFA (0,05 мл, 0,65 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и затем подвергали азеотропной перегонке с метанолом и дихлорметаном с получением неочищенного **179-15** в виде прозрачной смолы. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 248,3$.

Стадия 14. 5-(((1S,2s,3S)-2-(Диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (179-16)

В реакционный флакон с магнитным якорем, содержащий раствор 5-(((1S,2R,5S)-2-амино-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (**179-15**, 26 мг, 0,072 ммоль) и ацетальдегида (0,02 мл, 0,4 ммоль) в DMF (0,5 мл), добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (82 мг, 0,39 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном и 50% нас. водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и пропускали через фазовый сепаратор. Водный раствор экстрагировали дихлорметаном и затем концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного **179-16** (25 мг, 0,065 ммоль, выход 90%) в виде жидкости янтарного цвета. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS $[M+H]^+ = 304,4$.

Стадия 15. Этил-2-(хлорметил)-4-(((1S,2S,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)бензоат (179-17)

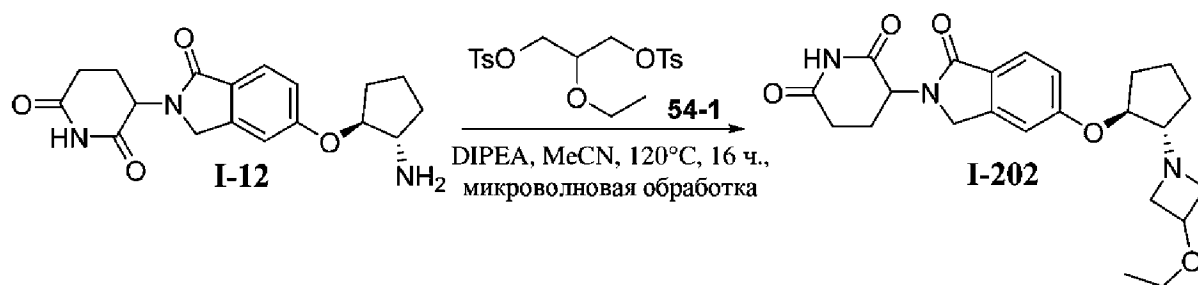
К раствору 5-(((1S,2S,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (**179-16**, 22 мг, 0,073 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли тионилхлорид (0,03 мл, 0,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 17 ч. Реакционный раствор концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном с получением неочищенного **179-17** в виде темно-коричневой смолы. Неочищенный материал переносили на следующую стадию реакции без очистки. MS $[M+H]^+ = 368,3$.

Стадия 16. 3-(5-(((1S,2S,3S)-2-(Диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-208)

К раствору этил-2-(хлорметил)-4-(((1S,2S,3S)-2-(диэтиламино)-3-метилциклопентил)окси)бензоата (**179-17**, 26,7 мг, 0,073 ммоль) в DMF (0,5 мл) и DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль), который барботировали азотом, добавляли одной порцией 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (**1-1c**, 19,5 мг, 0,118 ммоль) и полученную смесь снова барботировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч. и затем разбавляли этилацетатом (40 мл). Смесь промывали нас. водным раствором

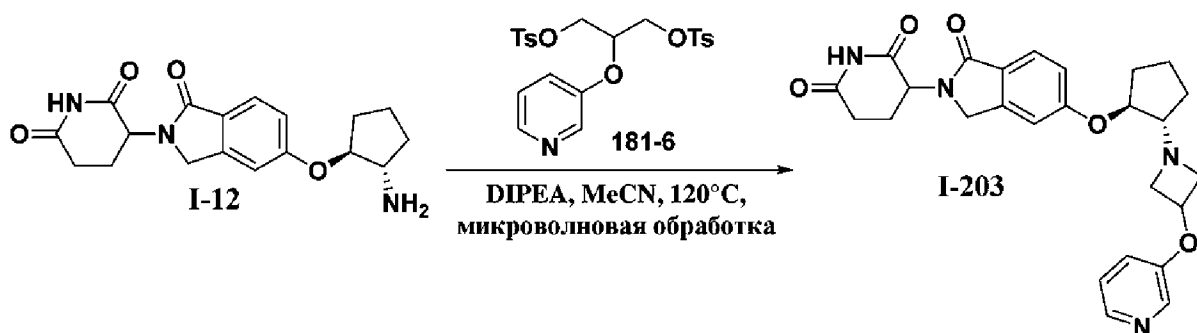
бикарбоната натрия (2×10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOH:EtOAc (об./об. = 1:3) в DCM с 0,1% триэтиламина в качестве модификатора и затем дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: X-bridge C18 OBD, 5 мкм, 30×50 мм; условия: вода/MeCN с 0,1% муравьиной кислоты, 75 мл/мин.; вводимый объем 1,5 мл; градиент: 5-20% MeCN, время градиента: 3,5 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-208** (1,1 мг, 2,27 мкмоль, выход 3%): MS $[M+H]^+ = 414,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 5,12-5,01 (m, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,44-4,22 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 2H), 1,05 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,99 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 180. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-Этоксизетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-202)



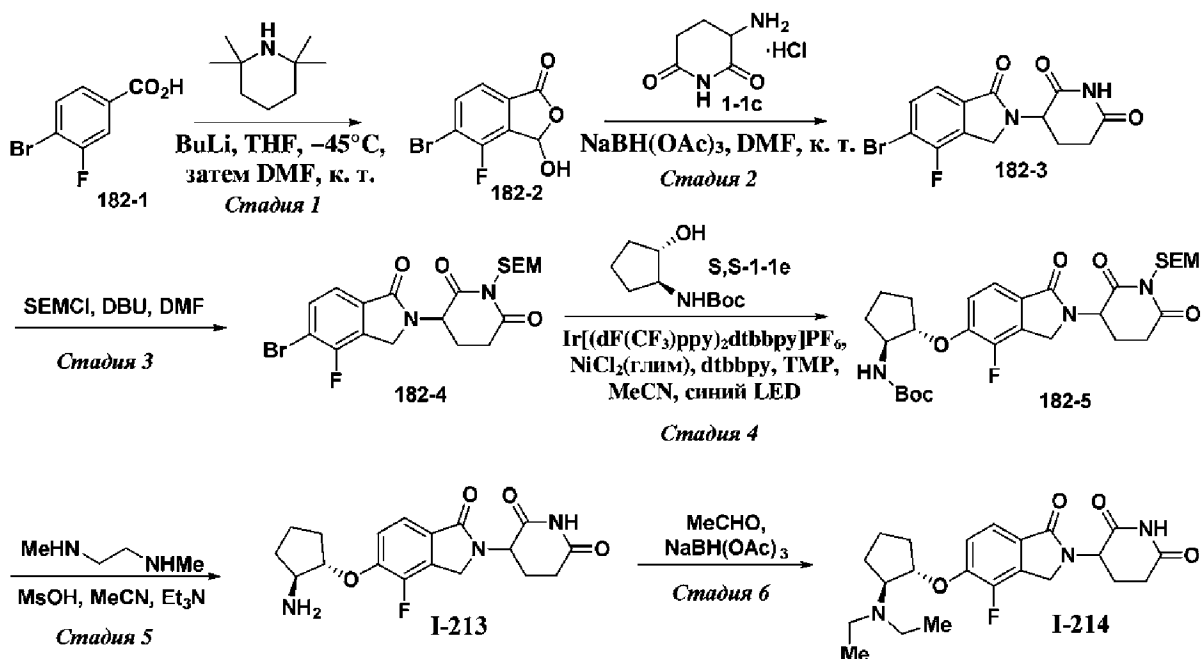
К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 200 мг, 0,580 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2-этоксипропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**54-1**, 374 мг, 0,870 ммоль) и DIPEA (0,36 мл, 1,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 6% MeOH в DCM с получением **I-202** (25,0 мг, 0,0580 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 428,25$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 2H), 2,87-2,810 (m, 5H), 2,60-2,32 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,39-1,38 (m, 1H), 1,07 (t, 6,8 Гц, 3H).

Пример 181. 3-(1-Оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(пиридин-3-илокси)зетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-203)



К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-12**, 200 мг, 0,580 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-(пиридин-3-илокси)пропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (**181-6**, 330 мг, 0,690 ммоль) и DIPEA (0,45 г, 3,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: ZORBAX ECLIPSE XDB C18 (150 мм × 19 мм), 5,0 мкм, подвижная фаза А: 0,01% HCOOH (водн.), подвижная фаза В: ацетонитрил, время (мин.)/%В: 0/5, 2/20, 10/40; расход: 20 мл/мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-203** (25,0 мг, 50,0 мкмоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 477,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,96 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,09 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,58-4,22 (m, 3H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,12-2,67 (m, 4H), 2,60-2,32 (m, 4H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,44-1,41 (m, 1H).

Пример 182. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси))-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-213**) и 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси))-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-214**)



Стадия 1. 5-Бром-4-фтор-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-он (182-2)

К перемешиваемому раствору TMP (9,7 мл, 57 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям BuLi (2,7 М в гептане, 20,3 мл, 54,7 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Затем реакционную смесь охлаждали до приблизительно -45°C (с применением бани с сухим льдом/MeCN), добавляли по каплям 4-бром-3-фторбензойную кислоту (**182-1**, 4,99 г, 22,8 ммоль), растворенную в THF (15 мл), и перемешивание продолжали при -45°C в течение 5 ч. Затем добавляли по каплям DMF (2,7 мл, 34 ммоль), обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 3 М водн. раствором HCl (40 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **182-2** (2,91 г, 11,4 ммоль, выход 50%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 247,0. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-*d*₃) δ 7,90 (dd, *J*=8,0, 5,8 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,92 (br s, 1H).

Стадия 2. 3-(5-Бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (182-3)

К перемешиваемому раствору **182-2** (2,90 г, 11,7 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли соль HCl и 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-1c**, 2,90 г, 17,6 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (6,22 г, 29,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (50 мл) и охлаждали до 0°C с помощью бани с водой/льдом, что приводило к образованию осадка. Полученную смесь фильтровали и темно-синее твердое вещество промывали с помощью Et₂O (×3). Полученное твердое вещество высушивали в вакуумной печи с получением **182-3** (1,89 г, 5,31 ммоль, выход 45%) в виде серого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 341,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,88 (dd, *J*=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H),

4,62 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H).

Стадия 3. **3-(5-Бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-триметилсилил)этокс)иметил)пиперидин-2,6-дион (182-4)**

К перемешиваемой суспензии **182-3** (500 мг, 1,47 ммоль) и DBU (0,44 мл, 2,9 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли одной порцией SEMCl (0,39 мл, 2,2 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH_4Cl , экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **182-4** (232 мг, 0,463 ммоль, выход 32%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 469,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,70 (dd, $J=8,0, 5,8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,31-5,15 (m, 3H), 4,55 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,04 (ddd, $J=17,9, 4,7, 2,5$ Гц, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,35 (qd, $J=13,3, 4,7$ Гц, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 4. **трет-Бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-триметилсилил)этокс)иметил)пиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (182-5)**

К смеси **182-4** (232 мг, 0,492 ммоль), трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамата (**1-1e**, 149 мг, 0,738 ммоль), NiCl_2 (глим) (5,4 мг, 0,025 ммоль), dtbbpy (6,6 мг, 0,025 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (5,5 мг, 4,9 мкмоль) в MeCN (4 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP, 0,13 мл, 0,74 ммоль). Затем полученную смесь энергично перемешивали в течение 49 часов в условиях освещения голубыми LED-лампами при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 10% EtOH в DCM с получением **182-5** (207 мг, 0,175 ммоль, чистота ~50%, выход 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 590,1$. Соединение переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 5. **3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-213)**

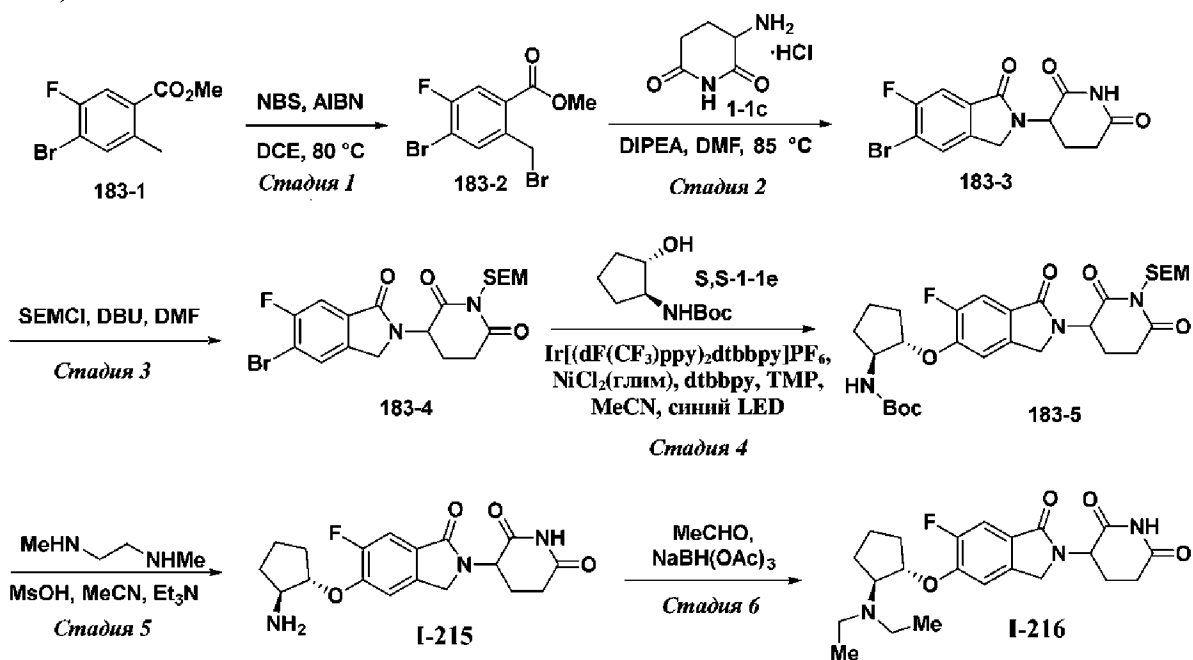
К раствору **182-5** (207 мг, 0,175 ммоль, чистота ~50%) в MeCN (1 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (0,11 мл, 1,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Затем добавляли по каплям Et_3N (0,37 мл, 2,6 ммоль) при 0°C и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. Добавляли N, N-диметилендиамин (0,03 мл, 0,3 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM:EtOH ($v/v=4:1$) ($\times 3$). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на

силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM с получением **I-213** (37 мг, 0,10 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 362,2. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 7,50 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5,03 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,53-4,27 (m, 3H), 3,38 (tt, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 2,88-2,66 (m, 2H), 2,41 (qd, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H, плечо в остаточном сигнале H₂O пик), 2,04-1,97 (m, 3H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,46-1,34 (m, 1H).

Стадия 6. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Диэтиламино)циклопентил)окси)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-214)

К перемешиваемому раствору **I-213** (35 мг, 0,097 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (62 мг, 0,29 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ацетальдегид (0,02 мл, 0,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 35 мин. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et₃N) в DCM с получением **I-214** (29 мг, 0,068 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 418,3. ¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 8,81 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,28 (ddd, J=8,5, 7,3, 2,3 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,66 (dt, J=7,0, 3,1 Гц, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,41-3,26 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,64-2,48 (m, 4H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 0,99 (t, J=7,1 Гц, 6H).

Пример 183. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-215) и 3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-216)



Стадия 1. Метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоат (183-2)

К перемешиваемому раствору 4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (**183-1**, 2700 мг, 10,93 ммоль) в DCE (25 мл) в атмосфере азота добавляли NBS (2140 мг, 12,02 ммоль) с

последующим добавлением AIBN (90 мг, 0,55 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали при 85°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и затем экстрагировали с помощью DCM ($\times 3$). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением **183-2** (3,37 г, 9,30 ммоль, выход 85%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,73 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Стадия 2. **3-(5-Бром-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (183-3)**

К раствору **183-2** (3,37 г, 9,30 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли соль HCl и 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-1c**, 2,30 г, 14,0 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (8,1 мл, 47 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 дней. Избыток DIPEA удаляли путем концентрирования смеси до постоянного объема при 100 мбар и при температуре 40°C. Затем реакционную смесь выливали в коническую колбу, содержащую H_2O (80 мл). Образованный осадок фильтровали и промывали с помощью H_2O ($\times 2$) и Et_2O ($\times 2$). Полученное твердое вещество высушивали в вакуумной печи в течение 5 часов с получением **183-3** (2,22 г, 6,51 ммоль, выход 70%) в виде темно-серого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 341,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,05 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,12 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, $J=13,2$, 4,5 Гц, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H).

Стадия 3. **3-(5-Бром-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион (183-4)**

К перемешиваемому раствору **183-3** (800 мг, 2,35 ммоль) и DBU (0,70 мл, 4,7 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли SEMCl (0,62 мл, 3,5 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество DBU (0,70 мл, 4,7 ммоль) и SEMCl (0,62 мл, 3,5 ммоль) при 0°C и перемешивание продолжали в течение 2 часов при к. т. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 30% ацетона в гептане с получением **183-4** (683 мг, 1,45 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,73 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,23-5,09 (m, 3H), 4,36 (q, $J=16,2$ Гц, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,99 (ddd, $J=17,9$, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 2,87 (ddd, $J=18,0$, 13,3, 5,5 Гц, 1H), 2,32 (qd, $J=13,2$, 4,8 Гц, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 4. **трет-Бутил-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксо-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)карбамат (183-5)**

К смеси **183-4** (683 мг, 1,45 ммоль), трет-бутил-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамата (**1-1e**, 350 мг, 1,74 ммоль), NiCl_2 (глим) (16 мг, 0,072 ммоль), dtbbpy (19 мг, 0,072 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (16 мг, 0,014 ммоль) в

MeCN (8 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,37 мл, 2,2 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 48 часов в условиях освещения голубыми LED-лампами при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **183-5** (420 мг, 0,639 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. MS $[M+Na]^+$ = 614,2. 1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,62-7,49 (m, 1H), 7,47 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 5,22-5,04 (m, 3H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,02-2,79 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 5. 3-(5-(((1S,2S)-2-Аминоциклопентил)окси)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-215)

К перемешиваемому раствору **183-5** (420 мг, 0,639 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (0,5 мл, 7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Добавляли по каплям Et_3N (1,5 мл, 11 ммоль) при 0°C и обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. Затем добавляли N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (0,15 мл, 1,4 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь разбавляли нас. водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали смесью DCM:EtOH (об./об. = 4:1) ($\times 4$). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в градиенте от 0 до 100% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et_3N) в DCM с получением **I-215** (183 мг, 0,496 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+$ = 362,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,09 (dt, $J=13,1$, 4,6 Гц, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,41 (dd, $J=17,3$, 7,2 Гц, 1H), 4,29 (dd, $J=17,3$, 8,0 Гц, 1H), 3,79-3,58 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 4H).

Стадия 6. 3-(5-(((1S,2S)-2-(Диэтиламино)циклопентил)окси)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-216)

К перемешиваемому раствору **I-215** (150 мг, 0,415 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (264 мг, 1,25 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли ацетальдегид (0,07 мл, 1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1, с 1% Et_3N) в DCM с получением **I-216** (87,5 мг, 0,206 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества. MS $[M+H]^+$ = 418,2. 1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,45 (br s, 1H), 7,51 (dd, $J=9,8$, 3,1 Гц, 1H), 7,37 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,16 (ddd, $J=13,3$, 5,3, 3,5 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48-4,17 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 4H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,64 (s, 1H), 1,07 (t, $J=7,1$ Гц, 6H).

Биологические анализы и данные

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить посредством следующих способов *in vitro*.

Пример 184. Количественное определение уровней содержания 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 содержания белков IKZF1, IKZF2 и GSPT1 в ответ на воздействие соединений. Метку Prolabel получали из альфа-фрагмента бета-галактозидазы, и она имеет следующую последовательность белка: mssnslavvlqrrdwenpgvtqlnrlaahppfaswrnseeartdrpsqqrlslnge. Комплементарный фрагмент бета-галактозидазы (от DiscoverX) добавляли к метке Prolabel с образованием активного фермента бета-галактозидазы, активность которого можно точно измерить. Благодаря этому можно количественно определить уровни содержания 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 содержания 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 обеспечивали их уравнивание 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 считывали показатели люминесценции с помощью планшет-ридера Envision (Perkin Elmer). Данные анализировали и визуализировали с помощью пакета программного обеспечения Spotfire.

В таблице 14 показана активность в отношении разрушения Helios (IKZF2), Ikaros (IKZF1) и белка 1 перехода между фазами G1 и S (GSPT1) для соединений по настоящему изобретению в анализах Prolabel в клетках 293GT (% разрушения указан при 10 мкМ).

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-1	-	10%	> 30	> 30
-2	-	10%	> 30	> 30
-3	0 ,256	40%	> 30	-
-4	4 ,2	25%	> 30	-
-5	0 ,170	60%	> 30	-
-6	-	5%	> 30	-
-7	0 ,037	85%	> 30	-
-8	0 ,176	50%	> 30	> 30
-9	> 30	0%	> 30	-
-10	> 30	0%	> 30	-
-11	0 ,129	75%	> 30	> 30
-12	0 ,139	65%	> 30	> 30
-13	0 ,016	85%	> 30	> 30
	0	60%	>	>

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-14	,282		30	30
-15	0 ,565	50%	> 30	> 50
-16	0 ,032	85%	> 30	> 30
-17	0 ,018	80%	> 30	-
-18	0 ,266	50%	> 30	-
-19	-	10%	> 30	-
-20	0 ,025	75%	> 30	> 30
-21	0 ,237	30%	> 30	> 30
-22	0 ,016	80%	> 50	> 30
-23	0 ,067	80%	> 30	> 30
-24	0 ,064	80%	> 30	> 30
-25	0 ,025	80%	> 30	> 30
-26	> 30	0%	> 30	-
-27	0 ,548	50%	> 30	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-28	> 30	0%	> 30	> 30
-29	0 ,028	80%	> 30	-
-30	> 30	0%	> 30	> 30
-31	0 ,006	90%	3 ,2	> 30
-32	0 ,011	85%	> 30	> 30
-33	0 ,163	55%	> 30	> 30
-34	> 30	0%	> 50	-
-35	-	10%	> 30	> 30
-36	0 ,037	80%	> 30	-
-37	> 30	0%	> 50	> 50
-49	0 ,007	86%	> 30	> 30
-50	0 ,007	85%	> 30	-
-51	0 ,006	90%	> 30	> 30
	0	89%	>	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-52	,005		30	
-53	0 ,003	88%	> 30	-
-48	0 ,003	89%	> 30	> 30
-54	0 ,001	91%	> 30	-
-55	0 ,004	91%	> 30	> 30
-56	0 ,002	91%	> 30	> 30
-38	0 ,015	86%	> 30	> 50
-39	0 ,11	57%	> 30	-
-43	> 30	0%	> 30	
-44	0 ,465	42%	> 30	-
-46	> 30	0%	> 30	-
-47	> 30	11%	> 30	-
-136	0 ,131	58%	> 30	-
-96	0 ,099	81%	> 30	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-137	0 ,030	80%	> 30	-
-138	0 ,049	83%	> 30	-
-139	0 ,048	83%	> 30	-
-141	0 ,157	77%	> 30	-
-142	0 ,034	83%	> 30	-
-143	0 ,022	81%	> 30	-
-144	0 ,015	88%	> 30	-
-145	0 ,161	52%	> 30	-
-146	0 ,014	83%	> 30	-
-147	0 ,159	44%	> 30	-
-148	9 ,938	33%	> 30	-
-149	0 ,012	77%	> 30	-
-150	0 ,243	51%	> 30	-
	0	53%	>	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-151	,443		30	
-152	0 ,052	82%	> 30	-
-153	0 ,014	85%	> 30	-
-154	0 ,034	83%	> 30	-
-155	0 ,485	65%	0 ,10	-
-156	0 ,133	70%	> 30	-
-157	0 ,071	61%	> 30	-
-158	0 ,027	82%	> 30	-
-159	0 ,040	75%	> 30	> 30
-160	0 ,077	75%	> 30	-
-161	0 ,032	80%	> 30	-
-162	0 ,082	64%	> 30	-
-163	0 ,039	78%	> 30	-
-164	0 ,23	71%	> 30	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-165	0 ,071	72%	> 30	-
-166	0 ,007	81%	> 30	-
-167	0 ,062	75%	> 30	-
-168	0 ,009	83%	> 30	-
-169	> 30	2%	> 30	-
-170	0 ,194	67%	> 30	-
-171	0 ,021	74%	> 30	-
-172	0 ,124	58%	> 30	-
-173	0 ,037	84%	> 30	> 30
-174	0 ,085	86%	> 30	-
-175	-	-	> 30	-
-176	0 ,027	89%	> 30	-
-177	0 ,002	92%	> 30	-
	0	92%	>	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-178	,006		30	
-179	0 ,007	85%	> 30	-
-180	0 ,017	81%	> 30	-
-182	0 ,017	76%	> 30	-
-183	0 ,010	84%	> 30	-
-184	0 ,053	38%	> 30	-
-185	0 ,096	66%	-	-
-187	0 ,012	79%	> 30	-
-186	0 ,007	86%	> 30	-
-188	0 ,003	70%	> 30	-
-189	0 ,104	70%	> 30	-
-190	1 ,089	39%	> 30	-
-191	0 ,065	83%	> 30	> 30
-192	0 ,035	77%	> 30	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-193	0 ,039	79%	> 30	-
-194	0 ,015	83%	> 30	> 30
-195	0 ,005	85%	> 30	> 30
-196	0 ,084	68%	> 30	-
-197	0 ,084	68%	> 30	-
-198	0 ,076	67%	> 30	-
-199	0 ,130	71%	> 30	-
-200	0 ,057	71%	> 30	-
-201	0 ,260	46%	> 30	-
-71	0 ,018	88%	> 30	-
-72	0 ,361	57%	> 30	-
-73	0 ,136	66%	> 30	-
-74	0 ,037	58%	> 30	-
	0	79%	>	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-75	,065		30	
-76	0 ,137	79%	> 30	-
-77	0 ,141	86%	> 30	-
-78	0 ,880	50%	> 30	-
-80	0 ,263	65%	> 30	-
-81	0 ,046	85%	> 30	-
-82	2 ,64	58%	> 30	-
-83	0 ,029	86%	> 30	-
-84	0 ,118	35%	> 30	-
-85	0 ,087	69%	> 30	-
-86	0 ,177	76%	> 30	-
-87	0 ,082	79%	> 30	-
-88	5 ,528	57%	> 30	-
-89	0 ,038	82%	> 30	> 30

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-90	0 ,246	57%	> 30	-
-91	0 ,129	58%	> 30	-
-92	0 ,124	60%	> 30	-
-93	0 ,345	60%	> 30	-
-95	0 ,036	84%	> 30	-
-94	0 ,074	84%	> 30	-
-97	0 ,592	36%	> 30	-
-98	0 ,055	80%	> 30	-
-101	0 ,067	73%	> 30	-
-102	0 ,067	73%	> 30	-
-103	0 ,060	54%	-	-
-104	0 ,028	87%	> 30	-
-105	0 ,234	52%	> 30	-
	0	51%	>	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-106	,411		30	
-107	0 ,016	89%	> 30	-
-110	0 ,022	89%	> 30	-
-111	0 ,364	59%	> 30	-
-112	0 ,0002	95%	> 30	-
-113	0 ,0008	93%	> 30	> 30
-114	0 ,458	54%	> 30	-
-115	0 ,008	90%	> 30	-
-116	0 ,041	65%	> 30	-
-119	0 ,091	59%	-	-
-118	0 ,045	67%	-	-
-120	0 ,212	66%	> 30	> 30
-121	0 ,0003	94%	> 30	-
-122	0 ,027	84%	> 30	> 30

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-123	0 ,196	82%	> 30	-
-129	0 ,082	70%	> 30	-
-130	0 ,050	50%	> 30	-
-79	0 ,027	85%	> 30	-
-131	0 ,012	91%	> 30	-
-132	0 ,134	80%	> 30	-
-133	0 ,045	81%	> 30	-
-134	0 ,207	56%	> 30	-
-135	0 ,003	92%	- 30	>
-57	0 ,047	80%	> 30	-
-58	0 ,064	75%	> 30	-
-59	1 ,31	39%	> 30	-
-60	0 ,157	61%	> 30	-
	0	84%	>	>

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-61	,028		30	30
-62	0 ,057	88	> 30	-
-63	0 ,011	85%	> 30	> 30
-64	0 ,036	84%	> 30	-
-65	0 ,157	76%	> 30	-
-66	0 ,096	81%	> 30	-
-67	0 ,066	74%	> 30	-
-68	0 ,004	90%	> 30	> 30
-69	0 ,014	84%	> 30	> 30
-99	0 ,11	86%	> 30	-
-100	0 ,044	86%	> 30	-
-213	> 30	20%	> 30	-
-214	0 ,33	40%	> 30	-
-215	> 30	30%	> 30	-

соед.	I KZF2, EC ₅₀ (мМ)	% снижения уровня белка IKZF2 при 10 мкМ, 24 ч.	I KZF1, EC ₅₀ (мМ)	G SPT1, EC ₅₀ (мМ)
-216	0 12	60%	> 30	-

Пример 185. 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 (сRPMI), 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 сRPMI 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 пермеабелизовали 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).

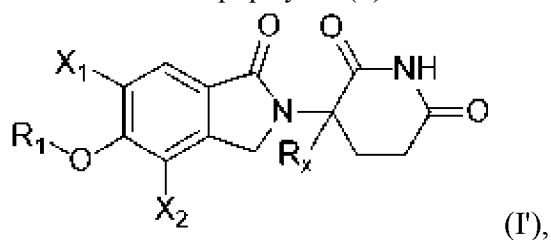
Функциональный анализ размножившихся Treg-клеток

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)-карбоксифлуоресцеина, 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, высеянными в планшет в отдельности.

Специалистам в данной области техники будут понятны многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных конкретно в данном документе, или же путем проведения всего лишь обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

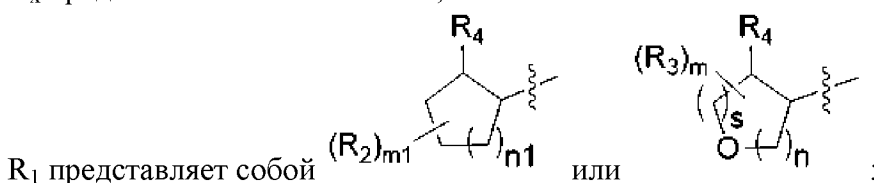


где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) галогеналкил,

(C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_7) циклоалкил, галоген, -CN, -OH или $-NH_2$;

R_x представляет собой H или D;



каждый R_2 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -CN, -OH или $-NH_2$; или

два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R_2 , когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R_2 и R_6 вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, -OH, -CN и $-NH_2$;

каждый R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH или $-NH_2$;

R_4 представляет собой $-OR_5$ или $-NR_6R_6$;

R_5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R_6 и R_6 независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_2-C_6) гидроксиалкил,

(C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R₇, и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R₁₂; или

R₆ и R_{6'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R₈; или

R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R₇ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R₉;

каждый R₈ независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, -CN, -OH, -NR₁₃R₁₄, -NH₂, -O(C₃-C₇)циклоалкил, -O-4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, -O(C₆-C₁₀)арил или -O-5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкокси необязательно замещен одним - тремя R₁₀, и при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R₁₁; или

два R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное двумя R₁₅; или два R₈, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R₈ вместе с тем же атомом, к которому они присоединены, образуют =(O);

каждый R₉ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)алкокси,

(C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, (C₃-C₆)циклоалкил, -OH, -CN, -NH₂ или -NR₁₃R₁₄; или

два R₉ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₇)циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂; или два R₉, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым

они присоединены, образуют (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R₁₀ независимо в каждом случае выбран из (C₃-C₇)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R₁₁ независимо в каждом случае выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила,

(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)алкокси,

(C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -OH, -CN или -NH₂;

два R₁₂ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R₁₃ и R₁₄ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₇)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

два R₁₅ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

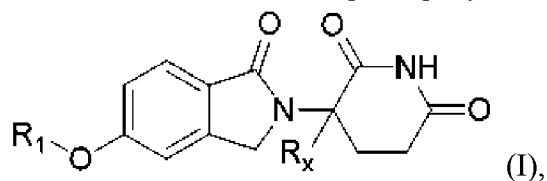
каждый из m и m1 независимо равняется 0, 1 или 2;

n1 равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где s+n ≤ 4;

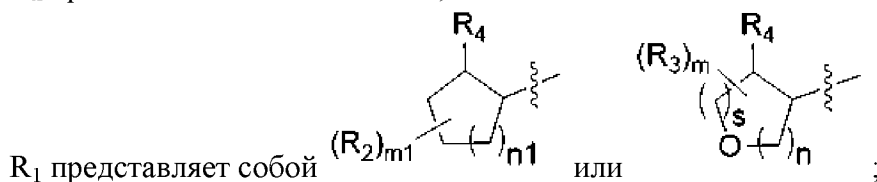
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (I),



где

R_x представляет собой H или D;



каждый R₂ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил,

(C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -CN, -OH или -NH₂; или

два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или два R₂, когда они находятся при смежных атомах углерода, вместе образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -OH или -NH₂;

R₄ представляет собой -OR₅ или -NR₆R₆;

R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из R₆ и R₆' независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом алкил необязательно замещен одним - тремя R₇; или

R₆ и R₆' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя R₈; или

R₂ и R₆ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, N и S, и необязательно замещенное одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый R₇ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R₉;

каждый R₈ независимо в каждом случае представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, -CN, -OH или -NH₂, при этом

алкокси необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из (C₃-C₇)циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S; или

два R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый R₉ независимо в каждом случае представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, галоген, -OH, -CN или -NH₂; или

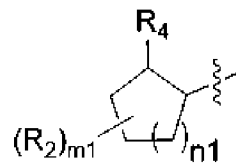
два R₉ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, -OH, -CN и -NH₂;

каждый из m и m1 независимо равняется 0, 1 или 2;

n1 равняется 0, 1, 2 или 3; и

каждый из s и n независимо равняется 1, 2 или 3, где s+n ≤ 4;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

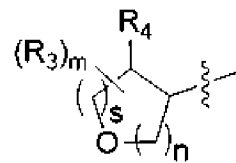


3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R₁ представляет собой

4. Соединение по п. 1 или п. 2, где n1 равняется 0, 1 или 2.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, где m1 равняется 0.

6. Соединение по любому из пп. 1-3, где m1 равняется 2.

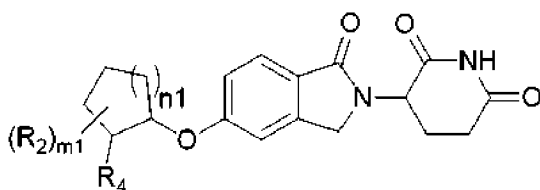


7. Соединение по п. 1 или п. 2, где R₁ представляет собой

8. Соединение по п. 7, где n равняется 2, и s равняется 1 или 2.

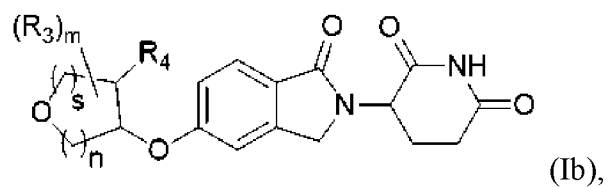
9. Соединение по п. 7 или п. 8, где m равняется 0 или 1.

10. Соединение по п. 1 или п. 2, характеризующееся формулой (Ia) или формулой (Ib):



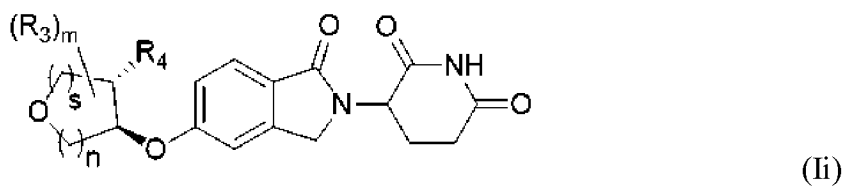
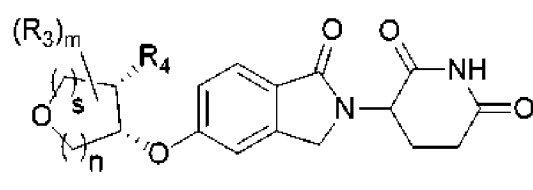
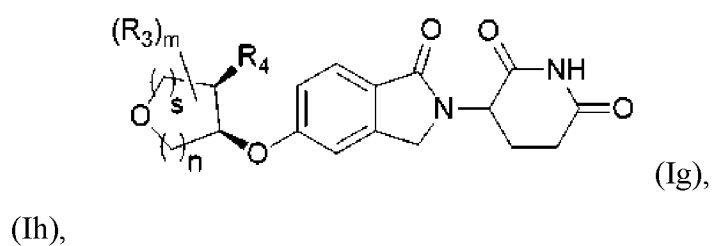
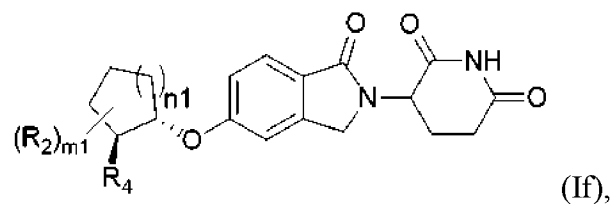
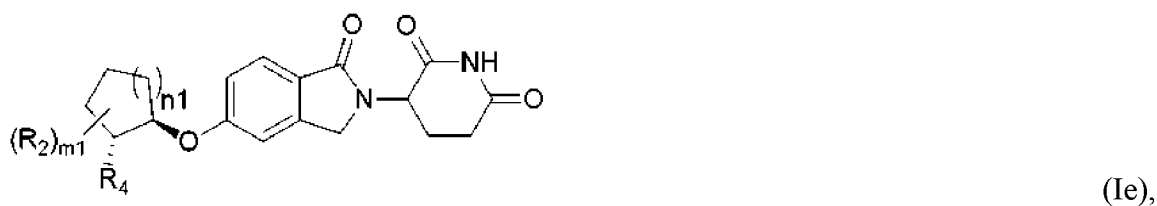
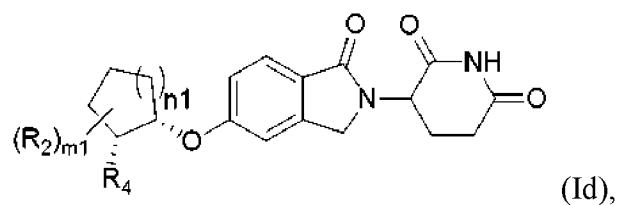
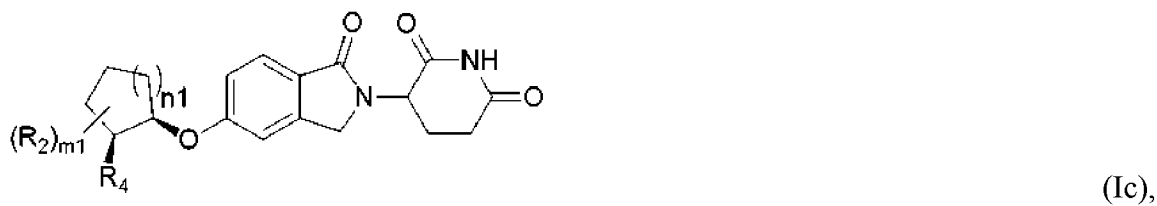
(Ia)

или

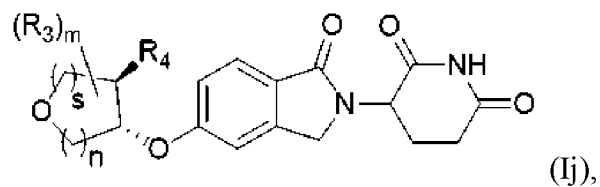


или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

11. Соединение по п. 1 или п. 2, характеризующееся формулой (Ic), формулой (Id), формулой (Ie), формулой (If), формулой (Ig), формулой (Ih), формулой (Ii) или формулой (Ij):

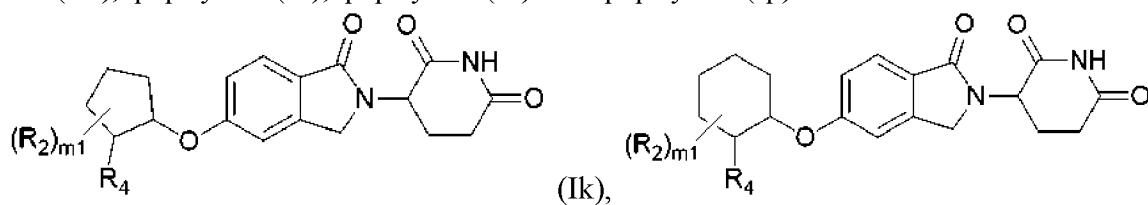


ИЛИ

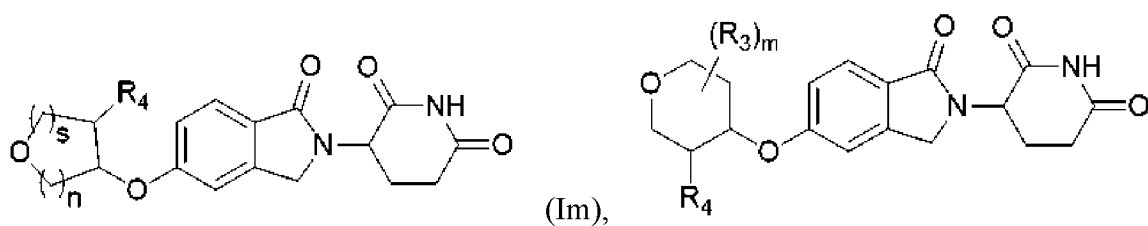


или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

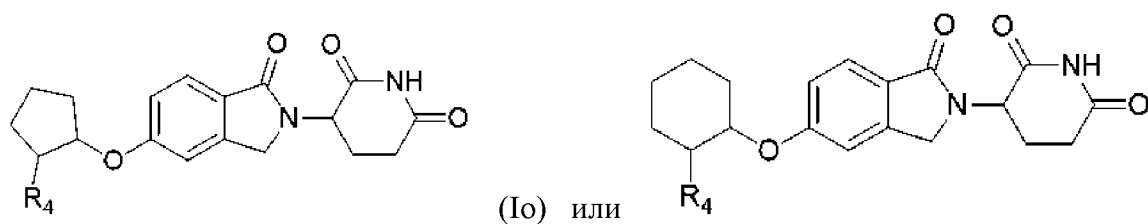
12. Соединение по п. 1 или п. 2, характеризующееся формулой (Ik), формулой (Il), формулой (Im), формулой (In), формулой (Io) или формулой (Ip):



(Il),



(In),



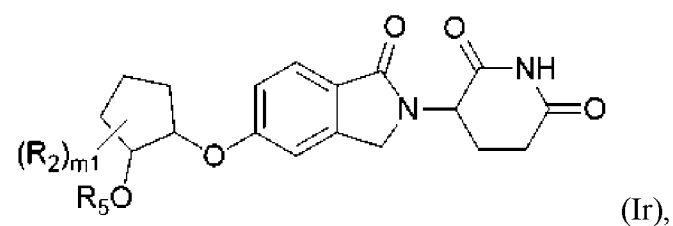
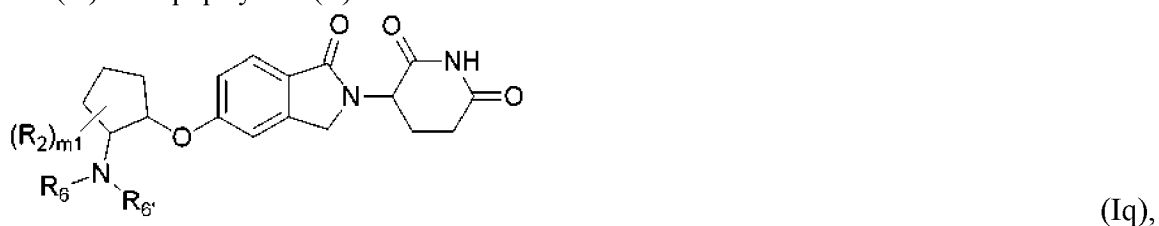
(Ip),

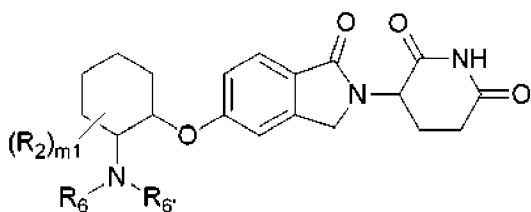
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R_4 представляет собой $-OR_5$.

14. Соединение по любому из пп. 1-12, где R_4 представляет собой $-NR_6R_{6'}$.

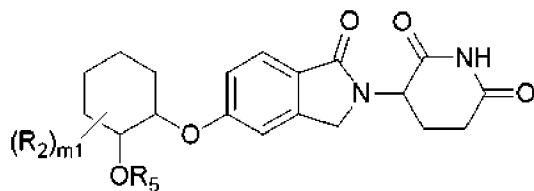
15. Соединение по п. 1 или п. 2, характеризующееся формулой (Iq), формулой (Ir), формулой (Is) или формулой (It):





(Is)

или



(It),

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

16. Соединение по п. 1, выбранное из

3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-((2,2-дифторэтил)(этил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-метилоктагидроциклопента[b]пиррол-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-метоксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(бензилокси)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(диэтиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

диона;

3-(5-((2-аминоциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-феноксциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-феноксциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-феноксциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-феноксциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-феноксциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(бензиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(бензиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(бензиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(бензиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(бензиламино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((3S,4S)-3-(бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((3R,4S)-3-(бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((3R,4R)-3-(бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((3S,4R)-3-(бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((3-(бензиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(бензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(этил(2-фторэтил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(изопропил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(изопропил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(изопропил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(бис(циклопропилметил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-(пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-морфолиноциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(дибензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(дибензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(дибензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(дибензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(дибензиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

цис-3-(5-((2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

транс-3-(5-((2-(диэтиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-(((1R,2R)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1R,2S)-2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((2-(метиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 1-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила;
- 1-(((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила;
- 1-(((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила;
- 1-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила;
- 1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила;
- 3-(5-(((1S,2S)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1S,2R)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1R,2R)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1R,2S)-2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((2-(бензил(метил)амино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3S,4S)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3R,4S)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3R,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3S,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((1S,2S)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((1R,2R)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-((1S,2R)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((1R,2S)-2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(2-(бензиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3R,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3S,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((4-аминотетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3R,4S)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3R,4R)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3S,4R)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((3S,4S)-4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((4-(диэтиламино)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1S,2S)-2-(этиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1S,2R)-2-(этиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1R,2R)-2-(этиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((1R,2S)-2-(этиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((2-(этиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;
- 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;
- 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

4-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

3-(5-((1S,2S)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1R,2S)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1R,2R)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1S,2R)-2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(диэтиламино)циклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(этил((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

3-(((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)амино)метил)бензонитрила;

3-(5-(((1S,2S)-2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(изопропиламино)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

1-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрила;

1-(((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрила;

1-(((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрила;

1-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрила;

1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбонитрила;

3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-трифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-(3-(2,2,2-трифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-дифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2-дифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2-дифторэтокси)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(этил(метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((пиридин-2-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((пиридин-2-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((пиридин-2-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((пиридин-2-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-((пиридин-2-илметил)амино)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-(пирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила;

(1S,3R)-3-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила;

(1R,3S)-3-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила;

транс-3-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила;

цис-3-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(этил)амино)метил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила;

3-(5-(((1S,2S)-2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(4-фторпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(1,5-оксазокан-5-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(3-(2-метоксифенокси)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(((1S,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(((1s,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(((1s,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(((1s,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(этил(((1s,3s)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1S,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(диэтиламино)-4,4-диметилциклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(этил(((1R,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(этил(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1R,2R)-2-(этил(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1R,2S)-2-(этил(((1R,3S)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-((2-(этил(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)амино)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-((2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1R,2S)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1R,2R)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1S,2R)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1S,2S)-2-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(1-оксо-5-((2-тиоморфолиноциклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-((2-(1,4-оксазепан-4-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-

диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-((((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(((1r,4S)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((2-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)амино)циклопептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-((2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклопептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклопептил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)циклогептил)окси)-1-

ил)пиперидин-2,6-диона;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер и таутомер.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

19. Фармацевтическая композиция по п. 17 или п. 18 для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

20. Способ разрушения IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

21. Способ лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

22. Способ модулирования уровней содержания белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

23. Способ уменьшения уровня пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемыми солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером и обеспечение уменьшения уровней содержания белка IKZF2.

24. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

25. Способ по п. 24, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

26. Способ по п. 24, где рак представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

27. Способ уменьшения уровней содержания белка IKZF2 у субъекта, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ по любому из пп. 20-27, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или инфузии.

29. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

30. Применение соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

31. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

32. Соединение по п. 31, где заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

33. Применение соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

34. Применение соединения по п. 33, где заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

По доверенности