

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190248 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.16(22) Дата подачи заявки
2019.07.11

(51) Int. Cl. *A61K 47/51* (2017.01)
A61K 47/54 (2017.01)
A61K 47/55 (2017.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(54) ДИМЕРНЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОТИВ МЕХАНИЗМОВ НА ОСНОВЕ ЦЕРЕБЛОНА

(31) 62/696,508

(32) 2018.07.11

(33) US

(86) PCT/US2019/041413

(87) WO 2020/014489 2020.01.16

(88) 2020.07.30

(71) Заявитель:

Х. ЛИ МОФФИТТ КЭНСЕР СЕНТЕР
ЭНД РИСЕРЧ ИНСТИТУТ, ИНК.
(US)

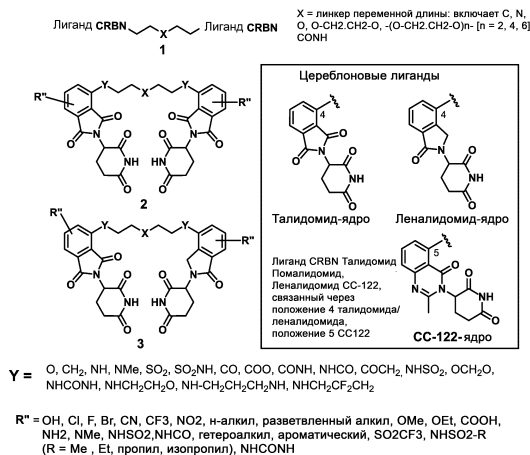
(72) Изобретатель:

Бёрнетт Перли, Лоуренс Николас Дж.,
Лоуренс Харшани (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Раскрыты малые молекулы против цереблону для усиления функции эффекторных Т-клеток. Также раскрыты способы получения этих молекул и способы их применения для лечения различных болезненных состояний.



A1

202190248

202190248

A1

ДИМЕРНЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОТИВ МЕХАНИЗМОВ НА ОСНОВЕ ЦЕРЕБЛОНА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В этой заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/696,508, поданной 11 июля 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Возникшие изначально как катастрофический тератоген, аналоги, полученные из талидомида, известные как иммуномодулирующие препараты, сейчас быстро разрабатываются для лечения рака. Одним из отличительных признаков иммуномодулирующей терапии является ее связь с активацией Т-лимфоцитов. (McDaniel, J.M. et al., *Adv. Hematol.* 2012:513702, 2012)). Одним из противораковых механизмов, предложенных для этого класса лекарств, является возникающий иммунный ответ против эндогенных антигенов, связанных с опухолью, который восстанавливает функциональный иммунный надзор против опухолевых клеток. Многочисленные барьеры препятствуют противоопухолевому иммунитету со сложностью, которая в значительной степени эволюционировала, чтобы контролировать аутоиммунное распознавание. На модели рыбок данио было показано, что талидомид модулирует функцию рецептора субстрата Е3-убиквитин-лигазы, известного как цереблон, что впоследствии приводит к аномальному развитию конечностей. (Ito, T. et al., *Science* 327(5971):1345, 2010). Цереблон сохраняется у всех видов позвоночных. Было заявлено, что «структурные различия между аналогами лекарственного средства IMiD будут влиять на эффективность и селективность распознавания и разложения субстрата (Chamberlain, P.P., et al., Structure of the human cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals the molecular basis for responsiveness to thalidomide analogs. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21:803-9, 2014). Физиологическая роль цереблона в Т-клеточной сигнализации и гомеостазе была продемонстрирована с использованием гомозиготных нокауты зародышевой линии *Crbn*, достигнутой *flp*-опосредованным вырезанием экзонов 3 и 4 после скрещивания с трансгенными мышами, экспрессирующими промотор яйцеклетки - рекомбиназу Cre (Rajadhyaksha, A.M., et al. *Behavioural Brain Res.* 226(2):428, 2012). Нокаут подавляет экспрессию *Crbn* во всех тканях, включая ткани кроветворного происхождения. Лимфоциты периферической крови и селезенки сходны по фенотипу и количеству у мышей с дефицитом по сравнению с однопометными C57BL6 дикого типа в возрасте 3 месяцев. Чтобы изучить внутренний

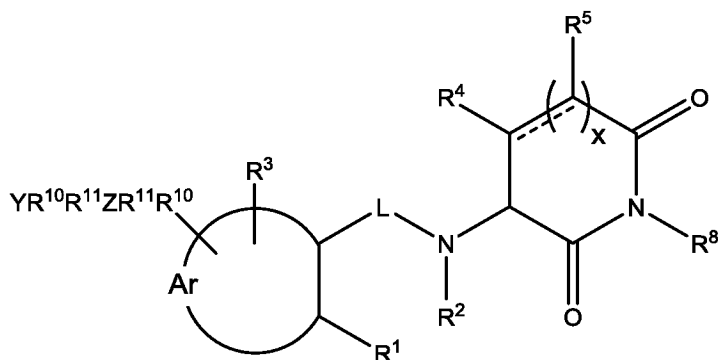
порог активации *Crbn*^{-/-} Т-клеток, были проведены исследования *in vitro* и перенос адоптивных клеток на полностью несовпадающих аллогенных хозяев и сублетально облученных конгенных мышей. Эти исследования показывают роль головного мозга в регуляции активации IL-2, IFN γ и Т-клеточных рецепторов. Используя меланому B16, было продемонстрировано, что генетическая абляция церебеллона приводит к значительной задержке роста опухоли.

Были бы желательны новые разработки таргетной терапии для основанных на церебеллонах механизмов потенцирования иммунотерапии злокачественных заболеваний. Многие из особенностей, связанных с дефицитом *Crbn*, заметны при терапии IMiD (McDaniel, J.M., et al. *Id.*; Luptakova, K.J., et al., *Cancer immunology, immunotherapy: CII* 62(1):39, 2013; Zhou, Y., et al., *Am. J. Hematol.* 83 (2), 144, 2008). Леналиомид, один из наиболее иммунологически активных иммуномодулирующих препаратов, был подтвержден для связывания с комплексом CRBN-DDB1 с использованием гранул и количественной масс-спектрометрии (МС) (Kronke, J., et al., *Science* 343(6168):301, 2014). Однако многочисленные барьеры препятствуют противоопухолевому иммунитету со сложностью, которая в значительной степени эволюционировала, чтобы контролировать аутоиммунное распознавание. Усовершенствованные методы, которые усиливают терапию блокадой контрольных точек, расширяют использование иммунотерапии у онкологических пациентов, которые имеют ограниченный терапевтический ответ на текущие агенты или развивают лекарственную устойчивость к терапии. Таким образом, необходимы новые соединения, которые нацелены на механизмы, основанные на мозговых клетках, и методы создания и использования новых соединений. Раскрытые здесь композиции и способы удовлетворяют эти и другие потребности.

Сущность изобретения

В соответствии с целями раскрытых материалов и способов, как это воплощено и широко описано в настоящем документе, раскрытый объект изобретения, в одном аспекте, относится к соединениям, композициям и способам получения и использования соединений и композиций. В конкретных примерах раскрыты димеры иммуномодулирующих лекарственных средств, например димеры лигандов E3-лигазы. Раскрытые здесь димеры могут представлять собой два одинаковых иммуномодулирующих препарата, связанных вместе, или два разных иммуномодулирующих препарата, связанных вместе.

В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения могут иметь структуру, представленную Формулой I:



Формула I

где

Ar представляет собой арил или гетероарил;

L отсутствует (т.е. связь) или линкер выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{R}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''\text{C}(=\text{O})$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}'''$, $-\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''\text{C}(=\text{O})$, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{N}_3-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$, $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$; и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила;

где R' , R'' , и R''' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного эфира; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; а t является целым числом от 1 до 6;

R^1 , R^2 , и R^3 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного

алкилгетероарила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и их комбинаций; или

R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца; и когда R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, Ag необязательно не конденсирован с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, но является заместителем 5-7-членного гетероциклического кольца;

R^4 и R^5 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного алкиларила и их комбинаций;

каждый R^{10} является независимо выбранным из O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$, и $NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} является независимо выбранным из $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$; SO_2R'' , $-SO_2NR'$; $-SO_2NR''C(=O)$; $-NR'SO_2R''$; $-R'SO_2NR'$; $-C(=O)R'$; $-OC(=O)R'$; $-C(=O)NR''$; $-NR'C(=O)R''$; $-NR'C(=O)R''C(=O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; где r равно от 1 до 6;

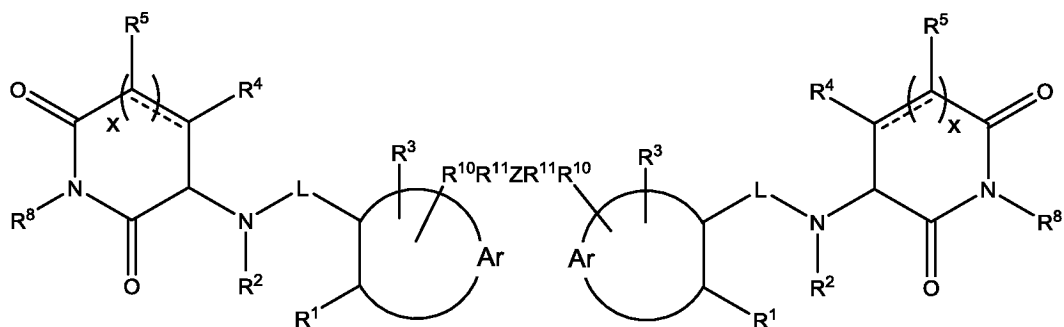
Z отсутствует, представляет собой амино, C_1 - C_{10} алкил, C_1 - C_{10} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

X равно 0, 1 или 2;

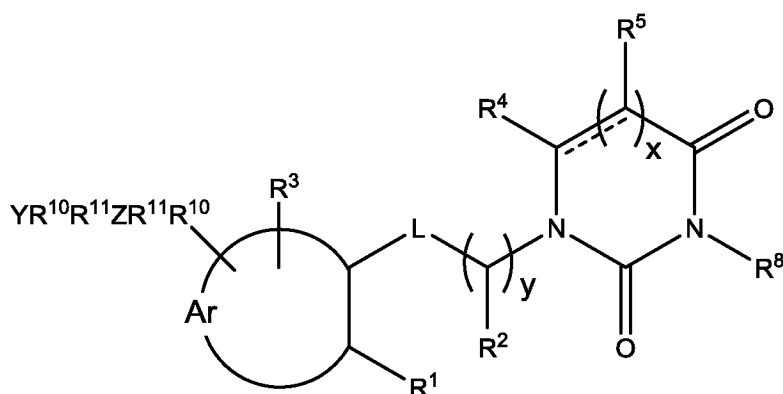
где связь --- присутствует или отсутствует.

В конкретном примере Формулы I соединения могут иметь формулу, представленную Формулой I-A:



Формула I-A.

Раскрытые соединения могут иметь структуру, представленную Формулой II:



Формула II

где

Ar представляет собой арил или гетероарил;

L отсутствует или линкер выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}'$; $\text{SO}_2\text{R}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$; $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{C}(=\text{O})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{OR}'$; $-\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SR}'$; $-\text{N}_3$; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$; и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алифатического алкила;

где R' , R'' , и R''' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного эфира; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; а t является целым числом от 1 до 6;

R^1 , R^2 , и R^3 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната,

фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и их комбинаций; или

R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца; и когда R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, Ag необязательно не конденсирован с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, но является заместителем 5-7-членного гетероциклического кольца

R^4 и R^5 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азидо, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного алкиларила и их комбинаций;

каждый R^{10} является независимо выбранным из O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$, и $NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} является независимо выбранным из $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; где r равно

от 1 до 6;

Z отсутствует, представляет собой амино, C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₁₀ полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

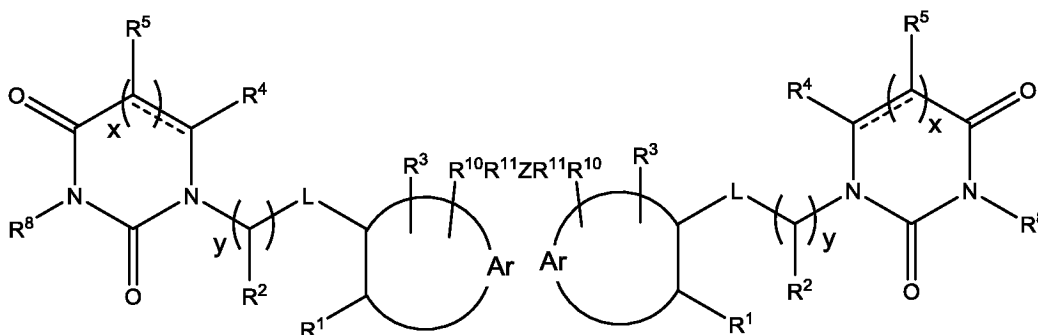
Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

X равно 0, 1 или 2;

y равен от 1 до 6; и

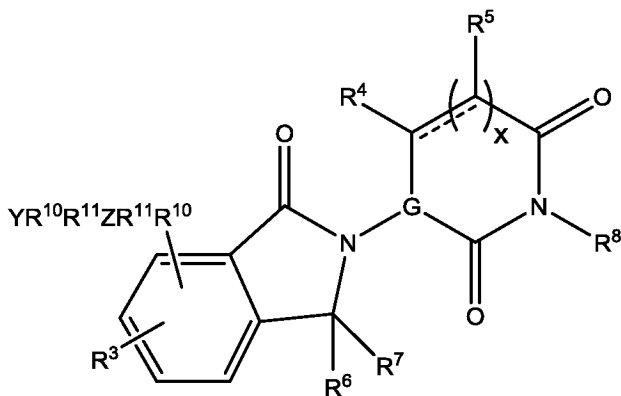
где связь --- присутствует или отсутствует.

В конкретном примере Формулы II соединения могут иметь формулу, представленную Формулой II-A:



Формула II-A.

Раскрытые соединения могут иметь структуру, представленную Формулой III:



Формула III

где

G представляет собой C, S, N, замещенный или незамещенный C₁-C₈ алкил или их комбинации;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонил, сульфониамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида,

замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила, замещенного или незамещенного циклоалкила и их комбинаций;

R^4 , R^5 , и R^8 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамида, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций; и

R^6 и R^7 по отдельности представляют собой водород или C_1 - C_8 алкил, или R^6 и R^7 вместе образуют $=O$;

каждый R^{10} является независимо выбранным из O , NH , CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$, и $NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} является независимо выбранным из $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; где r равно от 1 до 6;

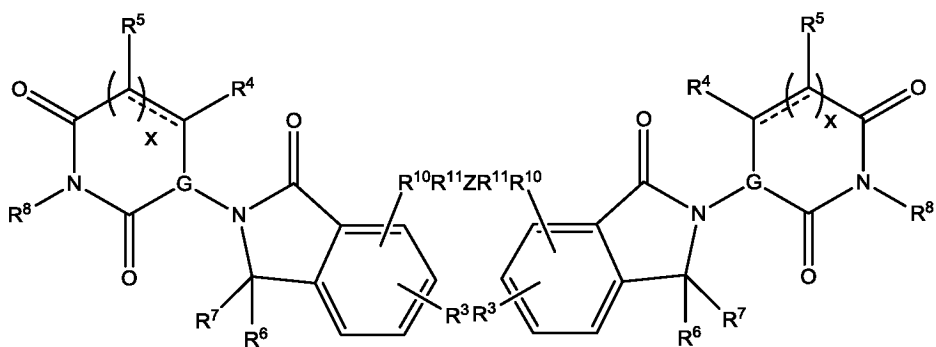
Z отсутствует, представляет собой амина, C_1 - C_{10} алкил, C_1 - C_{10} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

x равно 0, 1 или 2; и

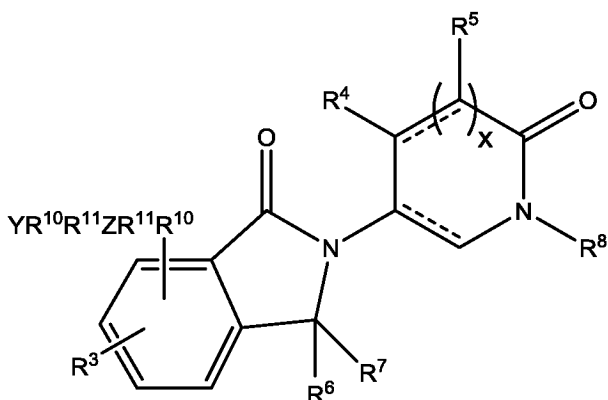
где связь --- присутствует или отсутствует.

В конкретном примере Формулы III соединения могут иметь формулу, представленную Формулой III-A:



Формула III-A.

Раскрытые соединения могут иметь структуру, представленную Формулой IV:



Формула IV

где

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций;

R^4 , R^5 , и R^8 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио,

сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций; и

R^6 и R^7 индивидуально представляют собой $=O$, водород, C_1 - C_8 алкил, или R^6 и R^7 объединены с образованием $=O$;

каждый R^{10} является независимо выбранным из O , NH , CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$, и $NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} является независимо выбранным из $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; где r равно от 1 до 6;

Z отсутствует, представляет собой амина, C_1 - C_{10} алкил, C_1 - C_{10} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

x равно 0, 1 или 2; и

где связь --- присутствует или отсутствует.

В конкретных аспектах раскрытый предмет изобретения относится к способам снижения риска, предотвращения или лечения субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием или нарушением. В других конкретных аспектах раскрытый объект относится к способам индукции деградации целевого белка в клетке. В других конкретных аспектах раскрытый предмет изобретения относится к способам снижения риска, предотвращения или лечения болезненного состояния или состояния у пациента, где разрегулируемая активность белка ответственна за указанное течение заболевания или состояние. В других конкретных аспектах раскрытый предмет изобретения относится к способам ингибирования фрагмента, связывающего убиквитинлигазу (CLM) E3 головного мозга, причем способ включает введение эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе. В других конкретных аспектах раскрытый предмет изобретения относится к способам снижения риска, предотвращения или лечения рака у субъекта. В других конкретных аспектах раскрытый предмет изобретения относится к способам лечения генетического заболевания или нарушения у субъекта.

Дополнительные преимущества будут изложены частично в последующем

описании и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены на практике из аспектов, описанных ниже. Преимущества, описанные ниже, будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не являются ограничительными.

Краткое описание графических материалов

Прилагаемые фигуры, которые включены в данное описание и составляют его часть, иллюстрируют несколько аспектов изобретения, описанных ниже.

Фигура 1 показывает общий класс *бис*-иммуномодулирующих препаратов, способных воздействовать на механизмы деградации белков головного мозга.

Фигура 2 показывает структуры *бис*-иммуномодулирующих препаратов SM2-048 и SY2-060.

Фигура 3 показывает другие примеры *О*-связанных *бис*-иммуномодулирующих лекарственных средств.

Фигура 4 показывает примеры *С*-связанных *бис*-иммуномодулирующих лекарственных средств.

Фигура 5 показывает примеры *Len*-иммуномодулирующих лекарственных средств, связанных с лигандом VHL-E3 лигазы.

Фигура 6 показывает примеры талидомид-иммуномодулирующих лекарственных средств, связанных с лигандом VHL-E3 лигазы.

На Фигуре 7 показаны примеры альтернативных линкерных единиц.

Фигуры 8А-8С показывают, что леналидомид увеличивает выработку IL-2 в отсутствие костимуляции CD28 в человеческих, но не мышинных Т-клетках. Т-клетки, очищенные из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) здоровых доноров, стимулировали в присутствии возрастающих концентраций анти-CD3ε-антитела в присутствии 10 мкМ леналидомида (Len) или контрольного носителя (ДМСО). мРНК IL-2 (Фиг. 8А) и секрецию белка (Фиг. 8В) измеряли в клетках и супернатанте культуры соответственно. Т-клетки стимулировали увеличивающимися концентрациями одного анти-CD3α без анти-CD28-антитела для обеспечения совместной стимуляции в присутствии ДМСО (контрольный носитель) или (А) 10 мкМ леналидомида (Len) или (Фигура 8В) увеличивающихся концентраций леналидомида от 0,1 до 100 мкМ. Уровни цитокинов определяли с помощью ELISA (Фигура 8С) Вестерн-блоттинг человеческих и мышинных Т-клеток, стимулированных анти-CD3ε 5 мкг/мл + 1 мкг/мл анти-CD28 антитела, обработанных в течение 24 часов ДМСО, 10 и 20 мкМ леналидомидом или

помалидомидом. Результаты репрезентативны для трех независимых экспериментов. WB показывает экспрессию IKZF1 (также известного как Ikaros), CRBN и β -актина. Статистический анализ был проведен ANOVA с последующим тестом множественных сравнений Даннетта. * = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$

Фигуры 9A-9C показывают, что структура цереблona сохраняется у разных видов. (Фигура 9A) представляет собой наложение ленты рентгеновских кристаллических структур человека (фиолетовый, PDB 4TZ4), курицы (синий, PDB 4CI2) и пост-MD структуры мозжечка мыши (желтый, PDB 4TZ4) с остатками His378, Trp380, Trp400, Trp402 и лиганды талидомида (желтый), леналидомида (зеленый) и помалидомида (синий) показаны для справки. Фигура 9B представляет собой суперпозицию лигандных поз леналидомида (зеленый) для пост-MD уравновешенных систем сайта связывания талидомида CRBN после индуцированной стыковки (IFD) для hCRBN (красный), hmCRBN (зеленый), gCRBN (оранжевый), показано с уравновешенной белковой структурой hCRBN после MD (красный), показанной для справки. Фигура 9C представляет собой наложение мозговых клеток человека и мыши (Val380 и Ile391 для mCRBN; Glu377 и Val388 для hCRBN), разграниченных в виде тонких трубок.

На Фигурах 10A-10I показаны характеристики мышей с дефицитом CRBN. На Фигуре 10A PCR амплификация ДНК от мышей *Crbn*^{+/+}, *Crbn*^{+/-} и *Crbn*^{-/-} C57BL/6 (NT = без матричного контроля) со специфическими праймерами дикого типа (WT) и нокаутом (КО) подтверждает нокаут ($n=2$) зародышевой линии *Crbn*. Генотип был подтвержден на всех мышах, использованных для экспериментов. Фигура 10B показывает количественная qRT-PCR для экзона 3-4 специфической мРНК цереблona относительно ТАТА-связывающего белка (TBP), выделенного из костного мозга (BM), лимфатического узла (LN), периферической крови (PB), тимуса (TH), селезенки (SP), В-клетки селезенки (B), Т-клетки селезенки (T), CD4 + Т и CD8 + Т-клеток. На Фигуре 10C экспрессия белка цереблona с помощью иммуноблоттинга в неактивированных *Crbn*^{+/+}, *Crbn*^{+/-}, и *Crbn*^{-/-} Т-клетках селезенки демонстрирует дефицит цереблona. Производство цитокинов из *Crbn*^{+/+} и *Crbn*^{-/-}CD3+ Т-клеток после стимуляции анти-CD3 ϵ или анти-CD3 ϵ /анти-CD28. На Фигуре 10D показан IL-2 через 48 часов (Фигура 10E), гамма-интерферон (IFN γ) и (Фигура 10F) TNF α через 72 часа, цитокины из сыворотки мыши *Crbn*^{-/-} и *Crbn*^{+/+} ($n = 3$). На Фигурах 10G-10I показана пролиферация *in vitro* с использованием окрашивания CellTrace Violet area (CTV-A) *Crbn*^{+/+} и *Crbn*^{-/-} Т-клеток, индуцированная анти-CD3 ϵ /анти-CD28 (Фиг.10G и 10I) или только анти-CD3 ϵ (Фиг.10H) с указанием общей площади под кривой. Данные были проанализированы с помощью непарного двустороннего t-критерия с указанием значимых данных * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

На Фигурах 11А-11Н показано, что дефицит церебллонов способствует развитию противоопухолевого Т-клеточного иммунитета. На Фиг. 11А и 11В показано, что опухоли В16 вводили подкожно мышам *Crbn*^{+/+} (n=4) или *Crbn*^{-/-} (n=5), а объем опухоли измеряли в течение 18 дней. На Фигуре 11С рост опухоли показан после инъекции мышам 1×10^6 *Crbn*^{+/+} (n=9) или *Crbn*^{-/-} (n=9) с введением 20 МЕ мышинового IL-2 на 3, 4 и 5 дни после инъекции опухоли. На Фигуре 11D показано, что опухоли были удалены на 14 день и проанализированы на наличие противоопухолевых реактивных Т-клеток. Проточная цитометрия для взаимодействия тетрамера CD44 и Trp2 с помощью Т-клеток, инфильтрирующих опухоль. На Фигуре 11Е показана экспрессия гранзима В на TIL и (Фигура 11F) цитотоксичность *Crbn*^{+/+} и *Crbn*^{-/-} OT1 Т-клетки против меланомы В16, экспрессирующие родственный лиганд овальбумин, который реагирует на трансгенный Т-клеточный рецептор, экспрессируемый OT1 CD8 + Т-клеток. На Фигуре 11G показана проточная цитометрия экспрессии 2-NBDG после стробирования CD8⁺ TIL, экспрессирующего супрессивный (Фигура 11H) маркер PD-1.

На Фигуре 12 показана функциональная активность dBET1 в Т-клетках человека и мыши. Справа схематическая диаграмма функции разложения CRBN/DDB1/CUL4A и убиквитина. Слева представлена структура dBET1 и N-метил-dBET1. Человеческие Т-клетки, очищенные из PBMC и активированные анти-CD3ε/анти-CD28 и обработанные ДМСО (контроль носителя) или обработанные ДМСО (0,1 %), 10 мкМ JQ1, dBET1 или неактивным контролем dBET1 (М-dBET1). Деградация целевого BRD4 JQ1 показана в обработанных dBET1 клетках. Подавление с-Мус очевидно при ферментативном подавлении JQ1 и dBET1 посредством дегградации. Мышиные Т-клетки выделяли и активировали анти-CD3ε/анти-CD28 и обрабатывали 1 мкМ dBET1 в течение 30 минут или 2 часов. ДМСО использовали в этих экспериментах в качестве контроля носителя. Обработка помолидомидом (Pom) (0,5 мкМ) не уменьшала экспрессию BRD4, но обращала вспять дегградацию, наблюдаемую из-за dBET1, указывая на то, что Pom связывает CRBN и конкурирует за взаимодействие с dBET1. Анализ вестерн-блот экспрессии BRD4, с-Мус, CRBN и β-актина в Т-клетках человека и мыши, обработанных носителем (ДМСО), JQ1 и dBET1 и М-dBET1 в течение 48 часов. CRBN показан для Т-клеток человека и предоставлен контроль нагрузки Т-клеток человека и мыши винкулином. Обработанные носителем (ДМСО, 0,1 %), JQ1, dBET1 (1 мкМ) показаны для клеток мыши. Показанные результаты являются репрезентативными для трех независимых экспериментов.

Фигуры 13А и 13В иллюстрируют нацеливание на истощение белка CRBN посредством нацеленной дегградации. На Фигуре 13А показаны структуры SY2-060 и

SM2-048. На Фигуре 13В показан анализ вестерн-блот стимулированных анти-CD3/анти-CD28 человеческих Т-клеток, очищенных из периферической крови здорового донора. Экспрессия CRBN и винкулина после обработки ДМСО (0,1 %), помалидомидом (Pom 10 мкМ), CC122 (10 мкМ) и после SY2-060 или SM2-048 0,1, 1 и 10 мкМ демонстрирует значительное снижение экспрессии CRBN с помощью SM2-048. Показаны примерные результаты двух бифункциональных деструкторов CRBN.

На Фиг. 14А, 14С и 14D показаны данные для мышей, а на Фиг. 14В показаны данные для CD8⁺ Т-клеток человека, активированных антителами против CD3 и CD28. Уровни внутриклеточного цереблona снизились, а затем увеличились в более поздние моменты времени, что позволяет предположить, что он может играть роль в иммунном разрешении. На Фигуре 14С показано, что клетки, обработанные рапамицином для блокирования передачи сигнала mTORC1, не смогли увеличить цереблон. На Фигуре 14D показано, что *Crbn*^{-/-} Т клетки имеют более высокий индекс пролиферации, который чувствителен к лечению рапамицином. Результаты показывают, что более высокие уровни цереблona связаны с отрицательной петлей обратной связи ниже mTOR.

На Фигуре 15А показано, что *Crbn*^{-/-} и *Crbn*^{+/+} CD8⁺ Т клетки были активированы антителами против CD3 и CD28. Все гены, связанные с эффектором (*Tbx21*, *Eomes*, *Gzmb*, и *Prf1*), были значительно увеличены в *Crbn*^{-/-} CD8⁺ Т клетках. На Фигуре 15В показано, что адоптивный перенос *Crbn*^{-/-} Т клеток мышам с опухолями меланомы В16 значительно задерживал рост опухоли, что согласуется с улучшенными эффекторными функциями *in vivo*. На Фигуре 15С показано, что клеточно специфическая генная делеция *Crbn*, в Т-клетках с *Crbn*^{fl/fl}; Lck-Cre также привела к снижению роста опухоли, что указывает на то, что *Crbn*^{-/-} Т-клетки обладают улучшенным противоопухолевым иммунитетом и усилением эффекторных функций.

На Фигуре 16 представлен вестерн-блоттинг, показывающий снижение внутриклеточных уровней цереблona в человеческих Т-клетках после 24 часов обработки SM2-145. Истощение цереблona при таком лечении зависит от активности протеасомы убиквитина, поскольку она реверсирует благодаря трем различным ингибиторами протеасом. Показана специфичность деградации CRBN по сравнению с Ikaros (также известным как IKZF1), который является установленной мишенью для иммуномодулирующих препаратов. Показана концентрация SM2145, приводящая к 50 % деградации цереблona (DC₅₀) = 2,88 нМ. Bortez=бортезомиб; MG132=ингибитор протеасом; MLN4924=ингибитор NEDD8.

На Фигуре 17 представлен вестерн-блоттинг, показывающий сниженные уровни цереблona (CRBN) в CD8⁺ Т-клетках мыши после 24 часов обработки SM2145 (молекула,

разрушающая цереблону, CDM), но не леналидомидом (Len) или конъюгатом линкер-Len (SM3-095). Данные показывают, что мышцей можно использовать для тестирования этого класса соединений, который требует димерной структуры для снижения уровней CRBN.

Фигура 18 представляет собой графическое изображение объединенных результатов 70 соединений, проверенных при 10 нМ с использованием вестерн-блоттинга, показывающие снижение уровней цереблону (CRBN) в человеческих CD8⁺ Т-клетках после 24 часов лечения лекарственным средством. Относительная плотность CRBN/винкулин была установлена для SM2145 и других соединений. Данные показывают, что несколько родственных гомо- или гетеродимерных малых молекул снижают уровни CRBN до уровня ниже SM2-145 (столбцы показаны под номерами 40, 44, 46, 47, 50, 52, 53 и 65-67). Этот анализ представляет собой стандартный вестерн-блоттинг экспрессии CRBN по сравнению с винкулином. Каждое соединение добавляли в течение 24 часов в концентрации 10 нМ к Т-клеткам человека. 0,1 % ДМСО использовали в качестве контроля носителя. Результаты выражали относительно клеток, обработанных SM2-145, на том же планшете в виде отношения CRBN/винкулин. Каждый блот содержал контроль, обработанный SM2-145. Выполняли денситометрию и выражали соотношение каждого соединения по сравнению с SM2-145, анализируемого на блоте.

На Фигуре 19 показаны Т-клетки, размноженные у пациентов с меланомой, подвергнутых активации и цитокиновому анализу. Цитокиновые анализы для обнаружения интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона- γ (IFN- γ) после активации с увеличением концентрации анти-CD3 (ОКТ3) антитела показывают другой профиль для SM2-145 (CDM) по сравнению с CC122 (авадомид, Ava), указывая на то, что эти небольшие молекулы активно увеличивают функцию Т-клеток, но с помощью различных механизмов. Veh=клетки, обработанные носителем, ДМСО 0,1 %

На Фигуре 20 показаны структурные свойства CDM, которые вызывают различную целевую специфичность. Выделенные CD8⁺ Т-клетки человека обрабатывали возрастающими дозами EC1-168. Эта молекула имеет DC₅₀ для Ikaros при 10 пМ и для CRBN при <1 пМ. Уникальные функциональные свойства могут быть приданы соединениям CDM с помощью привлечения различных белков.

На Фигуре 21 показаны структурные свойства CDM, которые вызывают различную целевую специфичность. Выделенные CD8⁺ Т-клетки человека обрабатывали возрастающими дозами EC2-134. Эта молекула имеет DC₅₀ для Ikaros при 10 нМ и для CRBN при 100 пМ. Уникальные функциональные свойства могут быть приданы соединениям CDM с помощью привлечения различных белков.

Фиг. 22 представляет собой схему гипотезы селективности CDM, которые сначала

индуцируют гомодимер CRBN: CRBN в более низких дозах, что приводит к протеасомозависимой деградации. Насыщение лиганда затем блокирует этот комплекс, приводя к мономерным функциям иммуномодулирующего лекарственного компонента, который затем разрушает свою молекулу-мишень (такую как Ikaros). Уникальные функциональные свойства могут быть приданы соединениям CDM с помощью привлечения различных белков. Предполагается, что они обладают большей терапевтической активностью, чем традиционные иммуномодулирующие препараты.

Фиг. 23 представляет собой график, показывающий, что человеческие Т-клетки, активированные серией иммуномодулирующих препаратов, приводят к более высоким уровням экспрессии маркера активации CD25 (рецептор IL-2 альфа) по сравнению с нестимулированными клетками и контрольными активированными клетками. Молекула CDM EC1-168 вызывает большее усиление иммунной системы при 10 нМ в этом анализе. Ctrl=клетки, стимулированные анти-CD3/анти-CD28; Veh=носитель, ДМСО 0,1 %; Len=леналидомид; Pom=помалидомид; CC-122=авадомид.

Фигура 24 представляет собой график результатов вестерн-блоттинга очищенных Т-клеток селезенки мышей, получавших перорально однократную дозу 75 мг/кг SM2-145. Были получены по три мыши в каждой временной точке (1, 6, 12 и 24 часа) после обработки. Результаты показывают частичное снижение уровня цереблona через 6 часов. Низкая стабильность этого соединения наблюдалась в фармакокинетических исследованиях.

Фигура 25 содержит анализ вестерн-блоттинга очищенных Т-клеток от мышей, получавших перорально однократные дозы 75 мг/кг EC2-035 и EC2-134. Результаты показывают устойчивое снижение уровней цереблona через 6, 9 и 12 часов в очищенных Т-клетках селезенки.

Фигура 26 представляет собой график результатов вестерн-блоттинга, выполненного и отображенного графически для очищенных Т-клеток из *Crbn*^{-/-} (K/O), *Crbn*^{+/+} Т-клеток дикого типа и из Т-клеток, выделенных от мышей, получавших перорально однократные дозы 12,5, 25 и 75 мг/кг EC2-134. Результаты показывают обратно пропорциональную дозозависимость уровней цереблona, что указывает на целевое насыщение. Однако уровни цереблona значительно снижаются, достигая уровня *Crbn*^{-/-} Т-клеток при самой низкой дозе.

Фигура 27 представляет собой график результатов вестерн-блоттинга, проведенного на мышах, показанных на Фигуре 26, с оценкой Ikaros. Очищенные Т-клетки из *Crbn*^{-/-} Т-клеток (K/O), *Crbn*^{+/+} Т-клеток дикого типа и из Т-клеток, выделенных от мышей, получавших перорально однократные дозы 12,5, 25 и 75 мг/кг EC2-134, имеют

аналогичные уровни Ikaros. Результаты показывают специфическое целевое взаимодействие.

Фигура 28 представляет собой график результатов вестерн-блоттинга, выполненного и отображаемого графически для общего количества спленоцитов из *Crbn*^{-/-} Т-клеток (К/О), *Crbn*^{+/+} Т-клеток дикого типа и из Т-клеток, выделенных от мышей, получавших перорально разовые дозы 12,5, 25 и 75 мг/кг EC2-134. Результаты показывают обратно пропорциональные дозозависимые уровни цереблону в более сложной популяции клеток, включая Т-клетки.

На Фигуре 29 показан вестерн-блоттинг, проведенный на клетках НЕК, в которых отсутствует CRBN из-за вызванного CRISPR истощения гена. Результаты показывают усиление расщепления PARP и гибели клеток в ответ на повреждающие ДНК агенты паклитаксел, этопозид и цисплатин. Результаты подтверждают идею, представленную в связанной рукописи, что цереблон контролирует апоптоз, вызванный повреждением ДНК. Терапевтическая гипотеза, основанная на этом результате, заключается в том, что разрушающие цереблон молекулы (CDM) могут увеличивать противоопухолевую активность в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией, повреждающей ДНК, в дополнение к усилению иммунотерапии Т-клетками.

Подробное описание сущности изобретения

Материалы, соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, можно легче понять, обратившись к нижеследующему подробному описанию конкретных аспектов раскрытого предмета изобретения, фигур и включенных в них примеров.

Перед раскрытием и описанием данных материалов, соединений, композиций и способов следует обратить внимание, что аспекты, описанные ниже, не ограничиваются конкретными методами синтеза или конкретными реагентами, поэтому они могут, разумеется, варьироваться. Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных аспектов и не предназначена для ограничения объема описания.

Кроме того, в этом описании приводятся ссылки на разнообразные публикации. Описание этих публикаций в полном объеме включено посредством ссылки в эту заявку, чтобы более полно описать уровень техники, к которому относится объект данного изобретения. Описанные ссылки также отдельно и конкретно включены в данное описание посредством ссылки на материал, содержащийся в них, который обсуждается в предложении, в котором приводится ссылка.

Общие определения

В этом описании и в последующих пунктах формулы изобретения будет приведена

ссылка на ряд терминов, которые должны быть определены как имеющие следующие значения.

Во всем описании и формуле изобретения слово «содержать, включать в себя» и другие формы слов, такие как «содержащий, включающий в себя» и «содержит, включает в себя», означает включение, но не ограничивается ими и не предназначено для исключения, например, других добавок, компонентов, целых чисел или этапов.

В контексте описания и приложенной формулы изобретения, формы единственного числа включают в себя соответствующие формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное. Так, например, ссылка на «композицию» включает смеси двух или более таких композиций, ссылка на «ингибитор» включает смеси двух или более таких ингибиторов и тому подобное.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает в себя случаи, когда происходит событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит.

Несмотря на то, что численные диапазоны и параметры, изложенные в широком объеме данного описания, являются приблизительными, изложенные в конкретных примерах численные значения указаны настолько точно, насколько это возможно. Любое числовое значение, однако, по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного при соответствующих экспериментальных измерениях. Кроме того, когда в данном документе указаны числовые диапазоны различной области действия, предполагается, что может быть использована любая комбинация этих значений, включая приведенные значения. Более того, диапазоны могут быть выражены в данном документе как «около» одного конкретного значения и/или «около» другого конкретного значения. Когда выражен такой диапазон, другой аспект включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогичным образом, когда значения выражаются в виде приближений с использованием предшествующего «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой аспект. Далее будет понятно, что конечные точки каждого из диапазонов значимы как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Если не указано иное, термин «около» означает в пределах 5% (*например*, в пределах 2% или 1%) от конкретного значения, измененного термином «около».

Под «уменьшением» или другими формами этого слова, такими как «уменьшающий» или «уменьшение», подразумевается понижение события или

характеристики (*например*, роста опухоли, метастаз). Понятно, что это, как правило, относится к некоторому стандарту или ожидаемому значению, другими словами оно относительно, но не всегда необходимо ссылаться на стандартное или относительное значение. Например, «уменьшение роста опухоли» означает уменьшение количества опухолевых клеток по сравнению со стандартом или контролем.

«Предотвращать» или другие формы этого слова, такие как «предотвращающий» или «предотвращение», предназначено для остановки определенного события или характеристики, для стабилизации или замедления развития, или прогрессирования конкретного события или характеристики или для сведения к минимуму вероятности того, что произойдет конкретное событие или возникнет характеристика. Предотвращение не требует сравнения с контролем, поскольку оно, как правило, более абсолютное, чем, например, уменьшение. В контексте данного документа, нечто может быть уменьшено, но не предотвращено, но нечто, что можно уменьшить, также может быть предотвращено. Аналогично, нечто может быть предотвращено, но не уменьшено, но нечто, что можно предотвратить, также может быть уменьшено. Понятно, что там, где используется уменьшение или предотвращение, если специально не указано иное, также прямо предписано использование другого слова.

В контексте данного документа термин «лечение» относится к получению благоприятных или желаемых клинических результатов. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, любое одно или более из следующих: облегчение одного или более симптомов (таких как рост опухоли или метастаз), уменьшение распространения рака, стабилизированное (*то есть* не ухудшающееся) состояние рака, предотвращение или задержку распространения (*например*, метастаз) рака, задержку появления или рецидива рака, задержку или замедление прогрессирования рака, улучшение ракового состояния и ремиссию (будь то частичную или полную).

Термин «пациент» предпочтительно относится к человеку, нуждающемуся в лечении противораковым средством или к лечению с любой целью, и более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении для лечения рака, или предракового состояния или очага. Однако термин «пациент» также может относиться к животным, не относящимся к человеку, предпочтительно, среди прочих, к млекопитающим, таким как собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, овцы и нечеловеческие приматы, которые нуждаются в лечении противораковым средством или другом лечении.

Понятно, что во всем объеме этого описания идентификаторы «первый» и

«второй» используются исключительно для того, чтобы помочь различать различные компоненты и этапы описанного объекта изобретения. Идентификаторы «первый» и «второй» не предназначены для обозначения какого-либо конкретного порядка, количества, предпочтения или важности для компонентов или этапов, видоизмененных этими терминами.

Химические определения

В контексте данного документа термин «композиция» предназначен для охвата продукта, содержащего указанные компоненты в указанных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно получается из комбинации указанных компонентов в указанных количествах.

Ссылки в описании и заключительной формуле изобретения на массовые доли конкретного элемента или компонента в композиции означают массовое соотношение между элементом или компонентом и любыми другими элементами или компонентами в композиции или изделии, для которых выражена массовая доля. Таким образом, в смеси, содержащей 2 массовые доли компонента X и 5 массовых долей компонента Y, X и Y присутствуют в массовом отношении 2:5 и присутствуют в таком отношении независимо от того, содержатся ли дополнительные компоненты в смеси.

Массовая доля (% мас.) компонента, если специально не указано обратное, основана на общей массе состава или композиции, в которую включен компонент.

В контексте данного документа термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, а также ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные примеры заместителей включают, например, описанные ниже. Допустимые заместители могут являться одним или более и одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего описания гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Данное описание не предназначено для того, чтобы оно каким-либо образом ограничивалось допустимыми заместителями органических соединений. Кроме того, термины «замещение» или «замещенный» включают в себя подразумеваемую оговорку о том, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, *например* к соединению, которое спонтанно не претерпевает превращение, такое как

перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д.

Используемый в данном документе термин «алифатическая» относится к неароматической углеводородной группе и включает разветвленные и неразветвленные алкильные, алкенильные или алкинильные группы.

Используемый в данном документе термин «алкил» представляет собой разветвленную или неразветвленную насыщенную углеводородную группу с 1-24 атомами углерода, такую как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, додецил, тетрадецил, гексадецил, эйкозил, тетракозил и тому подобное. Алкильная группа также может быть замещенной или незамещенной. Алкильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как алкильная, галогенированная алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амино, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидроксидная, кетонная, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано ниже.

Символы A^n используются здесь как просто общий заместитель в определениях ниже.

Используемый в данном документе термин «алкокси» представляет собой алкильную группу, связанную через одну концевую эфирную связь; то есть «алкокси» группа может быть определена как $-OA^1$, где A^1 является алкилом, как определено выше.

Используемый в данном документе термин «алкенил» представляет собой углеводородную группу с от 2 до 24 атомов углерода, имеющую структурную формулу, содержащую, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод. Предполагается, что асимметричные структуры, такие как $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$, включают как *E*, так и *Z* изомеры. Это можно предположить в структурных формулах в данном документе, в которых присутствует асимметричный алкен, или это может быть явно обозначено символом связи $C=C$. Алкенильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как алкильную, галогенированную алкильную, алкокси, алкенильную, алкинильную, арильную, гетероарильную, альдегидную, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, эфир, галогенидную, гидроксидную, кетонную, нитро, силильную, сульфо-оксо, сульфонильную, сульфоновую, сульфоксидную или тиольную, как описано ниже.

Используемый в данном документе термин «алкинил» представляет собой углеводородную группу с 2-24 атомами углерода, имеющую структурную формулу, содержащую, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод. Алкинильная

группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как, алкильная, галогенированная алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амино, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидрокси, кетоновая, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано ниже.

«Арил», как здесь используется, относится к 5-, 6- и 7-членным ароматическим кольцам. Кольцо может быть карбоциклической, гетероциклической, конденсированной карбоциклической, конденсированной гетероциклической, бикарбоциклической или бигетероциклической кольцевой системой, необязательно замещенной, как описано выше для алкила. В широком смысле термин «Ar», используемый здесь, включает 5-, 6- и 7-членные однокольцевые ароматические группы, которые могут включать от нуля до четырех гетероатомов. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бензол, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин. Те арильные группы, которые имеют гетероатомы в кольцевой структуре, также могут называться «гетероарил», «арильные гетероциклы» или «гетероароматические соединения». Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях кольца такими заместителями, как описано выше, например, галогеном, азидом, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гидроксилом, алкоксилем, амино, нитро, сульфгидрилом, имино, амидо, фосфонатом, фосфинатом, карбонилем, карбоксилем, силилом, эфиром, алкилтио, сульфонилом, сульфонамидо, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, гетероциклилом, ароматическими или гетероароматическими фрагментами, $-\text{CF}_3$, и $-\text{CN}$. Термин «Ar» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических кольца, в которых два или более углерода являются общими для двух соседних колец (кольца являются «конденсированными кольцами»), при этом по крайней мере одно из колец является ароматическим, *например*, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами и/или гетероциклами, или оба кольца являются ароматическими.

«Алкиларил» или «арил-алкил» в контексте настоящего описания относится к алкильной группе, замещенной арильной группой (*например*, ароматической или гетероароматической группой).

«Гетероцикл» или «гетероциклический», как здесь используется, относится к циклическому радикалу, присоединенному через углерод или азот кольца моноциклического или бициклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, и предпочтительно из 5-6 атомов кольца, содержащего углерод и от одного до четырех

гетероатомов, каждый из которых выбран из непероксидного кислорода, серы и N(Y), где Y отсутствует или представляет собой H, O, (C₁₋₄) алкил, фенил или бензил, и необязательно содержит одну или несколько двойных или тройных связей, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями. Термин «гетероцикл» также включает замещенные и незамещенные гетероарильные кольца. Примеры гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются ими, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4а-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendiоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*--хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил и ксантенил.

«Гетероарил», как здесь используется, относится к моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему пять или шесть кольцевых атомов, содержащих углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, каждый из которых выбран из непероксидного кислорода, серы и N(Y), где Y отсутствует или представляет собой H, O, (C₁-C₈) алкил, фенил или бензил. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают фурил, имидазолил, триазолил, триазинил, оксазоил, изоксазоил, тиазолил, изотиазоил, пиразолил, пирролил, пиразинил, тетразолил, пиридил (или его N-оксид), тиенил, пиримидинил (или его N-оксид), индолил, изохинолил (или его N-оксид), хинолил (или его N-оксид) и тому подобное. Термин «гетероарил» может включать радикалы орто-

конденсированного бициклического гетероцикла, состоящего из примерно восьми-десяти кольцевых атомов, производных от него, в частности, производное бензина или производное, полученное объединением с ним бирадикала пропилена, триметилена или тетраметилена. Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, фурил, имидазолил, триазолил, триазинил, оксазоил, изоксазоил, тиазолил, изотиазоил, пираксолил, пирролил, пиразинил, тетразолил, пиридил (или его N-оксид), тиентил, пиримидинил (или его N-оксид), индолил, изохинолил (или его N-оксид), хинолил (или его N-оксид) и т.п.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» представляет собой неароматическое кольцо на основе углерода, состоящее по меньшей мере из трех атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. д. Термин «гетероциклоалкил» представляет собой циклоалкильную группу, как определено выше, где по крайней мере один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом, таким как, но не ограничиваясь этим, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещены одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амина, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидроксид, кетонная, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано здесь.

Термин «циклоалкенил» в контексте настоящего описания означает кольцо на основе неароматического углерода, состоящее по меньшей мере из трех атомов углерода и содержащее по меньшей мере одну двойную связь, *т.е.*, C=C. Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил и т.п. Термин «гетероциклоалкенил» представляет собой тип циклоалкенильной группы, как определено выше, где, по меньшей мере, один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом, таким как, но не ограничиваясь этим, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещены одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амина, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидроксид, кетонная, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или

тиольная, как описано здесь.

Термин «циклическая группа» используется здесь для обозначения арильных групп, неарильных групп (*то есть*, циклоалкильных, гетероциклоалкильных, циклоалкенильных и гетероциклоалкенильных групп) или обоих. Циклические группы имеют одну или несколько кольцевых систем, которые могут быть замещенными или незамещенными. Циклическая группа может содержать одну или несколько арильных групп, одну или несколько неарильных групп или одну или несколько арильных групп и одну или несколько неарильных групп.

Используемый в данном документе термин «альдегид» представлен формулой — $C(O)H$. Во всем описании « $C(O)$ » является сокращенным обозначением для $C=O$.

Используемые здесь термины «алкоксил» или «алкокси» относятся к алкильной группе, как определено выше, имеющей присоединенный к ней кислородный радикал. Типичные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и тому подобное. «Эфир» - это два углеводорода, ковалентно связанные кислородом. Соответственно, заместитель в алкиле, который превращает этот алкил в простой эфир, представляет собой или напоминает алкоксил, например, может быть представлен одним из -О-алкил, -О-алкенил или -О-алкинил. Арокси может быть представлен -О-арилом или О-гетероарилом, где арил и гетероарил имеют значения, указанные ниже. Алкокси и арокси группы могут быть замещены, как описано выше для алкила.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам, *например*, к фрагменту, который может быть представлен общей формулой: $-NA'A''$ или $NA'A''A'''$, где A' , A'' и A''' каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, $-(CH_2)_m-A''''$ или A'' и A''' , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, завершают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре; A'''' представляет собой арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл или полицикл; и m равно нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 8. В некоторых вариантах реализации только один из R_9 или R_{10} может быть карбонилем, *например*, A' , A'' и азот вместе не образует имид. В некоторых вариантах осуществления термин «амин» не охватывает амиды, *например*, где один из A' и A'' представляет собой карбонил. В некоторых вариантах реализации каждый из A' и A'' (и необязательно A''') независимо представляет собой водород, алкил или циклоалкил, алкенил или циклоалкенил или алкинил. Таким образом, термин «алкиламин», используемый в данном документе, означает аминогруппу, как определено выше, имеющую замещенный (как описано выше для алкила) или незамещенный алкил, присоединенный к ней, *т.е.* по крайней мере один из A' и A'' представляет собой

алкильную группу.

Термин «амидо» известен в данной области как аминзамещенный карбонил и включает фрагмент, который может быть представлен общей формулой $\text{-CONA}'\text{A}''$, где A' и A'' имеют значения, указанные выше.

«Галоген» в контексте настоящего описания относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Используемый здесь термин «карбоновая кислота» представлен формулой -C(O)OH . Используемый здесь термин «карбоксилат» представлен формулой —C(O)O^- .

Используемый здесь термин «сложный эфир» представлен формулой —OC(O)A^1 или —C(O)OA^1 , где A^1 может представлять собой алкильную, галогенированную алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, описанную выше.

Используемый здесь термин «простой эфир» представлен формулой A^1OA^2 , где A^1 и A^2 могут быть, независимо, алкильной, галогенированной алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, описанной выше.

Термин «кетон», как он использован здесь, представлен формулой $\text{A}^1\text{C(O)A}^2$, где A^1 и A^2 могут быть, независимо, алкильной, галогенированной алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, описанной выше.

Используемый здесь термин «галогенид» относится к галогенам фтору, хлору, бром и йоду.

Используемый здесь термин «гидроксил» представлен формулой —OH .

Используемый здесь термин «нитро» представлен формулой —NO_2 .

Используемый здесь термин «циано» представлен формулой —CN .

Используемый здесь термин «азидо» представлен формулой —N_3 .

Термин «сульфонил» используется здесь для обозначения сульфооксо группы, представленной формулой $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$, где A^1 может означать водород, алкильную, галогенированную алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, описанную выше.

Используемый здесь термин «сульфониламино» или «сульфонамид» представлен формулой $\text{—S(O)}_2\text{NH}_2$.

Используемый в данном документе термин «тиол» представлен формулой —SH .

Используемый здесь термин «замещенный» относится ко всем допустимым заместителям описанных здесь соединений. В самом широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, но не ограничиваются ими, галогены, гидроксильные группы или любые другие органические группы, содержащие любое количество атомов углерода, предпочтительно 1-14 атомов углерода, и необязательно включают один или несколько гетероатомов, таких как группы кислорода, серы или азота в линейных, разветвленных или циклических структурных форматах. Типичные заместители включают алкильные, замещенные алкильные, алкенильные, замещенные алкенильные, алкинильные, замещенные алкинильные, фенильные, замещенные фенильные, арильные, замещенные арильные, гетероарильные, замещенные гетероарильные, галогенные, гидроксильные, алкоксильные, замещенные алкоксильные, феноксильные, замещенные феноксильные, арилоксильные, замещенные арилоксильные, алкилтио, замещенные алкилтио, фенилтио, замещенные фенилтио, арилтио, замещенные арилтио, циано, изоциано, замещенные изоциано, карбонильные, замещенные карбонильные, карбоксильные, замещенные карбоксильные, амино, замещенные амино, амидо, замещенные амидо, сульфонильные, замещенные сульфонильные, сульфоновая кислота, фосфорильные, замещенные фосфорильные, фосфонильные, замещенные фосфонильные, полиарильные, замещенные полиарильные, C₃-C₂₀ циклические, замещенные C₃-C₂₀ циклические, гетероциклические, замещенные гетероциклические, аминокислотные, пептидные и полипептидные группы.

Подразумевается, что «замещение» или «замещенный» включает неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, *то есть* соединению, которое самопроизвольно не подвергается преобразованию, такому как перегруппировка, циклизация, удаление и т.д.

Следует понимать, что представленные здесь соединения могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь (*R*-) или (*S*-) конфигурацию. Представленные здесь соединения могут быть либо энантимерно чистыми, либо диастереомерными или энантиомерными смесями. Следует понимать, что хиральные центры представленных здесь соединений могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалист в данной области поймет, что введение соединения в его (*R*-) форме эквивалентно для соединений, которые подвергаются эпимеризации *in vivo*, введению соединения в его (*S*-) форме.

Используемый в данном документе термин «практически чистый» означает достаточно однородный, чтобы казаться свободным от легко обнаруживаемых примесей, что определяется стандартными методами анализа, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ), ядерный магнитный резонанс (ЯМР), гель-электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и масс-спектрометрия (МС), газохроматографическая масс-спектрометрия (ГХ-МС) и тому подобное, используемые специалистами в данной области для оценки такой чистоты, или достаточно чистые, чтобы дальнейшая очистка не обнаруживала видимых изменений физических и химических свойств, таких как ферментативная и биологическая активность вещества. Как традиционные, так и современные методы очистки соединений для получения по существу химически чистых соединений известны специалистам в данной области. Однако, по существу химически чистое соединение может быть смесью стереоизомеров.

Если не указано иное, формула с химическими связями, показанными только сплошными линиями, а не клиньями или пунктирными линиями, рассматривает каждый возможный изомер, *например*, каждый энантиомер, диастереомер и мезосоединение, и смесь изомеров, такую как рацемическая или скалемическая смесь.

«Фармацевтически приемлемый» компонент представляет собой компонент, который подходит для использования людям и/или животным без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемыми фармакологическими свойствами. Такие соли включают соли, которые могут образовываться, когда кислотные протоны, присутствующие в соединениях, способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Подходящие неорганические соли включают соли, образованные с щелочными металлами, *например* натрием, калием, магнием, кальцием и алюминием. Подходящие органические соли включают соли, образованные с органическими основаниями, такими как основания амина, *например* этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин и тому подобные. Такие соли также включают кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами (*например*, соляной и бромистоводородной кислотами) и органическими кислотами (*например*, уксусной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой и алкан- и аренсульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота). Когда присутствуют две кислотные группы, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой моносоль монокислоты или

ди-соль; аналогично, если присутствует более двух кислотных групп, некоторые или все такие группы могут быть превращены в соли.

«Фармацевтически приемлемый наполнитель» относится к наполнителю, который обычно используется при приготовлении фармацевтической композиции, которая обычно безопасна, нетоксична и желательна, и включает наполнители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для применения в фармацевтике для человека. Такие наполнители могут быть твердыми, жидкими, полутвердыми или, в случае аэрозольной композиции, газообразными.

«Фармацевтически приемлемый носитель» представляет собой носитель, такой как растворитель, суспендирующий агент или носитель, для доставки описываемых соединений пациенту. Носитель может быть жидким или твердым и выбирается с учетом планируемого способа введения. Липосомы также являются фармацевтическим носителем. Используемый в данном документе термин «носитель» включает в себя любые и все растворители, дисперсионные среды, носители, покрытия, разбавители, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты, буферы, растворы носителей, суспензии, коллоиды и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в терапевтических композициях.

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает то количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, которое запрашивается исследователем, ветеринаром, врачом или другим врачом. Что касается рака или другой нежелательной пролиферации клеток, эффективное количество включает количество, достаточное для того, чтобы заставить опухоль сокращаться и/или уменьшать скорость роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для предотвращения или задержки другой нежелательной пролиферации клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество, достаточное для задержки развития. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержки возникновения и/или повторения. Эффективное количество можно вводить в одной или нескольких дозах. В случае рака эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшить количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) подавлять,

замедлять, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) подавлять рост опухоли; (vi) предотвратить или отсрочить возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчить до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком.

Эффективные количества соединения или композиции, описанные здесь, для лечения субъекта млекопитающего могут включать от около 0,1 до около 1000 мг/кг массы тела субъекта/день, например от около 1 до около 100 мг/кг/день, особенно от около 10 до около 100 мг/кг/день. Дозы могут быть острыми или хроническими. Считается, что широкий диапазон раскрытых дозировок композиции является как безопасным, так и эффективным.

Теперь будет сделано подробное описание конкретных аспектов раскрытых материалов, соединений, композиций, изделий и способов, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых Примерах и Фигурах.

Соединения

Цереблон действует как компонент рецептора субстрата убиквитинлигазы E3 (UbL) белка 1, связывающегося с повреждённой ДНК (DDB1), куллина-4 (CUL4A и B) и комплекса ROC1 (Anger, A. M. *et al.* Structures of the human and Drosophila 80S ribosome. *Nature* 497, 80-85, 2013). Талидомид-связывающий домен (TBD) CRBN взаимодействует с талидомидом и другими иммуномодулирующими препаратами этого класса, включая леналидомид, помалидомид и CC122, и либо привлекает новые белки для деградации, либо предотвращает деградацию или регулирование других белков, связанных с CRBN (Ito, T. *et al.* Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 327:1345-1350, 2010; Kronke, J. *et al.* Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 343:301-305, 2014; Bjorklund, C. C., *et al.* Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. *Blood Cancer J* 5, e354, 2015). IKZF1 (ikaros) и IKZF3 (aiolos) являются признанными белками-мишенями, индуцированными лекарственными средствами (Kronke, J. *et al.* Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS. *Nature* 523:183-188, 2015). Основываясь на текущих данных, снижение экспрессии этих белков представляется достаточным для увеличения продукции IL-2 Т-клетками (Shannon, E. J. & Sandoval, F., Thalidomide increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with Concanavalin-A, Staphylococcal enterotoxin A, and purified protein

derivative. *Immunopharmacology* 31:109-116, 1995) в отсутствие и в присутствии костимуляции анти-CD28 Otahal, P. *et al.* Lenalidomide enhances antitumor functions of chimeric antigen receptor modified T cells. *Oncoimmunology* 5, e1115940, 2016; Gandhi, A. K., *et al.* Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN.). *Br. J. Haematol.* 164:811-821, 2014; McDaniel, J. M. *et al.* Reversal of T cell tolerance in myelodysplastic syndrome through lenalidomide immune modulation. *Leukemia* 26:1425-1429, 2012), что является отличительной чертой этого класса иммуномодулирующих препаратов. В обработанных леналидомидом человеческих Т-клетках, стимулированных анти-CD3ε-антителом для перекрестного связывания Т-клеточного рецептора (TCR) и индукции внутриклеточной передачи сигнала, уровни *mРНК* IL2 (Фигура 8А) и секреция белка (Фигура 8В) были значительно увеличены по сравнению с клетками, обработанными ДМСО (носитель). IKZF1 также снизился после лечения леналидомидом (Len) и помалидомидом (Pom) в клетках множественной миеломы и Т-клетках, как показано ранее (Фигура 8С) (Kronke, J. *et al.* Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1α in del(5q) MDS. *Nature* 523:183-188, 2015; Petzold, G., *et al.*, Structural basis of lenalidomide-induced CK1α degradation by the CRL4 ubiquitin ligase. *Nature*, doi:10.1038/nature16979, 2016).

Талидомид-связывающий домен (TBD) цереблona имеет консервативный мотив связывания иммуномодулирующего соединения. Исходя из кристаллических структур, иммуномодулирующие соединения связываются с консервативным «карманом» внутри связывающего домена талидомида (TBD), расположенного на С-конце цереблona (Фиг. 9А). (Chamberlain, P. P., *et al.* Structure of the human cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21:803-809, 2014; Fischer, E. S., *et al.* Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature* 512:49-53, 2014). Эти взаимодействия регулируются водородными связями, ароматическим квадрупольным и ван-дер-ваальсовым (VDW) взаимодействиями. Рентгеноструктурный анализ кристаллических структур цереблona [человека (hCRBN), мыши (mCRBN) и курицы (gCRBN)] в комплексе с талидомидом, леналидомидом и помалидомидом, соответственно (Фиг. 9А), показывает незначительные вариации среднеквадратичного отклонения (RMSD) между ингибиторными положениями. Таким образом, было проведено углубленное теоретическое исследование механизма молекулярного связывания иммуномодулирующих соединений в комплексе с цереблоном с целью изучения возможных различий во взаимодействии лекарственных средств между цереблоном мыши и человека, вызванных индуцированным соответствием, гибкостью

белка или кристаллическими артефактами. Эти результаты показывают небольшую разницу или отсутствие разницы между структурой белка цереблona мыши и человека у разных видов. Однако, тем не менее, существуют незначительные видоспецифичные аминокислотные различия в мышечных CRBN-TBD при Val380 (эквивалент Glu377) и Ile391 (эквивалент Val388) (9B и 9C), которые, по-видимому, не имеют отношения к структуре или соответствующему связывающему взаимодействию иммуномодулирующего препарата.

Поскольку роль цереблona в физиологии не определена, а белок структурно и функционально консервативен, мы использовали генетически дефектных мышей, чтобы изучить его участие в иммунной регуляции. Как было продемонстрировано ранее, дефицит зародышевой линии был подтвержден с помощью праймеров, специфичных для WT и КО (Фиг. 10А-10С) (Rajadhyaksha, A. M., et al. Behavioral characterization of cereblon forebrain-specific conditional null mice: a model for human non-syndromic intellectual disability *Behavioural Brain Res.* 226:428-434, 2012). Количественная ОТ-ПЦР определила экспрессию *Crbn* в клетках гемопоэтического происхождения у мышей WT C57BL/6 и подтвердила дефицит мРНК *Crbn* в этих тканях и клетках у мышей с нокаутом. Хотя базальные сывороточные уровни IL-2, IFN- γ и TNF α нормальны у мышей *Crbn*^{-/-}, очищенные ТН-1-клетки мышей *Crbn*^{-/-} имели более высокий определяемый уровень этих цитокинов ТН-1-типа после стимуляции (Фиг. 10D). В анализах пролиферации *Crbn*^{-/-} Т-клетки показали значительно более высокую вероятность развития прошлого поколения 0 (Фиг. 10А-10D) по сравнению с WT Т-клетками; разница была также отмечена после анти-CD3 и анти-CD3 плюс анти-CD28. Наши данные показывают, что недостаточность или потеря функции *Crbn* ответственны за иммунную модуляцию.

Регуляция фосфорилирования белков обуславливает потенциал клеточной активации Т-клеток, начиная с рекрутирования цитозольных тирозинкиназ, которые фосфорилируют проксимальные промежуточные звенья передачи сигналов. Этим событиям активации противодействуют фосфатазы и убиквитин-опосредованная деградация. Несколько семейств E3-Ub лигаз участвуют в установлении порога контекстной стимуляции Т-клеток. Генетическая абляция лимфомы линии В Casitas (*Cbl-b*) (Bachmaier, K., et al. Negative regulation of lymphocyte activation and autoimmunity by the molecular adaptor Cbl-b. *Nature* 403:211-216, 2000; Chiang, Y. J., et al. Cbl-b regulates the CD28 dependence of T cell activation. *Nature* 403:216-220, 2000), ее родственного члена семейства *C-Cbl* (Ota, Y., et al., The product of the proto-oncogene c-cbl: a negative regulator of the Syk tyrosine kinase. *Science* 276:418-420, 1997), *itch* (Melino, G., et al. Itch: a HECT-type E3 ligase regulating immunity, skin and cancer. *Cell death and differentiation* 15:1103-

1112, 2008) и гена, связанного с анергией в лимфоцитах (GRAIL) (Seroogy, C. M., et al. The gene related to anergy in lymphocytes, an E3 ubiquitin ligase, is necessary for anergy induction in CD4 T cells. *J Immunol* 173:79-85, 2004), снижает порог активации лимфоцитов и вызывает спонтанную активацию Т-клеток. До сих пор не удавалось с полным успехом нацелить эти молекулы на малые молекулы, но при генетической делеции в Т-клетках они приводили к превосходным противоопухолевым иммунным ответам. Подкожная инъекция опухолей меланомы B16 мышам *Crbn*^{+/+} по сравнению с мышами *Crbn*^{-/-} приводила к значительным различиям в росте опухоли (Фигуры 11А-11В). Адаптивный перенос *Crbn*^{-/-} Т-клеток мышам, несущим опухоль B16, значительно замедляет рост меланомы по сравнению с *Crbn*^{+/+} Т-клетками (Фиг. 11С), предполагая, что снижение роста опухоли может быть связано с внутренними противоопухолевыми Т-клетками. В этом эксперименте IL-2 добавляли экзогенно два раза в день в течение трех дней для обеспечения выживания Т-клеток и улучшения размножения Т-клеток. В соответствии с улучшенным ответом Т-клеток на опухоль, в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, оценивали антиген активации (CD44) и опухолевый антигенный ответ (тетрамерное окрашивание на анти-Тtr2-реактивные Т-клетки). На Фигуре 11D показано, что *Crbn*^{-/-} Т-клетки обладают более высокой реактивностью для опухоли со средним значением 48,1 % по сравнению с 20,4%. Экспрессия цитолитических гранул и цитотоксичность антигенспецифических Т-клеток были усилены в *Crbn*^{-/-} Т-клетках, что позволяет предположить, что эти клетки обладают превосходной функцией. На Фиг. 11G и 11H результаты показывают, что PD-1-положительные Т-клетки обладают повышенной функцией, на что указывает увеличение поглощения флуоресцентного аналога глюкозы (2-NBDG). Эти результаты демонстрируют, что CRBN использует противоопухолевые Т-клетки, и предполагают, что фармакологическое подавление или делеция будет способствовать противоопухолевому иммунитету. В совокупности механизмы, основанные на цереблоне, регулируют четыре основные функции Т-клеток, которые важны для противоопухолевого иммунитета: 1) пролиферацию, 2) продукцию цитокинов, 3) цитотоксичность и 4) метаболизм. Многие из особенностей, связанных с дефицитом цереблонов, но не все, заметны при иммуномодулирующей терапии.

Основываясь на функции цереблона как субстрат-связывающего белка, недавно был разработан новый класс внутриклеточных белков-деструкторов с дополнительными бифункциональными компонентами, которые: 1) взаимодействуют со специфическими белковыми субстратами; и 2) задействуют лигазу E3, которая приводит к полиубиквитинированию и мишеньеспецифичной деградации с помощью протеасомы 26S. Эта технология, получившая название Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) (Sakamoto, K.

M., et al. Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 8554-8559, 2001) обладает значительным терапевтическим потенциалом (Sakamoto, K. M., et al. Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation. *Mol Cell Proteomics* 2:1350-1358, 2003; Sakamoto, K. M. Protacs for treatment of cancer. *Pediatr Res* 67:505-508, 2010) когда нацелить небольшие молекулы на онкогенные белки представляется затруднительным. Три исследовательские группы (Zengerle, M., et al., Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4. *ACS Chem. Biol.* 10:1770-1777, 2015; Winter, G. E., et al., Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. *Science* 348:1376-1381, 2015; Lu, J., et al., Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4. *Chem. Biol.* 22:755-763, 2015) недавно выбрали BRD4 в качестве белка-мишени для PROTAC, поскольку этот эпигенетический регулятор играет важную роль в регуляции транскрипции нескольких онкогенов, включая *c-MYC*. Лаборатории Брэдна и Крюса конъюгировали JQ1, установленный ингибитор членов семейства бромодоменов и экстратерминальных доменов (BET), с аналогом талидомида, чтобы способствовать деградации BRD4 через цереблон (CRBN)-зависимый механизм. На Фигуре 12 показано, что dBET1 разрушает BRD4 CRBN-зависимым образом как в клетках мыши, так и в клетках человека.

Исходя из превосходного противоопухолевого иммунитета *Crbn*^{-/-} Т-клеток по сравнению с клетками, обработанными иммуномодулирующим лекарственным средством, в настоящем документе раскрывается класс бифункциональных деструкторов цереблонов. Соединения могут быть использованы для: 1) иммунной регуляции, 2) противоопухолевой цитотоксичности, 3) модификации терапевтических ответов против PD1, 4) биохимического анализа механизмов, основанных на цереблоне, важных для иммуномодулирующего ответа на лекарственные средства, и 5) с целью анализа новых участков, важных для регуляции метаболизма CRBN. Примерные результаты двух бифункциональных деградаций CRBN показаны на Фиг. 13А и 13В.

В настоящем документе раскрыты соединения, содержащие димеры иммуномодулирующих лекарственных средств (бис-иммуномодулирующие лекарственные средства), например димеры лигандов ЕЗ-лигазы. Раскрытые в данном документе димеры могут представлять собой два одинаковых иммуномодулирующих препарата, связанных вместе, или два разных иммуномодулирующих препарата, связанных вместе. В конкретных примерах лиганды ЕЗ-лигазы являются лигандами, связывающимися с цереблоном.

Раскрытые соединения способны разрушать цереблон за счет образования

димерного IMiD (Winter, G. E.; et al. Drug Development. Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. *Science* 348:1376-81, 2015). Цереблон-связывающий лиганд (например, талидомид, леналидомид, помалидомид, CC-122) (Fischer, E. S.; et al. Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature* 512:49-53, 2014; Kronke, J.; et al., Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS. *Nature* 523:183-8, 2015) связывается с другим цереблон-связывающим лигандом через гибкую связывающую цепь переменной длины и состава, чтобы обеспечить общий класс соединений **1**, как показано на Фигуре 1. Цереблон-связывающий лиганд в бис-IMiD может быть другим, как показано в классе 2. В примере, показанном на Фигуре 1, соединение **2** включает в себя как талидомидный, так и леналидомидный лиганд.

Полученные первые два производных бис-IMiD – SM2-048 и SY2-060, показанные на Фигуре 2. Их получали алкилированием 4-гидрокситалидомида (SM1-176) бис-бромацетамидом (типа SY2-057 и SY2-058, см. Раздел примеров и Фигуру 2). Исходя из бис-амин, в бис-IMiD может быть включен линкер с различной длиной цепи и составом, что будет влиять на сродство и деградацию цереблону-мишени E3-лигазы. Дополнительные примеры O-связанных бис-иммуномодулирующих препаратов 3-8 с различными линкерами показаны на Фигуре 3.

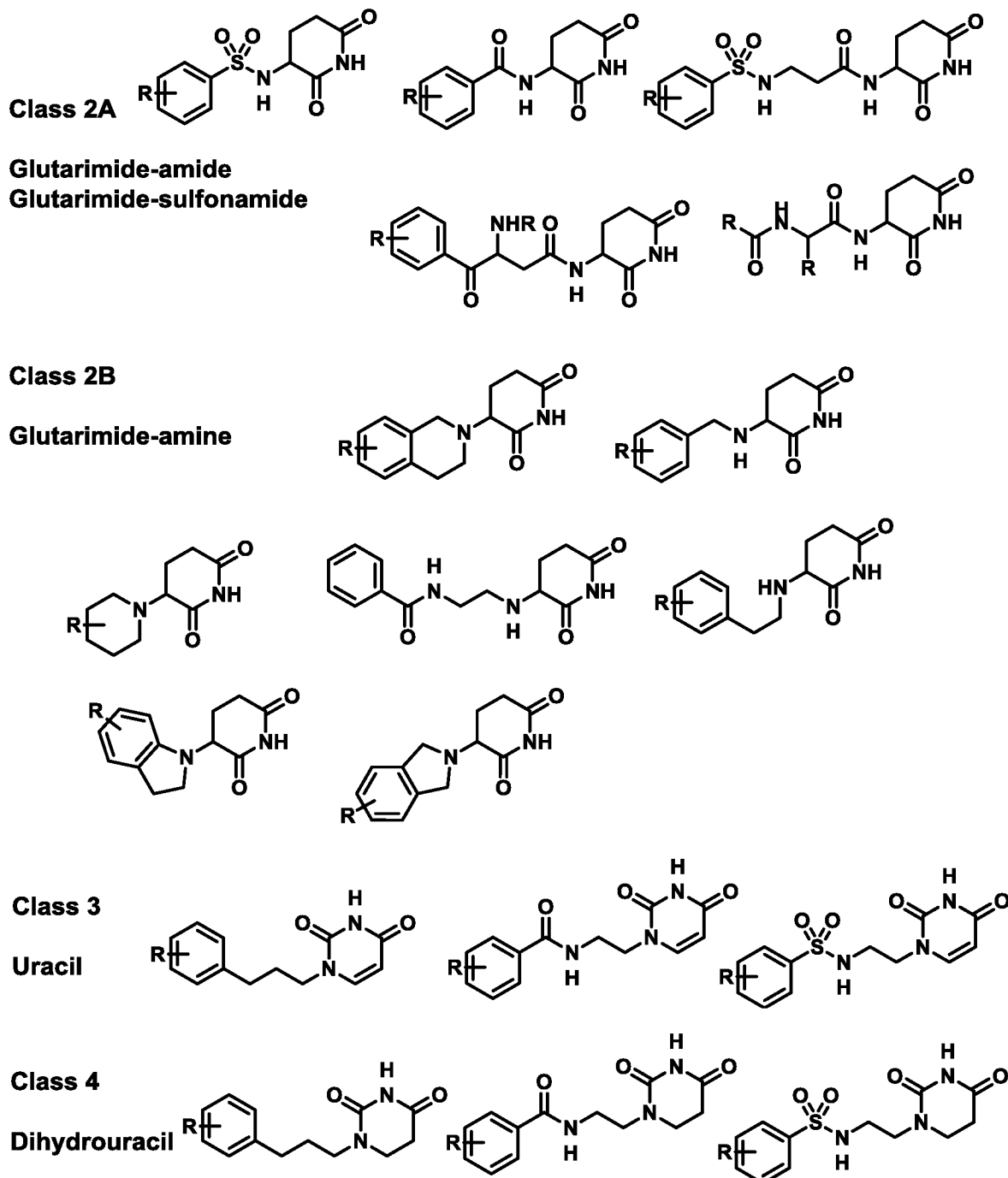
Примеры бис-иммуномодулирующих лекарственных средств были получены путем связывания по Соногашира бис-алкина типа **9** с йод- или бром-иммуномодулирующими лекарственными средствами, как показано на Фигуре 4. Восстановление бис-иммуномодулирующих препаратов обеспечивает получение C-связанных бис-иммуномодулирующих препаратов 10.

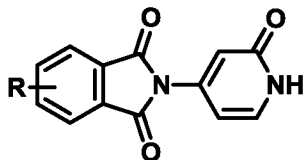
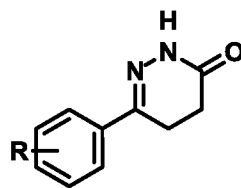
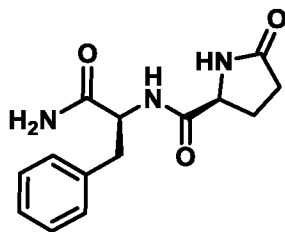
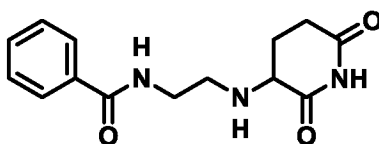
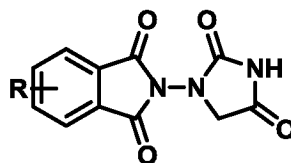
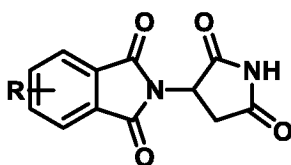
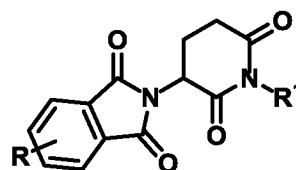
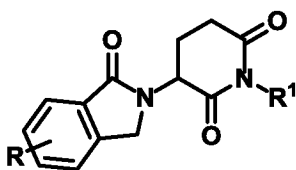
Цереблонный лиганд может быть связан с лигандом, нацеленным на другую лигазу E3. В целом это приводит к возникновению агента, разрушающего цереблон. Например, связывание леналидомидоподобного лиганда с лигандом E3-лигазы VHL (Gadd, M. S.; et al., Structural basis of PROTAC cooperative recognition for selective protein degradation. *Nat. Chem. Biol.* 13:514-521, 2017; Galdeano, C.; et al., Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities. *J. Med. Chem.* 57:8657-63, 2014), обеспечивает потенциальный деструктор цереблону SR3-078, как показано на Фигуре 5. Альтернативно, путь к конъюгатам талидомид-лиганд VHL **14** и **15** показан на Фигуре 6.

Линкер, используемый для присоединения IMiD к другому лиганду E3-лигазы, также может включать гетероциклическое кольцо для конформационного ограничения

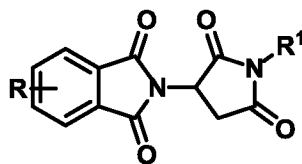
всего конъюгата или содержать аминовые заместители для модуляции сродства и растворимости, как показано на Фигуре 7. Точка присоединения к лиганду IMiD может быть через NH, O, CH₂ или алкин, как показано на Фигуре 7.

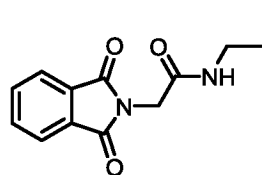
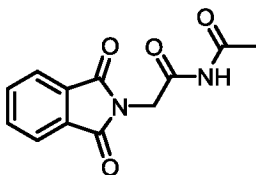
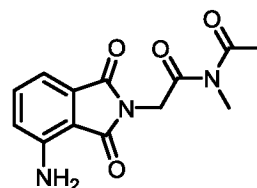
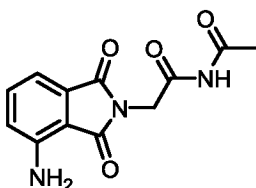
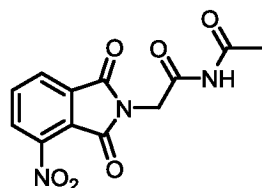
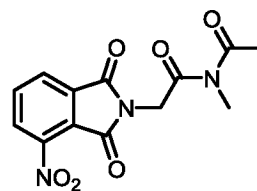
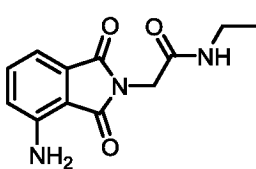
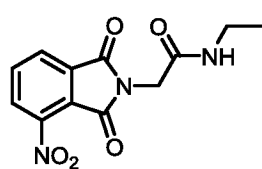
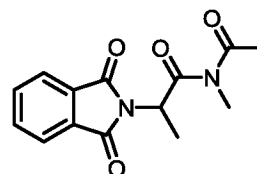
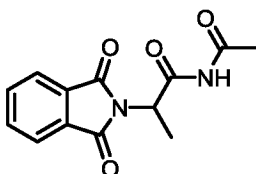
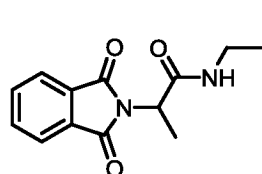
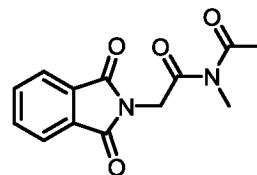
Каждый из лигандов описанных димеров можно сгруппировать в различные классы. Например, лиганды могут принадлежать к одному из следующих классов:



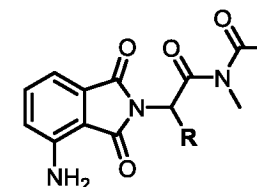
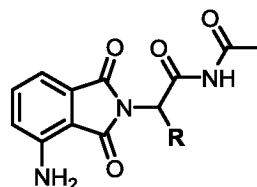
Class 5 Other**Pyroglutaramide
Pyridinone****Class 6****Succinimides
Hydantoins****Class 7****N-alkyl imides**

$R^1 = \text{alkyl, alkylaryl}$



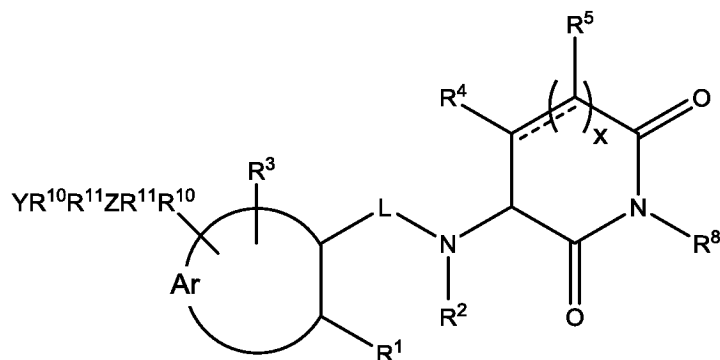
Acyclic imides/amides**SY1-184****SY2-002**

R = Me, Et, Pr, i-Pr, etc.



Любой член этих классов может быть связан с любым другим членом этих классов с образованием димера, например, с использованием линкера L, как описано в данном документе. Связывание может осуществляться способами, раскрытыми в настоящем документе, и может происходить по арильному фрагменту раскрытых лигандов.

В некоторых аспектах изобретения соединения, раскрытые в данном документе, могут быть представлены Формулой I:



Формула I

где

Ar представляет собой арил или гетероарил;

L отсутствует или линкер выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}'$; $\text{SO}_2\text{R}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$; $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}'''$; $-\text{C}(=\text{O})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{OR}'$; $-\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SR}'$; $-\text{N}_3$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$; и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила;

где R' , R'' , и R''' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного эфира; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; а t является целым числом от 1 до 6;

R^1 , R^2 , и R^3 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного

алкилгетероарила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и их комбинаций; или

R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца; и когда R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, Ag необязательно не конденсирован с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, но является заместителем 5-7-членного гетероциклического кольца;

R^4 и R^5 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного алкиларила и их комбинаций;

каждый R^{10} независимо выбран из отсутствия, O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $CH=CH$, и $C\equiv C$;

каждый R^{11} независимо выбран из отсутствия, связи, $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; где r равно от 1 до 6, где R' и R'' представляют собой H или C_1 - C_6 алкил;

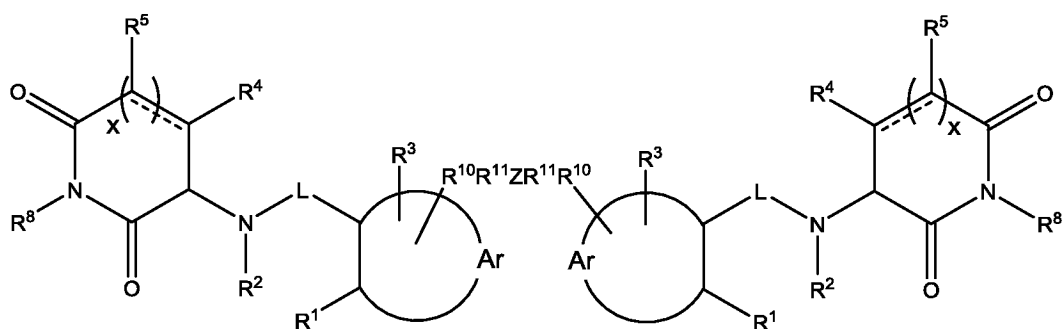
Z отсутствует, представляет собой амина, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_{12} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

X равно 0, 1 или 2;

где связь --- присутствует или отсутствует.

В конкретном примере Формулы I соединения могут иметь формулу, представленную Формулой I-A:



Формула I-A.

В некоторых примерах Формул I и IA, Ar может включать ароматическую группу, такую как фенил, пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, пиразолил, пиридилил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, оксазоил, изоксазоил, или пиримидинил, фурил, триазинил, оксазоил, изоксазоил, тиазолил, изотиазоил, пиразолил, пирролил, пиразинил, тетразолил, пиридил (или его N-оксид), тиенил, пиримидинил (или его N-оксид), индолил, изохинолил (или его N-оксид), хинолил (или его N-оксид), изохинолинил, хинолинил, пиперидин, пиперазин, пиримидин, тиан, тиопиран, морфолин, оксазин, тетрагидропиран, пиролидин, пиrolин, имидазолин, пиразолин, индолин, бензофуран, индолин или индол. В некоторых конкретных примерах Ar включает фенил.

Группа Ar может быть замещенной или незамещенной. К примеру, заместитель на Ar может быть выбран из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций. В определенных вариантах реализации, заместитель на Ar может быть выбран из H, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NHR⁵, CO₂R⁵, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵, и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного алкила, алкокси, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, альдегида, аминоксиды, сложного эфира, простого эфира, галогенида, гидроксиды, кетона, нитро, силила, сульфоокси, сульфонила, сульфона, сульфоксида или тиола.

В некоторых конкретных примерах Ar замещен NO₂, NH₂, OH, алкилом, арилом, галогеном, амидом, эфиром или их комбинацией.

В раскрытых соединениях Формулы I или IA может быть от 1 до 5 различных заместителей R^3 , например, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^3 . Заместители могут быть одинаковыми или разными. В конкретных примерах, R^3 представляет собой SO_2NH_2 , SO_2NHR' , или $NHSO_2R'$, где R' представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкоксилем, гидроксильной группой или галогенидом. В других примерах, R^3 представляет собой $NHC(O)R'$, где R' представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкоксилем, циклоалкилом, циклогетероалкилом, гидроксильной группой или галогенидом. В других примерах, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил. В других примерах, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкоксил. В других примерах, R^3 представляет собой галогенид. В других примерах, n равно 2 и каждый R^3 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогенида, SO_2NH_2 , SO_2NHR' , и $NHSO_2R'$, где R' представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкоксилем, гидроксильной группой или галогенидом. В других примерах, R^3 представляет собой водород, галоген, гидроксил, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный амид, нитро, сложный эфир, морфолино, диоксолан, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или их комбинации. В предпочтительных примерах R^3 представляет собой водород. В дополнительных примерах, R^3 представляет собой OH, Cl, F, Br, CN, CF_3 , NO_2 , C_{1-6} алкил, OCH_3 , OEt , $C(O)OH$, NH_2 , NCH_3 , $NHSO_2$, $NHC(O)$, гетероалкил, арил, гетероарил, SO_2CH_3 или $NHSO_2-R'$, где R' представляет собой C_{1-6} алкил или $NHC(O)NH$.

В некоторых примерах Формулы I или IA, L отсутствует (т.е. связь). В других примерах формулы I или IA, L представляет собой линкер. Когда L присутствует, L может представлять собой SO_2 , $-SO_2R'$, $-SO_2R'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2NR'R''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $R'SO_2NR'R'''$, $C(=O)$, $C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR'R''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алифатический алкил, где R' , R'' , и R''' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного простого эфира, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероцикла; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; а g представляет собой целое число от 1 до 6.

В некоторых конкретных примерах Формулы I или IA, R' , R'' , и R''' могут быть

индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного C_1-C_8 алкила; замещенного или незамещенного C_1-C_8 простого эфира; или замещенного или незамещенного амина. В конкретных примерах все R' , R'' , и R''' представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации Формулы I или IA, R^1 может представлять собой водород, галоген, гидроксил, азид, алкоксил, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, циано, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный амид, нитро, сложный эфир, морфолино, диоксолан, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилгалогенид, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил и их комбинации. К примеру, R^1 может быть выбран из H, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NHR⁵, CO₂R⁵, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵, и C_1-C_6 алкила необязательно замещенного алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, амина, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксидом, кетоном, нитро, силилом, сульфо-оксо, сульфонил, сульфоном, сульфоксидом или тиолом.

В некоторых конкретных примерах R^1 может представлять собой водород, галоген, гидроксил, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный амид, нитро, сложный эфир, морфолино, диоксолан, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил и их комбинации.

В других конкретных примерах R^1 может быть выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного C_1-C_6 алкила и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации Формулы I или IA, R^2 может представлять собой водород, галоген, гидроксил, азид, алкоксил, сульфгидрил, карбонил, карбоксил, циано, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный амид, нитро, сложный эфир, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилгалогенид, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил и их комбинации. К

примеру, R^2 может быть выбран из H и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, амина, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксидом, кетоном, нитро, силилом, сульфооксо, сульфонилом, сульфоном, сульфоксидом или тиолом.

В некоторых вариантах реализации Формулы I или IA R^1 и R^2 могут объединяться с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца. Когда R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, L может отсутствовать или присутствовать.

В некоторых вариантах реализации Формулы I или IA, R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксидов, азидов, простого эфира, алкокси, сульфгидрида, алкилтио, сульфонила, сульфонамидов, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинации.

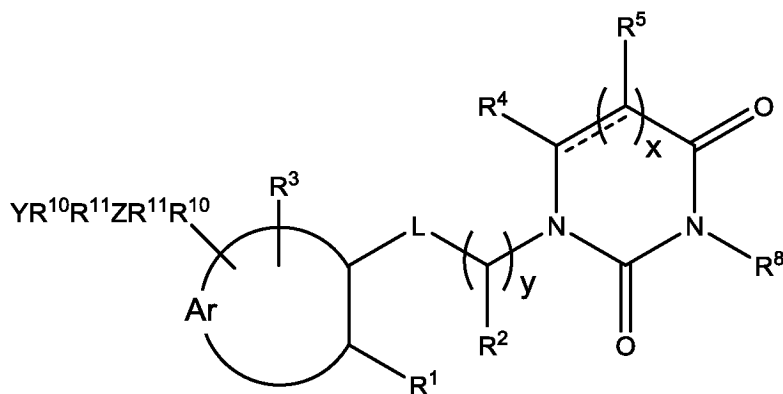
В некоторых вариантах реализации Формулы I или IA, R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксидов, азидов, простого эфира, алкокси, сульфгидрида, алкилтио, сульфонила, сульфонамидов, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинации.

В конкретных вариантах реализации Формулы I или IA, R^4 и R^5 оба представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации Формулы I или I-A один из R^4 и R^5 представляет собой водород.

В некоторых конкретных примерах x равен 0.

В некоторых конкретных примерах x равен 1.

В некоторых аспектах соединения, раскрытые в данном документе, могут быть представлены Формулой II:



Формула II

где

Ar представляет собой арил или гетероарил;

L отсутствует или линкер выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}'$; $\text{SO}_2\text{R}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$; $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}'''$; $-\text{C}(=\text{O})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{OR}'$; $-\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SR}'$; $-\text{N}_3$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_t\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$; и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алифатического алкила;

где R' , R'' , и R''' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного эфира; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; а t является целым числом от 1 до 6;

R^1 , R^2 , и R^3 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила,

замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и их комбинаций; или

R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца; и когда R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, Ag необязательно не конденсирован с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, но является заместителем 5-7-членного гетероциклического кольца

R^4 и R^5 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамида, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного алкиларила и их комбинаций;

каждый R^{10} независимо выбран из отсутствия, O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $CH=CH$, и $C\equiv C$;

каждый R^{11} независимо выбран из отсутствия, связи, $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; где r равно от 1 до 6, где R' и R'' представляют собой H или C_1 - C_6 алкил;

Z отсутствует, представляет собой амино, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_{12} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

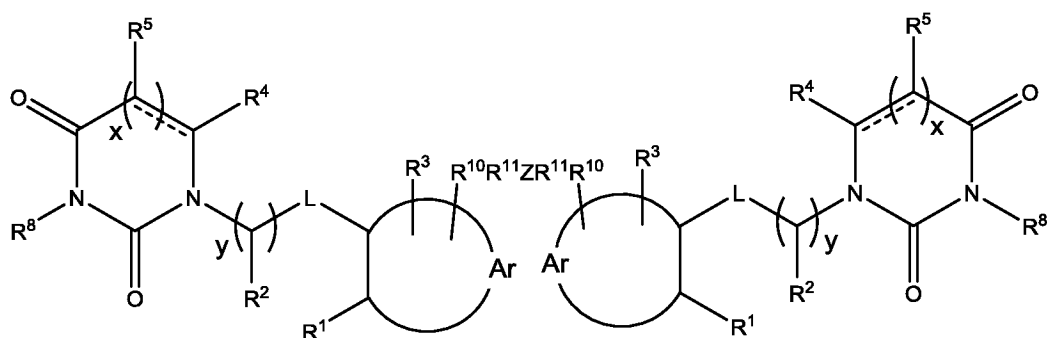
Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

X равно 0, 1 или 2;

у равен от 1 до 6; и

где связь --- присутствует или отсутствует.

В конкретном примере Формулы II соединения могут иметь формулу, представленную Формулой II-A:



Формула II-A.

В некоторых примерах Формулы II или II-A Ar является таким, как описано в данном документе. Например, Ar может быть фенилом. Группа Ar может быть замещенной или незамещенной, как описано здесь. К примеру, группа Ar может быть выбрана из H , Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , NH_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2NH_2 , CO_2NHR^5 , CO_2R^5 , $C(O)R^5$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, и C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, аминами, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксидом, кетоном, нитро, силилом, сульфоксо, сульфонил, сульфеном, сульфоксидом или тиолом. В раскрытых соединениях Формулы II или II-A может быть от 1 до 5 различных заместителей R^3 , например, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^3 .

В некоторых примерах Формулы II или II-A L отсутствует. В других примерах формулы II или II-A L представляет собой линкер. Когда L присутствует, L может представлять собой SO_2 , $-SO_2R'$, $-SO_2R'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2NR'R''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $R'SO_2NR'R'''$, $C(=O)$, $C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR'R''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алифатический алкил, где R' , R'' , и R''' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного простого эфира, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероцикла; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; а g представляет собой целое число от 1 до 6.

В некоторых конкретных примерах Формулы II или II-A, R' , R'' , и R''' могут быть индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного C_1 - C_8 алкила; замещенного или незамещенного C_1 - C_8 простого эфира; или замещенного или незамещенного амина.

В некоторых вариантах реализации Формулы II или II-A R^1 может быть таким, как описано в данном документе. К примеру, R^1 может означать водород, галоген, гидроксил, азид, алкоксил, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, циано, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный амид, нитро, сложный эфир, морфолино, диоксолан, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилгалогенид, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил и их комбинации. К примеру, R^1 может быть выбран из H, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NHR⁵, CO₂R⁵, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵, и C₁-C₆ алкила необязательно замещенного алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, амина, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксидом, кетоном, нитро, силилом, сульфо-оксо, сульфонилом, сульфеном, сульфоксидом или тиолом.

В некоторых вариантах реализации Формулы II или II-A, R^2 может представлять собой водород, галоген, гидроксил, азид, алкоксил, сульфгидрил, карбонил, карбоксил, циано, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный амид, нитро, сложный эфир, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилгалогенид, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил и их комбинации. К примеру, R^2 может быть выбран из H и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, амина, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксидом, кетоном, нитро, силилом, сульфо-оксо, сульфонилом, сульфеном, сульфоксидом или тиолом.

В некоторых вариантах реализации Формулы II или II-A R^1 и R^2 могут объединяться с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца. Когда R^1 и R^2 объединяются с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, L может отсутствовать или присутствовать.

В некоторых вариантах реализации Формулы II или II-A, R^4 выбран из группы,

состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций.

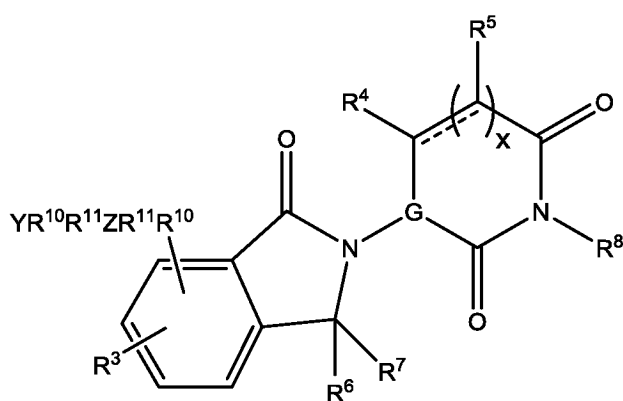
В некоторых вариантах реализации Формулы II или II-A, R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций.

В конкретных вариантах реализации Формулы II или II-A оба R^4 и R^5 представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации Формулы II один из R^4 и R^5 представляет собой водород.

В некоторых конкретных примерах Формулы II или II-A x равен 0.

В некоторых конкретных примерах Формулы II или II-A x равен 1.

В некоторых аспектах соединения, раскрытые в данном документе, могут быть представлены Формулой III:



Формула III

где

G представляет собой C, S, N, замещенный незамещенным C_1 - C_8 алкилом, или их комбинации;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо,

кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероцикла; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила, замещенного или незамещенного циклоалкила и их комбинаций;

R^4 , R^5 , и R^8 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамида, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероцикла и их комбинаций; и

R^6 и R^7 индивидуально представляют собой $=O$, водород, C_1 - C_8 алкил, или R^6 и R^7 объединены с образованием $=O$;

каждый R^{10} независимо выбран из отсутствия, O , NH , CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$ и $NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} независимо выбран из отсутствия, связи, $(CR'R'')_x$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$; SO_2R'' , $-SO_2NR'$; $-SO_2NR''C(=O)$; $-NR'SO_2R''$; $-R'SO_2NR'$; $-C(=O)R'$; $-OC(=O)R'$; $-C(=O)NR''$; $-NR'C(=O)R''$; $-NR'C(=O)R''C(=O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; где r равно от 1 до 6, где R' и R'' представляют собой H или C_1 - C_6 алкил;

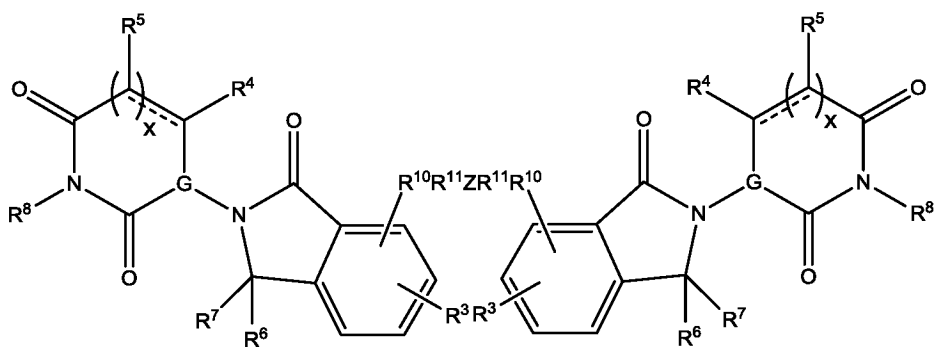
Z отсутствует, представляет собой амино, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_{12} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

x равно 0, 1 или 2; и

где связь --- присутствует или отсутствует.

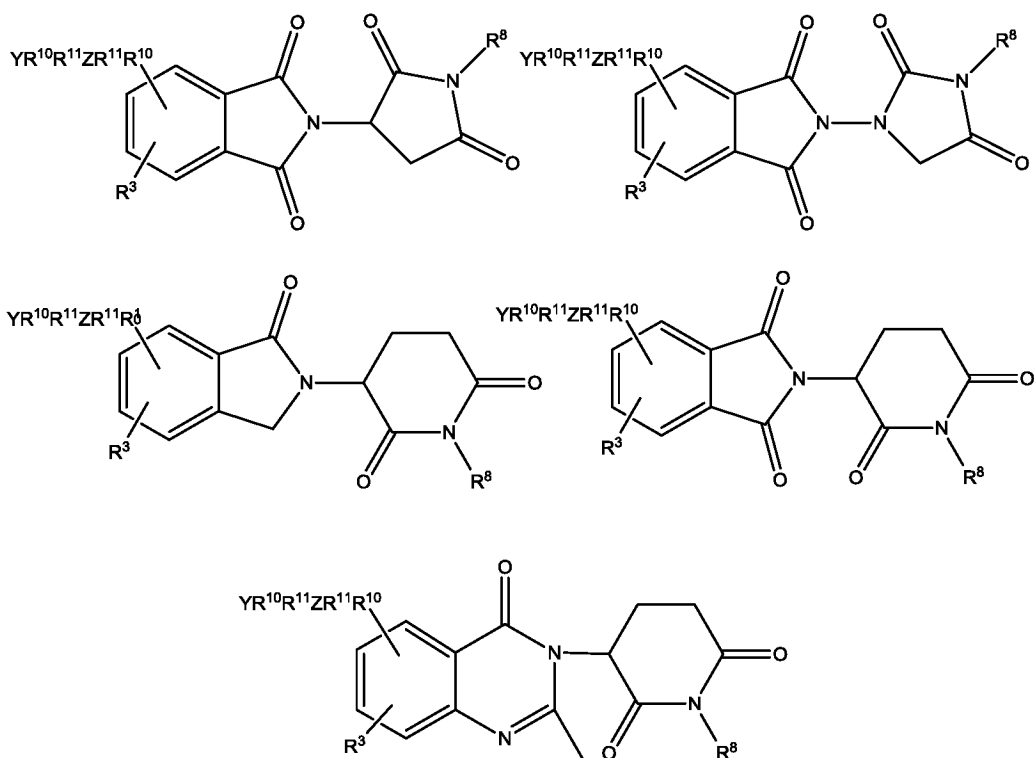
В конкретном примере Формулы III соединения могут иметь формулу, представленную Формулой III-A:



Формула III-A.

В некоторых примерах Формулы III или III-A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , и R^8 являются такими, как описано в этом документе. В некоторых примерах Формулы III или III-A R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила и их комбинаций.

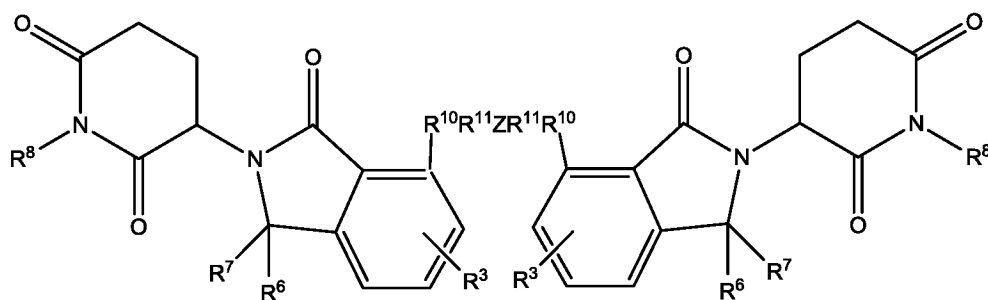
В некоторых вариантах реализации Формулы III соединение может иметь структуру, представленную ниже.



В

определенных примерах R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

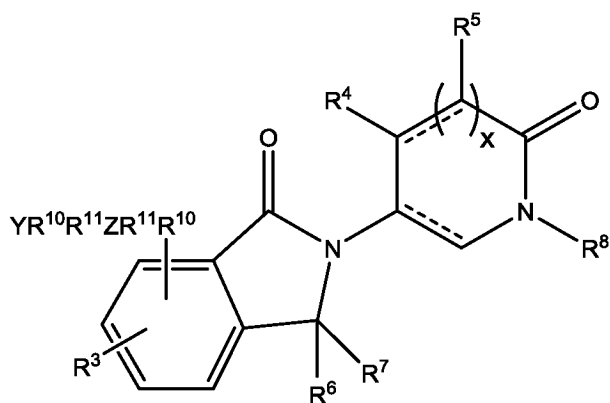
В конкретном примере Формулы III соединения могут иметь формулу, представленную Формулой III-B.



Формула III-B.

В некоторых примерах Формулы III-B R^3 , R^6 , R^7 , и R^8 имеют значения, описанные в данном документе. В некоторых примерах Формулы III-B, R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила и их комбинаций. В конкретных примерах R^8 представляет собой H. В других примерах R^6 и R^7 оба являются H. В других примерах R^6 и R^7 вместе образуют $=O$. В конкретных примерах каждый R^3 представляет собой OH, Cl, F, Br, CN, CF_3 , NO_2 , C_{1-6} алкил, OCH_3 , OEt , $C(O)OH$, NH_2 , NCH_3 , $NHSO_2$, $NHC(O)$, гетероалкил, арил, гетероарил, SO_2CH_3 , или $NHSO_2-R'$, при этом R' представляет собой C_{1-6} алкил или $NHC(O)NH$.

В некоторых аспектах соединения, раскрытые в данном документе, могут иметь структуру, представленную Формулой IV:



Формула IV

где

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или

незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций;

R^4 , R^5 , и R^8 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций; и

R^6 и R^7 индивидуально представляют собой $=O$, водород, C_1 - C_8 алкил, или R^6 и R^7 объединены с образованием $=O$;

каждый R^{10} независимо выбран из отсутствия, O , NH , CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$ и $NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} независимо выбран из отсутствия, связи, $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; где r равно от 1 до 6, где R' и R'' представляют собой H или C_1 - C_6 алкил;

Z отсутствует, представляет собой амино, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_{12} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

x равно 0, 1 или 2; и

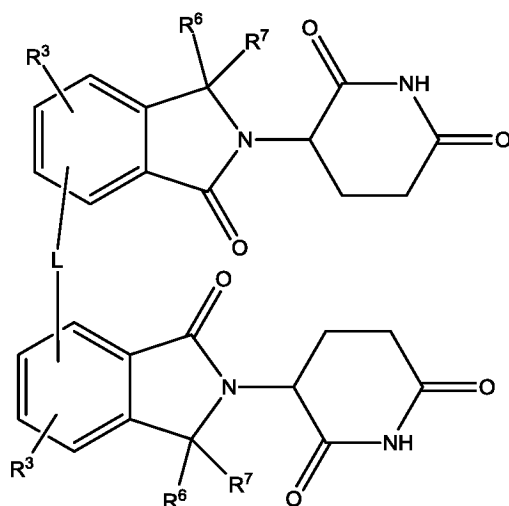
где связь --- присутствует или отсутствует.

В конкретных примерах Формул с I по III, R^3 может быть OH , Cl , F , Br , CN , CF_3 , NO_2 , C_{1-6} алкилом, OCH_3 , OEt , $C(O)OH$, NH_2 , NCH_3 , $NHSO_2$, $NHC(O)$, гетероалкилом, арилом, гетероарилом, SO_2CH_3 , $NHSO_2-R'$, где R' представляет собой C_{1-6} алкил или

NHC(O)NH .

В любой из формул с IV по III фрагмент $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{ZR}^{11}\text{R}^{10}$ может быть линкером к лиганду Y E-3-лигазы. Во многих случаях Z может быть $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ гетероалкилом, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ гетероалкил гетероциклоалкилом. Во многих случаях этот фрагмент может быть полиалкилоксидом. Дополнительные примеры показаны на Фигуре 7. В дополнительных примерах эта группа может быть представлена как C(O)ZC(O) , C(O)OZOC(O) , C(O)ZNH , C(O)OZNH , NHZNH , или C(O)NHZNHC(O) , C(S)OZOC(S) ; где Z представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкил; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкиламин; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкоксил; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алканоилоксил; или $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкиламида, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, включая галоген, алкоксил, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, амин, циано, нитро, гидроксил, карбонил, ацил, карбоновую кислоту ($-\text{COOH}$), $-\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$, карбоксилат ($-\text{COO}^-$), первичный амид (к примеру, $-\text{CONH}_2$), вторичный амид (к примеру, $-\text{CONHR}^{12}$), $-\text{C(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)R}^{13}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, и $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, сульфинильную группу (к примеру, $-\text{SOR}^{12}$), и сульфонильную группу (к примеру, $-\text{SOOR}^{12}$); где R^{12} и R^{13} каждый независимо может представлять собой водород, галоген, гидроксил, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, карбонил, циано, амино, алкиламино, диалкиламино, алкоксил, арилоксил, циклоалкил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

В дополнительных примерах раскрытые соединения могут иметь формулу V:



V

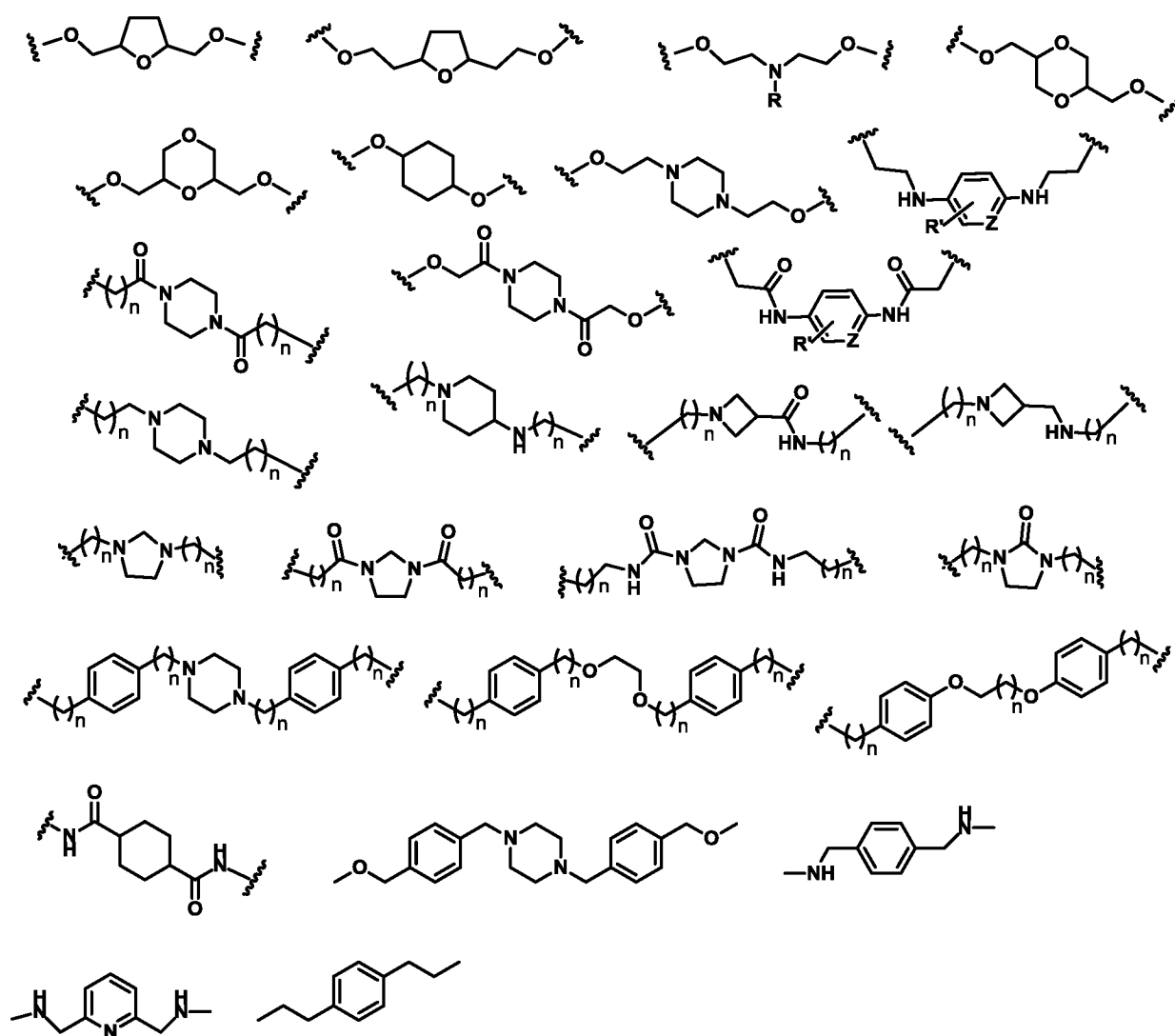
где

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила,

карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций;

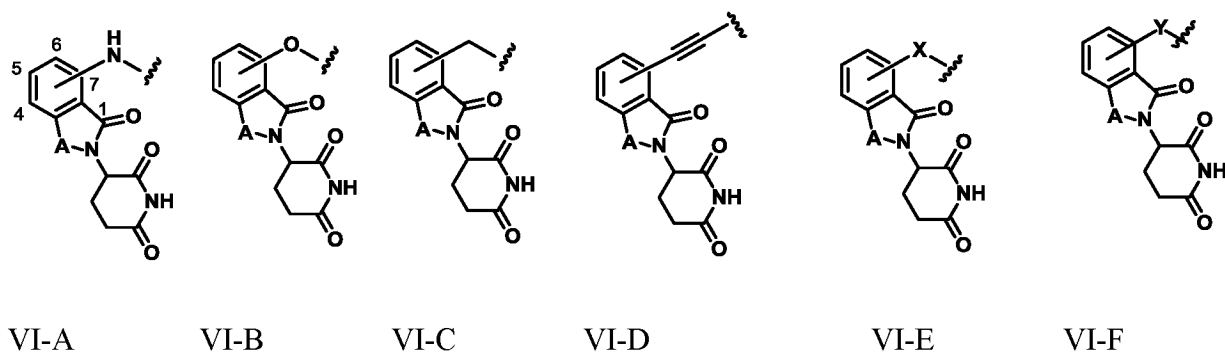
R^6 и R^7 индивидуально представляют собой $=O$, водород, C_1-C_8 алкил, или R^6 и R^7 вместе образуют $=O$; и

L представляет собой линкер длиной от 1 до 20 атомов, к примеру, NH , O , S , $(CH_2O)_{1-10}$, $(CH_2CH_2O)_{1-6}$, $(CH_2)_{1-20}$, $C\equiv C$, $C=C$, $C(O)NH$, $NHC(O)$, SO_2NH , $NHSO_2$, SO_2 , $NHC(O)NH$, $C(O)$, $C(O)O$, или



где n равно 1-6, Z представляет собой CH или N; R' представляет собой галоген, OH, NHR; и R представляет собой алифатическую группу, арил или NO_2 .

В дополнительных конкретных примерах соединения могут иметь формулы с VI-A по VI-F.

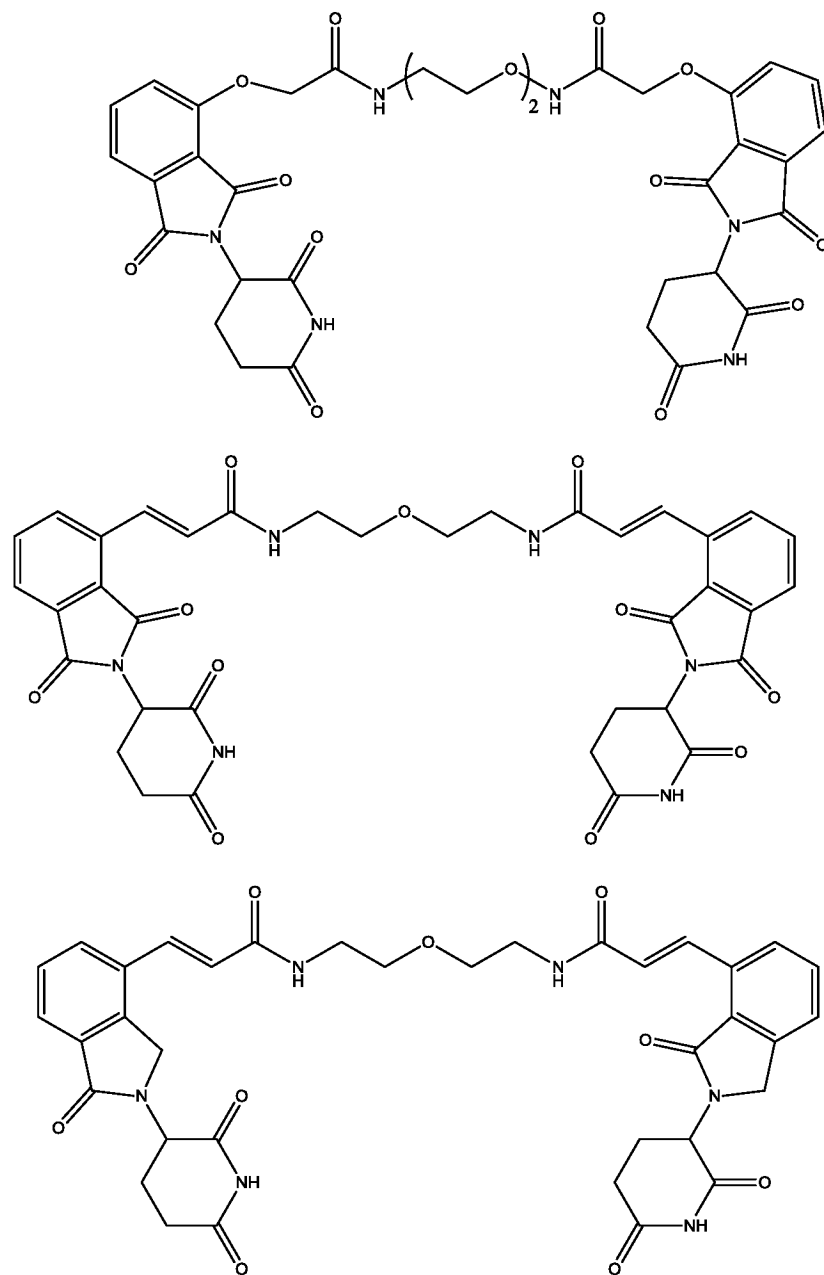


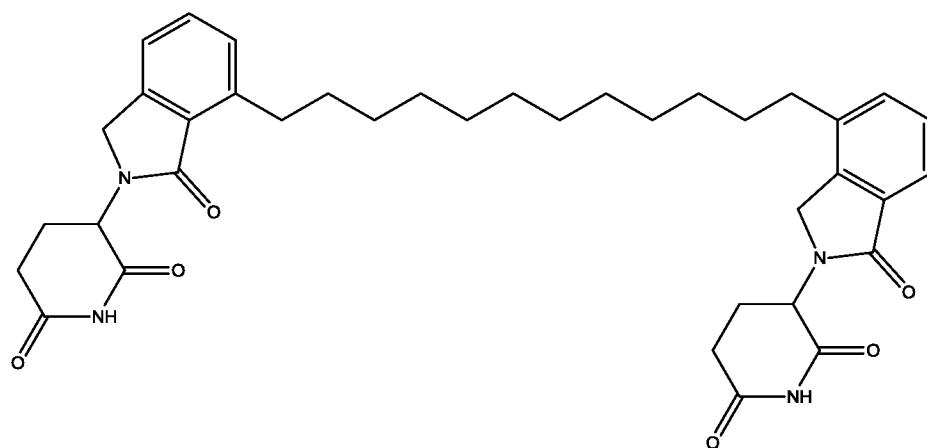
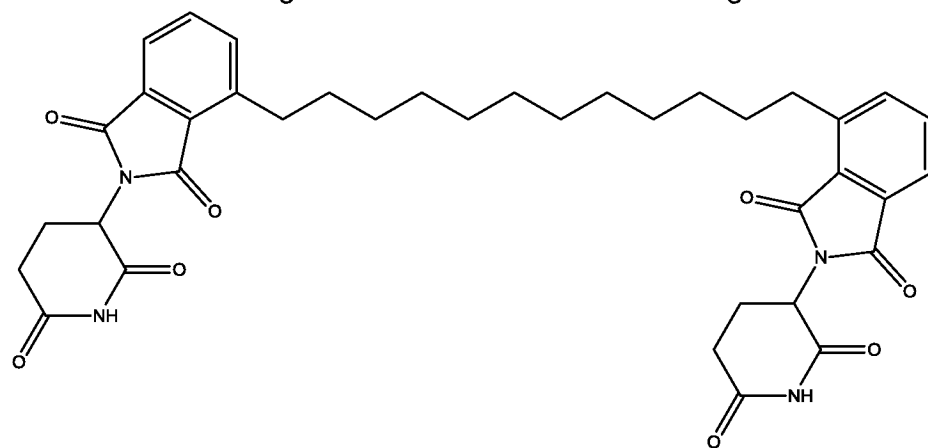
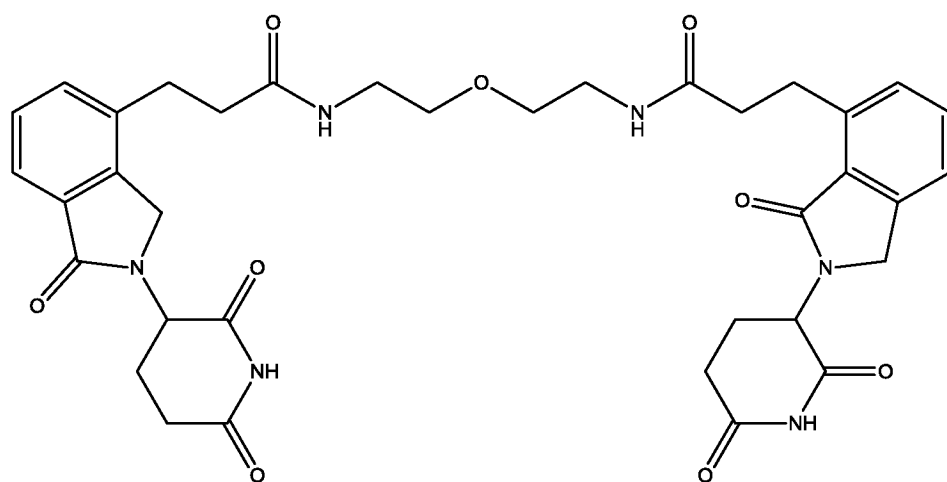
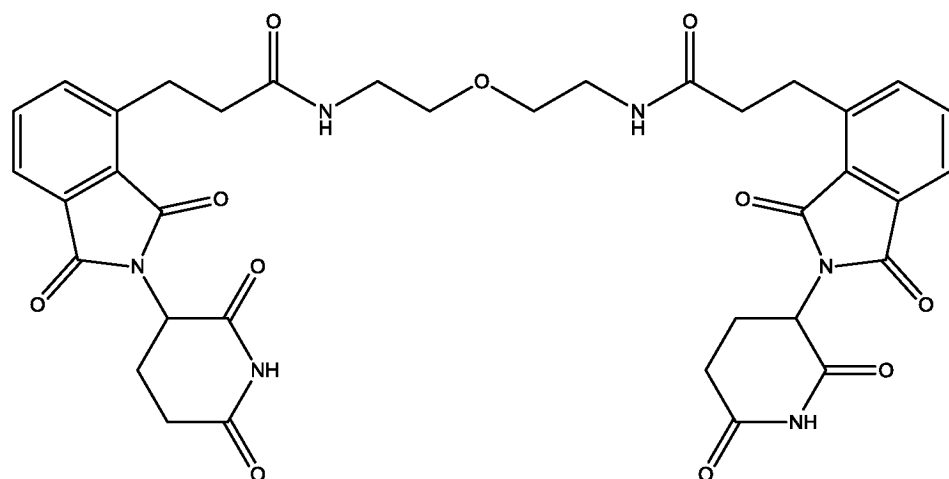
Где A представляет собой CH_2 , или $\text{C}=\text{O}$; X is $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NHC}(\text{O})$, SO_2NH , или NHSO_2 ; Y представляет собой SO_2 , $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})$ или $\text{C}(\text{O})\text{O}$. В каждой формуле линкер может быть присоединен в положениях 4, 5, 6 или 7.

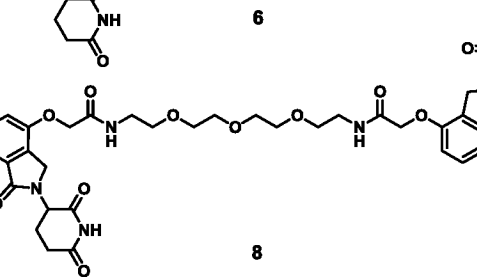
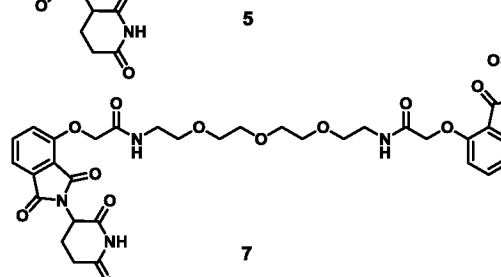
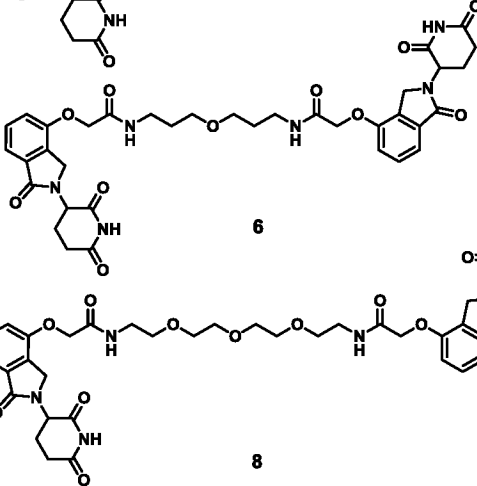
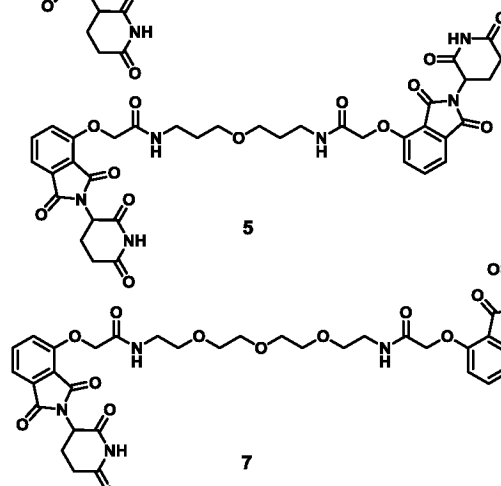
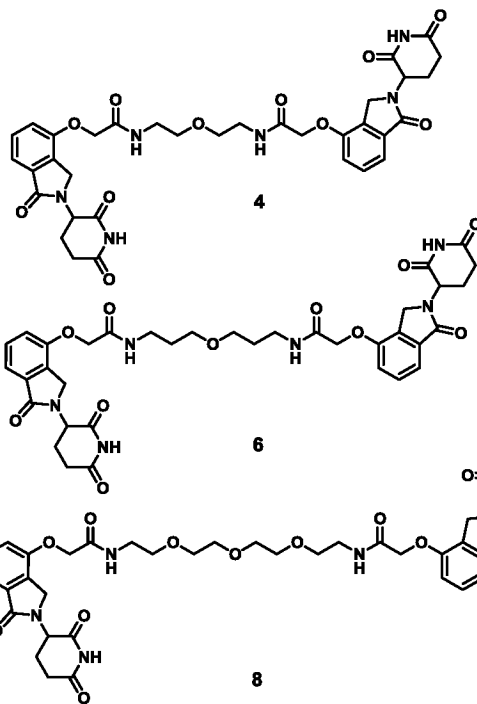
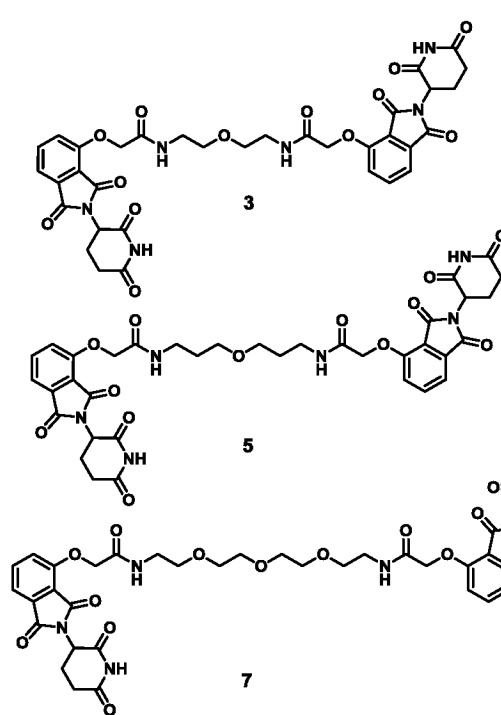
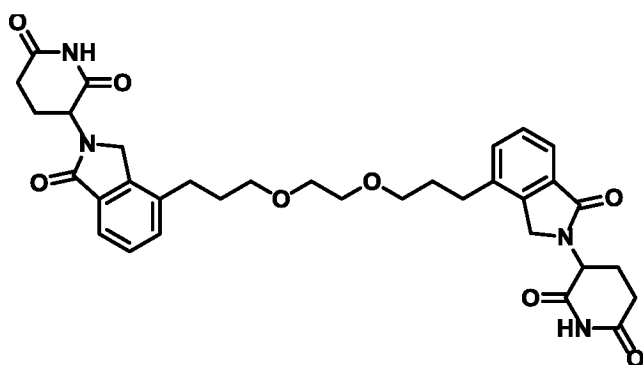
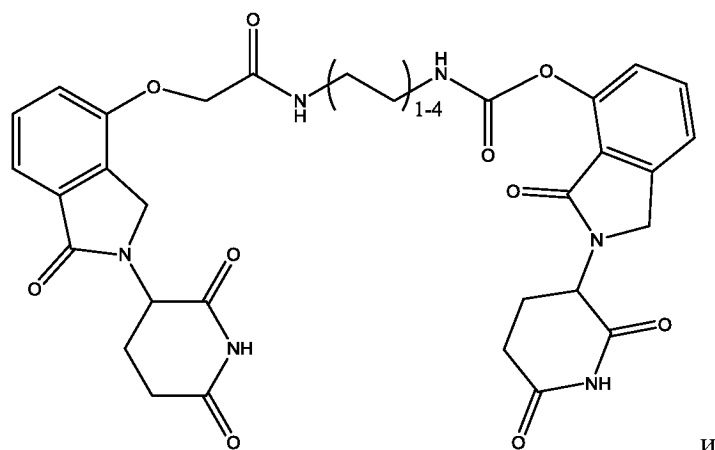
В конкретных примерах Формулы I-IV, $R^{10}R^{11}ZR^{11}R^{10}$ вместе могут привести к C_{2-} .

16 алкилу

Некоторые конкретные соединения, которые раскрыты здесь, следующие:







Дополнительные примеры показаны ниже в разделе примеров.

Метод

В настоящем документе раскрыты способы лечения болезненного состояния или нарушения у пациента, при которых дисрегулируемая активность белка ответственна за указанное болезненное состояние или расстройство. Как описано в данном документе, раскрытые соединения содержат фрагмент, связывающий убиквитин-лигазу E3 («ULM»),

который представляет собой фрагмент, связывающий убиквитин-лигазу E3 цереблona («CLM»). Цереблон подавлял экспрессию низкомолекулярных изоформ Ikaros и aiolos (кодируемых геном *IKZF1* и *IKZF3* соответственно) регулируемым по времени образом во время активации Т-клеток. Эта регуляция IKZF в *Crbn*^{-/-} Т клетках после активации указывает на то, что цереблон может участвовать в его регуляции и что он является нативным субстратом комплекса CRBN/Cul4A/Rbx1 E3-убиквитинлигаза. Эти данные свидетельствуют о том, что субстраты цереблona могут иметь неканонический исход. Раскрытые в данном документе соединения обладают значительным терапевтическим потенциалом при раковых заболеваниях, таких как солидные опухоли и опухоли, передающиеся через кровь; сердечные заболевания, например застойная сердечная недостаточность; и вирусные, генетические, воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания.

В данном документе представлены способы снижения риска, предотвращения или лечения субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием или нарушением. В конкретных примерах представлены способы снижения риска развития, предотвращения или лечения болезни трансплантат против хозяина (GVHD) у субъекта. GVHD может быть следствием процедуры трансплантации, включающей имплантацию иммуногенной ткани, включая, помимо прочего, трансплантаты солидных органов (таких как сердце, почки и печень), тканевые трансплантаты (такие как кожа, кишечник, поджелудочная железа, роговица, гонады, кость и хрящ) и клеточные трансплантаты (например, клетки поджелудочной железы, мозга и нервной ткани, мышц, кожи, костей, хрящей и печени). При таких процедурах отторжение органа является препятствием для полного выздоровления. Иммунная система человека распознает антигены (HLA или минорные антигены H) на имплантированной ткани как чужеродные и вырабатывает иммунный ответ против них, который повреждает и разрушает имплантированную ткань. Способ может включать введение субъекту эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе. Способы могут дополнительно включать введение другого соединения или композиции, такой как, например, иммунодепрессант.

Аутоиммунные заболевания могут включать, например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, диабет с ювенильным началом, системную красную волчанку, аутоиммунный увеоретинит, аутоиммунный васкулит, буллезный пемфигус, миастению гравис, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный тиреоидит или синдром Гашимото, синдром Шегрена, гранулематозный орхит, аутоиммунный оофорит, болезнь Крона, саркоидоз, ревматический кардит, анкилозирующий спондилит, болезнь Грейвса и аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

В одном варианте осуществления изобретения эффективное количество одного или нескольких соединений или композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту, имеющему риск развития или имеющему аутоиммунное заболевание или нарушение и нуждающемуся в его лечении. Пациентом может быть человек или другое млекопитающее, такое как примат (обезьяна, шимпанзе, обезьяна и *т. д.*), собака, кошка, корова, свинья или лошадь, или другие животные с риском развития или страдающие аутоиммунным заболеванием или расстройством.

Далее в данном документе описаны способы лечения или предотвращения рака у субъекта, включающие в себя введение субъекту эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе. Способы могут дополнительно включать в себя введение второго соединения или композиции, таких как, например, противораковые средства или противовоспалительные средства. Кроме того, способ может дополнительно включать в себя введение эффективной дозы ионизирующего излучения субъекту.

Способы уничтожения опухолевой клетки также приведены в данном документе. Способы включают в себя приведение в контакт опухолевой клетки с эффективным количеством соединения или композиции, описанных в данном документе. Способы могут дополнительно включать в себя введение второго соединения или композиции (*например*, противоопухолевого агента или противовоспалительного агента) или введение эффективной дозы ионизирующего излучения субъекту.

Также предлагаются способы лучевой терапии опухолей, включающие в себя приведение в контакт опухоли с эффективным количеством соединения или композиции, описанных в данном документе, и облучение опухоли эффективной дозой ионизирующего излучения.

Также описаны способы лечения онкологических заболеваний у пациента. В одном варианте осуществления изобретения эффективное количество одного или более соединений или композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту, имеющему онкологическое заболевание и нуждающемуся в его лечении. Описанные способы могут необязательно включать идентификацию пациента, который нуждается или может нуждаться в лечении онкологического заболевания. Пациентом может быть человек или другое млекопитающее, такое как примат (обезьяна, шимпанзе, обезьяна и *т. д.*), собака, кошка, корова, свинья или лошадь, или другие животные, имеющие онкологическое заболевание. Онкологические расстройства включают рак и/или опухоли заднего прохода, желчного протока, мочевого пузыря, кости, костного мозга, кишечника (включая толстую кишку и прямую кишку), молочной железы, глаза, желчного пузыря,

почек, рта, гортани, пищевода, желудка, яичка, шейки матки, головы, шеи, яичника, легкого, мезотелиомы, нейроэндокрина, пениса, кожи, спинного мозга, щитовидной железы, влагалища, вульвы, матки, печени, мышцы, поджелудочной железы, простаты, клеток крови (включая лимфоциты и др. клетки иммунной системы) и мозга. Специфические раковые опухоли, предусматривающие лечение, включают карциномы, саркому Карпоши, меланому, мезотелиому, саркому мягких тканей, рак поджелудочной железы, рак легкого, лейкоз (острый лимфобластный, острый миелоидный, хронический лимфоцитарный, хронический миелоидный и др.) и лимфому (ходжкинскую и неходжкинскую), и множественную миелому.

Кроме того, в настоящем документе представлены способы лечения генетического заболевания или нарушения у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения или композиции, как раскрыто в данном документе. Способы могут дополнительно включать введение второго соединения или композиции.

«Генетическое заболевание» может быть вызвано и/или обусловлено изменениями в одном или нескольких генах, которые унаследованы, по меньшей мере, от одного из родителей. Примеры включают нарушения цикла мочевины, талассемию, а также варианты заболеваний или симптомов, таких как варикоз, вагинит, депрессия или синдром внезапной детской смерти и т.д., которые обусловлены или вызваны этими изменениями. Генетическое заболевание может быть эпигенетическим, что определяется как наследственное изменение фенотипа или экспрессии гена, которое не вызвано изменениями в последовательности гена, а вызвано другим механизмом/негенетическими факторами.

Генетическое нарушение, которое лечат с использованием описанных в данном документе соединений, может включать нарушения, которые проявляются в виде симптомов или заболеваний, выбранных из нарушений цикла мочевины, талассемии, кистозного фиброза, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, увеита, варикоза, полимиозита и дерматомиозита, артериосклероза, амиотрофического латерального склероза, асоциальности, аффективных расстройств, системной красной волчанки. Оно также проявляется при сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях, диабете II типа, нейродегенеративных заболеваниях, синдроме Рубинштейна-Тайби, синдроме Ретта, атаксии Фридрейха, болезни Хантингтона, рассеянном склерозе, депрессии. Оно также может включать мукозит, кожный зуд/зуд слизистой оболочки, дегенеративные заболевания глаз, нарушения пищевого поведения и ожирение, увеличение веса, вызванное лекарственными средствами, зуд, алкоголизм, седые волосы, выпадение волос, повреждение сердца, отсутствие роста нейронов, остеопороз, заболевания костей и

суставов, повреждение эпителия, десмос, болезнь Паркинсона, миелодиспластический синдром, фиброзные заболевания легких, печеночные энцефалопатии, инфекции вируса папилломы человека (HPV) или аутоиммунные заболевания, а также вагинит или синдром внезапной детской смерти. В общем, как уже указано в определении «генетического нарушения», использование относится только к заболеваниям/симптомам, перечисленным в этом абзаце, поскольку их причина лежит в генетическом нарушении, особенно в эпигенетическом расстройстве.

Генетические нарушения в целом включают синдром делеции 22q11.2, синдром Ангельмана, болезнь Канавана, глютеновую болезнь, болезнь Шарко-Мари-Тута, дальтонизм, синдром кошачьего крика, синдром Дауна, муковисцидоз, мышечную дистрофию Дюшенна, гемофилию, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, фенилкетонурию, синдром Прадера-Вилли, серповидноклеточную анемию, болезнь Тея-Сакса, синдром Тернера и др.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиция может быть использована для лечения генетического нарушения, выбранного из числа или проявляющегося в виде симптомов или заболеваний, выбранных из нарушений цикла мочевины, талассемии, муковисцидоза, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, увеита, полимиозита и дерматомиозита, артериосклероза, амиотрофического латерального склероза, асоциальности, аффективных расстройств, системной красной волчанки, иммунного ответа, варикоza, вагинита, включая хронический рецидивирующий дрожжевой вагинит, депрессии или синдрома внезапной детской смерти, предпочтительно выбранный из депрессии, варикоza или синдрома внезапной детской смерти.

Также предусмотрены способы индуцирования деградации белка-мишени в клетке. Способы включают контактирование клетки с эффективным количеством соединения или композиции, как раскрыто в данном документе.

Также предусмотрены способы ингибирования связывающего фрагмента убиквитин-лигазы E3 цереблona (CLM). Способы включают контактирование клетки с эффективным количеством соединения или композиции, как раскрыто в данном документе.

Также предусмотрены способы снижения риска, предотвращения или лечения другого болезненного состояния или нарушения у пациента. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, болезненное состояние или нарушение может включать астму, рассеянный склероз, цилиопатии, расщелину неба, диабет, сердечное заболевание, гипертензию, воспалительное заболевание кишечника, умственную отсталость, расстройство настроения, ожирение, аномалию рефракции,

бесплодие, Синдром Ангельмана, болезнь Канавана, глютенную болезнь, болезнь Шарко-Мари-Тута, муковисцидоз, мышечную дистрофию Дюшенна, гемохроматоз, гемофилию, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, фенилкетонурию, поликистозную болезнь почек, (PKD1) или 4 (PKD2) синдром Прадера, серповидноклеточную анемию, болезнь Тея-Сакса, синдром Тернера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига), нервную анорексию, тревожное расстройство, атеросклероз, синдром дефицита внимания и гиперактивность, аутизм, биполярное расстройство, синдром хронической обструктивной усталости, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Крона, ишемическую болезнь сердца, деменцию, депрессию, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, эпилепсию, синдром Гийена-Барре, синдром раздраженного кишечника, волчанку, метаболический синдром, рассеянный склероз, инфаркт миокарда, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, псориаз, ревматоидный артрит, саркоидоз, шизофрению, инсульт, облитерирующий тромбангиит, синдром Туретта, васкулит.

Активность соединений касательно снижения риска, лечения, предотвращения или ингибирования болезненного состояния может быть определена с использованием молекулярно-динамического моделирования. В частности, можно проводить молекулярно-динамическое моделирование с использованием известных кристаллических структур CRBN различных видов. Доступно несколько библиотек для скрининга ингибиторов.

Соединения можно анализировать, используя известные в данной области техники методики. Например, биологический анализ может включать сверхэкспрессию CRBN человека в *Crbn* +/- Т-клетках мыши для определения способности каждой уникальной аминокислоты вносить вклад во взаимодействия белков с Мус, Ikaros и для идентификации новых субстратов, участвующих в регуляции метаболитов. In vitro Ub-тест CRBN-Cul4 может быть разработан с использованием рекомбинантов. Анализ на основе клеток может быть использован для оценки экспрессии Мус, а Ikaros будет использоваться для целей скрининга в обработанных клетках. Экспрессия Мус и Ikaros будет визуализирована с использованием анализов экспрессии на основе люциферазы, как описано ранее. Развитие направленного на субстрат снижения экспрессии люциферазы с использованием соединений и конструкций IMiD. Результаты показывают способность тестируемого химического вещества «HITS» блокировать опосредованное CRBN-Cul4 убиквитинирование целевых субстратов с использованием анализов убиквитинирования in vitro и люциферазных конструкций.

Введение

Описанные соединения можно вводить либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах. Когда одно или более из описанных соединений используют в комбинации со вторым терапевтическим средством, доза каждого соединения может быть как такой же, так и отличаться от той, которую применяют для введения одного соединения. Специалисты в данной области техники смогут легко определить подходящие дозы.

Термин «введение» и его варианты (например, «введение» соединения) применительно к соединению изобретения означает системное введение соединения или пролекарства соединения животному, нуждающемуся в лечении. Когда соединение изобретения или его пролекарство, предложено в комбинации с одним или более другими активными средствами (например, цитотоксическим средством и т. д.), подразумевается, что «введение» и каждый из его вариантов включает в себя одновременное и последовательное введение соединения или его пролекарства и других средств.

Применение In vivo описанных соединений и композиций, содержащих их, может быть выполнено любым подходящим способом и технологией, известными в настоящее время или в перспективе квалифицированным специалистам в данной области техники. К примеру, описанные соединения могут быть составлены в физиологически или фармацевтически приемлемой форме и введены любым подходящим путем, известным в данной области техники, включая, к примеру, пероральный, назальный, ректальный, местный и парентеральный пути введения. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное и внутригрудинное введение, например, путем инъекции. Введение описанных соединений или композиций может представлять собой однократное введение или введение с непрерывными или отдельными интервалами, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

Соединения, описанные в данном документе, и композиции, содержащие их, также можно вводить с применением липосомальной технологии, капсул с медленным высвобождением, имплантируемых насосов и биоразлагаемых контейнеров. Эти способы доставки могут преимущественно обеспечивать постоянную дозировку в течение длительного периода времени. Соединения также можно вводить в форме их производных солей или кристаллических форм.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть составлены в соответствии с известными способами получения фармацевтически приемлемых композиций. Составы подробно описаны в ряде источников, которые хорошо известны и

легко доступны квалифицированным специалистам в данной области техники. К примеру, *Remington's Pharmaceutical Science* by E.W. Martin (1995), описывает составы, которые можно использовать в связи с раскрытыми способами. В общем, описанные в данном документе соединения, могут быть приготовлены таким образом, чтобы эффективное количество соединения было объединено с подходящим носителем для облегчения эффективного введения соединения. Применяемые композиции также могут находиться в различных формах. К ним относятся, например, твердые, полутвердые и жидкие лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли, порошки, жидкие растворы или суспензии, суппозитории, инъекционные и инфузионные растворы, и спреи. Предпочтительная форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции также предпочтительно включают обычные фармацевтически приемлемые носители и разбавители, которые известны квалифицированным специалистам в данной области техники. Примеры носителей или разбавителей для использования с соединениями включают этанол, диметилсульфоксид, глицерин, оксид алюминия, крахмал, физиологический раствор и эквивалентные носители и разбавители. Чтобы обеспечить введение таких доз для желаемого терапевтического лечения описанные в данном документе композиции могут преимущественно содержать между около 0,1% и 99%, а особенно 1 и 15%, по массе от общего количества одного или более из рассматриваемых соединений в расчете на массу всей композиции, включая носитель или разбавитель.

Препараты, подходящие для введения, включают, например, водные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Препараты могут быть представлены в виде контейнеров с однократной дозой или многократной дозой, например запечатанных ампул и флаконов, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, которое перед применением требует только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного приема могут быть приготовлены из стерильного порошка, гранул, таблеток и *т.д.* Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, раскрытые здесь композиции могут включать другие агенты, обычные в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого препарата.

Соединения, описанные в данном документе, и композиции, содержащие их, могут быть доставлены в клетку либо путем прямого контакта с клеткой, либо посредством

носителя. Носители для доставки соединений и композиций в клетки известны в данной области техники и включают, например, инкапсулирование композиции в липосомную конструкцию. Другое средство для доставки в клетку описанных в данном документе соединений и композиций, включает присоединение соединений к белку или нуклеиновой кислоте, которая нацелена для доставки в клетку-мишень. В патенте США № 6,960,648 и заявках на патенты США № 20030032594 и 20020120100 описаны аминокислотные последовательности, которые могут быть связаны с другой композицией, и которая позволяет перемещать композицию через биологические мембраны. В заявке на патент США № 20020035243 также описаны композиции для транспортировки биологических фрагментов через клеточные мембраны для внутриклеточной доставки. Соединения также могут быть включены в полимеры, примеры которых включают поли (D-L лактид-со-гликолид) полимер для внутричерепных опухолей; поли[бис(п-карбоксифенокси)пропан:себаценовая кислота] в молярном соотношении 20:80 (как используется в GLIADEL); хондроитин; хитин и хитозан.

Для лечения онкологических заболеваний описанные в данном документе соединения могут вводиться пациенту, нуждающемуся в лечении, в комбинации с другими противоопухолевыми или противораковыми веществами и/или с радиационной, и/или фотодинамической терапией, и/или с хирургическим лечением для удаления опухоли. Эти другие вещества или способы лечения могут предоставляться в то же время или в разное время от введения соединений, описанных в данном документе. Например, описанные в данном документе соединения могут применяться в комбинации с митотическими ингибиторами, такими как таксол или винбластин, алкилирующими средствами, такими как циклофосамид или ифосфамид, антиметаболитами, такими как 5-фторурацил или гидроксимочевина, интеркаляторами ДНК, такими как адриамицин или блеомицин, ингибиторами топоизомеразы, такими как этопозид или камптотецин, антиангиогенными средствами, такими как ангиостатин, антиэстрогенами, такими как тамоксифен, и/или другими противораковыми лекарственными средствами или антителами, такими как, например, GLEEVEC (корпорация Novartis Pharmaceuticals) и HERCEPTIN (Genentech, Inc.), соответственно.

Многие опухоли и виды рака имеют вирусный геном, присутствующий в опухолевых или раковых клетках. Например, вирус Эпштейна-барра (EBV) связан с рядом злокачественных новообразований млекопитающих. Соединения, описанные в данном документе, могут также применяться отдельно или в комбинации с противораковыми или противовирусными средствами, такими как ганцикловир, азидотимидин (AZT), ламивудин (ЗТС) и *т. д.*, для лечения пациентов, инфицированных

вирусом, который может вызвать клеточную трансформацию, и/или для лечения пациентов с опухолью или раком, который связан с наличием вирусного генома в клетках. Соединения, описанные в данном документе, также могут быть применяться в комбинации с вирусными методами лечения онкологических заболеваний. Например, соединения могут применяться с мутантным вирусом простого герпеса при лечении немелкоклеточного рака легкого (Toyoizumi, *et al.*, “Combined therapy with chemotherapeutic agents and herpes simplex virus type ICP34.5 mutant (HSV-1716) in human non-small cell lung cancer,” *Human Gene Therapy*, 1999, 10(18):17).

Терапевтическое применение соединений и/или композиций, содержащих их, может быть выполнено любым подходящим терапевтическим методом и техникой, известными в настоящее время или в перспективе квалифицированным специалистам в данной области техники. Кроме того, раскрытые здесь соединения и композиции могут использоваться в качестве исходных материалов или промежуточных продуктов для получения других полезных соединений и композиций.

Соединения и композиции, описанные в данном документе, могут быть локально введены в один или более анатомических участков, таких как участки нежелательного роста клеток (такие как опухолевый участок или зона доброкачественного роста кожи, *например*, инъекцированы или местно нанесены на опухоль или зону роста кожи), необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель. Соединения и композиции, описанные в данном документе, могут вводиться системно, например внутривенно или перорально, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель, или усваиваемый съедобный носитель для пероральной доставки. Они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу рациона пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более эксципиентами и применять в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель, аэрозольных аэрозолей и тому подобного.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующее: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; дезинтегрирующее средство, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или

ароматизатор, такой как перечная мята, винтергреновое масло или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Разнообразные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и тому подобным. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабен в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такие как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Соединения и композиции, описанные в данном документе, включая фармацевтически приемлемые соли, гидраты или их аналоги, можно вводить внутривенно, внутримышечно или внутривнутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы действующего вещества или его солей могут быть приготовлены в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, включающей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные глицериловые сложные эфиры и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Необязательно предотвращение действия

микроорганизмов может быть вызвано различными другими антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и тому подобными. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное поглощение инъекционных композиций может быть вызвано включением средств, которые замедляют абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения и/или средства, описанного в данном документе, в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрацией. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и методики лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый компонент, присутствующий в заранее стерильно отфильтрованных растворах.

Для местного введения соединения и средства, описанные в данном документе, могут применяться в виде жидкости или твердого вещества. Однако, как правило, желательно вводить их местно в кожу в виде композиций в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким. Соединения, средства и композиции, описанные в данном документе, могут наноситься местно на кожу субъекта для уменьшения размера (что может включать полное удаление) злокачественных или доброкачественных опухолей, или для лечения участка инфекции. Соединения и средства, описанные в данном документе, могут быть нанесены непосредственно на участок роста или участок инфекции. Предпочтительно соединения и средства наносят на участок роста или инфекции в препарате, таком как мазь, крем, лосьон, раствор, настойка или тому подобное. Также могут применяться системы доставки лекарств для доставки фармакологических веществ в кожные новообразования, например, описанные в патенте США № 5,167,649.

Подходящие твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные средства, могут быть добавлены для оптимизации

свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции могут наноситься с помощью впитывающих салфеток, применяться для пропитки бинтов и других повязок, или, например, распыляться на пораженный участок с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, также могут быть использованы с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыла и тому подобного, для непосредственного нанесения на кожу пользователя. Примеры подходящих дерматологических композиций, которые могут применяться для доставки соединения в кожу, описаны в патенте США № 4,608,392; в патенте США № 4,992,478; в патенте США № 4,559,157; в патенте США № 4,820,508.

Полезные дозировки соединений, агентов и фармацевтических композиций, раскрытых здесь, могут быть определены путем сравнения их *in vitro* активности и *in vivo* активности на моделях животных. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4,938,949.

Также описаны фармацевтические композиции, которые содержат соединение, описанное в данном документе, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Предпочтительным аспектом являются фармацевтические композиции, приспособленные для перорального, местного или парентерального введения, содержащие некоторое количество составляющего соединения. Доза, вводимая пациенту, особенно человеку, должна быть достаточной для достижения терапевтического ответа у пациента в разумные сроки без летальной токсичности и предпочтительно не вызывать побочные эффекты или осложнения более приемлемого уровня. Специалист в данной области техники поймет, что дозировка будет зависеть от множества факторов, включая состояние (состояние здоровья) субъекта, массу тела субъекта, вид параллельного лечения, если таковые имеются, частоту лечения, терапевтический индекс, а также от тяжести и стадии патологического состояния.

Для лечения онкологических заболеваний описанные в данном документе соединения, средства и композиции могут вводиться пациенту, нуждающемуся в лечении, до, после или в комбинации с другими противоопухолевыми или противораковыми средствами или веществами (*например*, химиотерапевтическими средствами, иммунотерапевтическими средствами, радиотерапевтическими средствами, цитотоксическими средствами и *т. д.*) и/или с лучевой терапией, и/или хирургическим

лечением для удаления опухоли. Например, описанные в данном документе соединения, средства и композиции могут применяться в способах лечения рака, в которых пациент должен был получать лечение или лечится или получил лечение митотическими ингибиторами, такими как таксол или винбластин, алкилирующими средствами, такими как циклофосамид или ифосфамид, антиметаболитами, такими как 5-фторурацил или гидроксимочевина, интеркаляторами ДНК, такими как адриамицин или блеомицин, ингибиторами топоизомеразы, такими как этопозид или камптотецин, антиангиогенными средствами, такими как ангиостатин, антиэстрогенами, такими как тамоксифен, и/или другими противораковыми лекарственными средствами или антителами, такими как, например, соответственно GLEEVEC (корпорация Novartis Pharmaceuticals) и HERCEPTIN (Genentech, Inc.). Эти другие вещества или лучевая терапия могут быть предоставляться одновременно или в разное время с применением соединений, описанных в данном документе. Примеры других подходящих химиотерапевтических средств включают, но не ограничиваются ими, альтреамин, блеомицин, бортезомиб (VELCADE), бусульфан, фолинат кальция, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, кризантаспаза, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, этопозид, флударабин, фторурацил, gefitinib (IRESSA), гемцитабин, гидроксимочевина, идарубин, ифосфамид, иматиниб (GLEEVEC), иринотекан, липосомальный доксорубин, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, митомицин, митоксантрон, оксалиплатин, паклитаксел, пентостатин, прокарбазин, ралтитрексид, стрептозоцин, тегафур-урацил, темозоломид, тиотепа, тиогуанин/тиогуанин, топотекан, треосульфат, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин. В иллюстративном варианте осуществления изобретения химиотерапевтическим средством является мелфалан. Примеры подходящих иммунотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, алемтузумаб, цетуксимаб (ERBITUX), гемтузумаб, йод-131 тозитуломаб, ритуксимаб, трастузумаб (HERCEPTIN). Цитотоксические средства включают, например, радиоактивные изотопы (*например*, I^{131} , I^{125} , Y^{90} , P^{32} и *т. д.*) и токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения (*например*, рицин, ботулинический токсин, токсин сибирской язвы, афлатоксин, яды медуз (*например*, морской осы) и *т. д.*). Также описаны способы лечения онкологического заболевания, включающие введение эффективного количества соединения и/или средства, описанного в данном документе, до, после и/или в комбинации с введением химиотерапевтического средства, иммунотерапевтического средства, радиотерапевтического средства или лучевой терапии.

Наборы

Дополнительно предлагаются наборы для применения на практике способов изобретения. Под «набором» подразумевается любой продукт изготовления (к примеру, упаковка или контейнер), содержащий по меньшей мере один реагент, к примеру, любое из соединений, описанных в Таблице 1. Набор может рекламироваться, распространяться или реализовываться как единое целое для выполнения способов настоящего изобретения. Кроме того, наборы могут содержать листок-вкладыш, описывающий набор и способы его применения. Любой или все реагенты набора могут быть предложены в контейнерах, которые защищают их от внешней среды, например в герметичных контейнерах или пакетах.

Чтобы обеспечить введение таких доз для желаемого терапевтического лечения, в некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут содержать между около 0,1% и 45%, а особенно 1 и 15%, по массе от общего количества одного или более соединений в расчете на массу всей композиции, включая носитель или разбавители. Для иллюстрации уровни дозировки вводимых активных ингредиентов могут быть равны: внутривенно от 0,01 до около 20 мг/кг; внутрибрюшинно от 0,01 до около 100 мг/кг; подкожно от 0,01 до около 100 мг/кг; внутримышечно от 0,01 до около 100 мг/кг; перорально от 0,01 до около 200 мг/кг и предпочтительно от около 1 до около 100 мг/кг; интраназальная инстилляционная от 0,01 до около 20 мг/кг; и аэрозоль от 0,01 до около 20 мг/кг массы (тела) животного.

Также описаны наборы, которые включают в себя композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, в одном или более контейнерах. Описанные наборы могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые носители и/или разбавители. В одном варианте осуществления изобретения набор содержит один или более других компонентов, вспомогательных веществ или адъювантов, описанных в данном документе. В другом варианте осуществления изобретения набор содержит один или более противораковых средств, таких как описанные в данном документе средства. В одном варианте осуществления изобретения набор содержит инструкции или упаковочные материалы, которые описывают, как вводить соединение или композицию набора. Контейнеры набора могут быть сделаны из любого подходящего материала, *например* стекла, пластика, металла и *т. д.*, а также быть любого подходящего размера, формы или конфигурации. В одном варианте осуществления изобретения соединение и/или средство, описанные в данном документе, представлены в наборе в виде твердого вещества, такого как таблетка, пилюля или порошкообразная форма. В другом варианте осуществления изобретения соединение и/или средство, описанные в данном документе,

представлены в наборе в виде жидкости или раствора. В одном варианте осуществления изобретения набор содержит ампулу или шприц, содержащий соединение и/или средство, описанные в данном документе, в форме жидкости или раствора.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены ниже для иллюстрации способов и результатов в соответствии с описанным объектом изобретения. Эти примеры не предназначены для включения всех аспектов предмета, раскрытого в данном документе, а скорее для иллюстрации репрезентативных методов, композиций и результатов. Эти примеры не предназначены для исключения эквивалентов и вариантов настоящего изобретения, которые очевидны специалисту в данной области техники.

Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении чисел (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые ошибки и отклонения. Если не указано иное, доли представляют собой массовые доли, температура выражена в °C или равна температуре окружающей среды, а давление находится на уровне атмосферного или около него. Существует множество вариаций и комбинаций условий реакции, например концентрации компонентов, температур, давлений и других диапазонов и условий реакции, которые могут быть использованы для оптимизации чистоты и выхода продукта, получаемого в описанном способе. Для оптимизации таких условий процесса потребуется лишь разумное и рутинное экспериментирование.

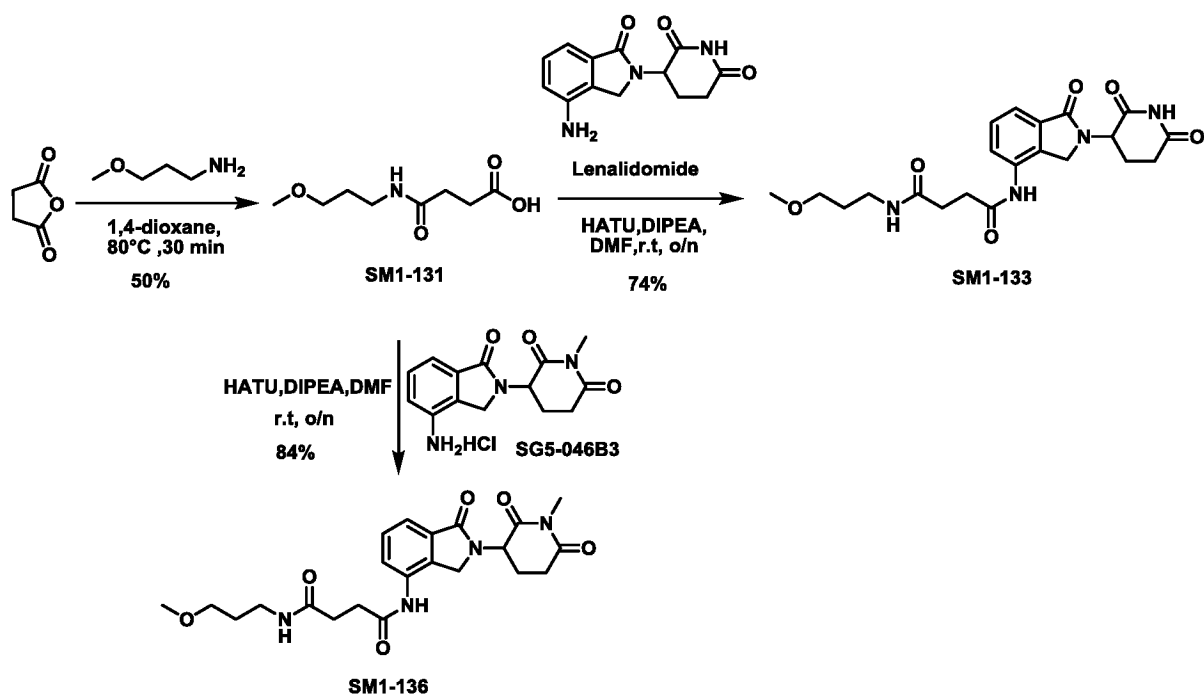
Все реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки (если не указано иное). Спектры ^1H ЯМР записаны на спектрометре Agilent-Varian Mercury 400 МГц с DMSO-d_6 в качестве растворителя. Все константы взаимодействия измеряются в Герцах, а химические сдвиги (δH) указаны в частях на миллион относительно TMS (δ 0), который использовался в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектроскопию высокого разрешения проводили на системе Agilent 6210 ЖХ-МС (ESI-TOF). ВЭЖХ-анализ выполнялся с использованием системы JASCO ВЭЖХ, оснащенной насосом для четвертичного градиента PU-2089 Plus и УФ-видимым детектором UV-2075 Plus, с использованием колонки Alltech Kromasil C-18 (150 × 4,6 мм, 5 мкм) и колонки Agilent Eclipse XDB-C18 (150 × 4,6 мм, 5 мкм). Чистота конечных соединений, используемых для биохимических и функциональных исследований, составляла > 95% по данным ВЭЖХ. Температуры плавления регистрировали на автоматической системе определения точки плавления Optimelt (Stanford Research Systems). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах с силикагелем 60 F254 (Fisher Scientific), при необходимости наблюдая в УФ-свете. Использовали безводный диметилформамид, приобретенный у Sigma Aldrich. ВЭЖХ-

растворители Burdick and Jackson были приобретены в VWR для ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС и масс-анализа с высоким разрешением. Подробные теоретические расчеты и синтез *N*-метил-леналидомида и *N*-метил-dBET1 представлены ниже.

Общий метод А: Смесь кислоты (1,2-1,5 эквив.), HATU (2,0 экв.), DIPEA (4,0 экв.) в ДМФ (0,3-1 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К кислотной смеси добавляли амин (1,0 эквив.) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали DCM (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-8% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения.

Общий метод В: Смесь амина SG5-046B3 (1 экв.) и Et₃N (3,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли соответствующий хлорангидрид (1,5 эквив.). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-10% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения.

Схема синтеза 1:



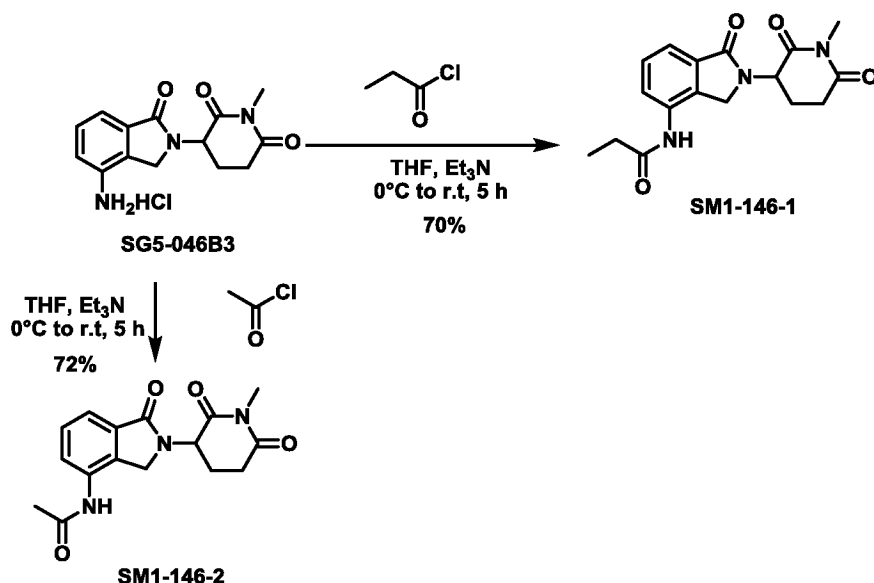
4-[(3-Метоксипропил)амино]-4-оксобутановая кислота (SM1-131): К янтарному

ангидриду (2,47 г, 24,68 ммоль) в диоксане (10 мл) медленно добавляли 3-метоксипропан-1-амин (2,29 мл, 22,44 ммоль) в 10 мл диоксана (10 мл). Полученный раствор нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 30 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученные белые кристаллы фильтровали, сушили и перекристаллизовывали из диоксана с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,13 г, 50%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 7,81 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,30 (t, *J* = 6,4 Гц, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,06 (td, *J* = 5,6, 7,0 Гц, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,28 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,62 – 1,57 (m, 2H). ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 190,2 [100%, (M+H)⁺].

***N*¹-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-*N*⁴-(3-метоксипропил)сукцинамид (SM1-133):** синтезирован из Леналидомида (100 мг, 0,385 ммоль), **SM1-131** (87,6 мг, 0,463 ммоль), НАТУ (293,3 мг, 0,771 ммоль), DIPEA (0,269 мл, 1,54 ммоль) в DMF (1 мл) с использованием общего метода А. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде белого твердого вещества (123 мг, 74%). ВЭЖХ: 99% [*t*_R = 6,9 мин, Град MeOH 5-95% воды (с 0,1% TFA), поток: 1,0 мл/мин, 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,03–7,75 (m, 2H), 7,61–7,31 (m, 2H), 5,15 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,35 (q, *J* = 17,5 Гц, 2H), 3,30 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,23–3,16 (m, 3H), 3,07 (q, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,92 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,66–2,54 (m, 3H), 2,46–2,23 (m, 3H), 2,10–1,98 (m, 1H), 1,63 – 1,59 (m, 2H). ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 861,4 [20%, (2M+H)⁺], 431,2 [40%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₁₃H₁₄N₂O₃ (M+Na)⁺ 453,1745, найдено 453,1762.

***N*¹-(3-Метоксипропил)-*N*⁴-(2-(1-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)сукцинамид (SM1-136):** Синтезирован из **SG5-046B2** (50 мг, 0,161 ммоль), **SM1-131** (45,8 мг, 0,242 ммоль), НАТУ (122,8 мг, 0,323 ммоль), DIPEA (0,112 мл, 0,646 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) с использованием общего метода А. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (60 мг, 84%). ВЭЖХ: 98% [*t*_R = 6,9 мин, Град MeOH 5-95% воды (с 0,1% TFA), поток: 1,0 мл/мин, 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 7,87 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,22 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,42–4,27 (m, 2H), 3,30 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,18 (d, *J* = 11,1 Гц, 3H), 3,06 (dt, *J* = 12,7, 6,2 Гц, 2H), 3,03–2,95 (m, 3H), 2,77 (d, *J* = 18,7 Гц, 1H), 2,65–2,56 (m, 2H), 2,46–2,23 (m, 4H), 2,08–2,00 (m, 1H), 1,63 – 1,57 (m, 2H). ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 911,4 [35%, (2M+Na)⁺], 467,1 [50%, (M+Na)⁺], 445,2 [100%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₁₃H₁₄N₂O₃ (M+Na)⁺ 467,1901, найдено 467,1919.

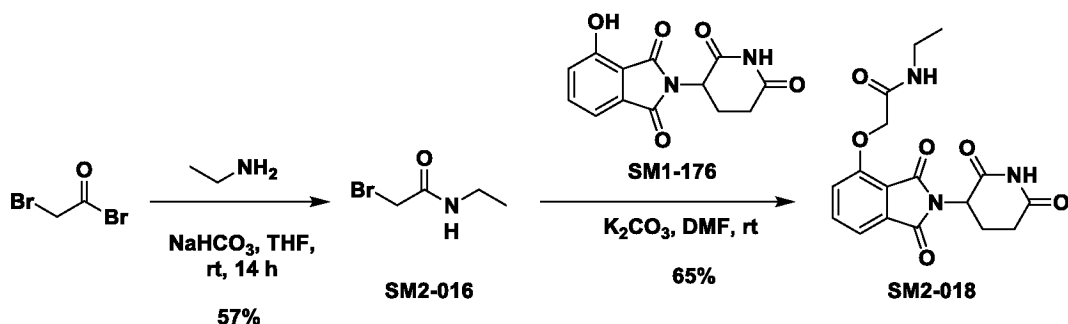
Схема синтеза 2:



***N*-(2-(1-Метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил) пропионамид (SM1-146-1):** Синтезирован из **SG5-046B3** (40 мг, 0,129 ммоль), пропионилхлорида (0,017 мл, 0,194 ммоль), Et_3N (0,054 мл, 0,387 ммоль) в DMF (0,5 мл) с использованием общего способа В. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (29 мг, 70%). ВЭЖХ: 99% [t_R = 11,5 мин, Grad MeOH 5-95% вода (с 0,1% муравьиной кислоты), поток: 1,0 мл/мин, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,76 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,55–7,46 (m, 2H), 5,22 (dd, J = 13,5, 5,1 Гц, 1H), 4,44–4,29 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,42–2,32 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,10 (t, J = 7,5 Гц, 3H). ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 681,3 [100%, $(2\text{M}+\text{Na})^+$], 330,2 [70%, $(\text{M}+\text{H})^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 330,1448, найдено 330,1446.

***N*-(2-(1-Метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил) ацетамид (SM1-146-2):** Синтезирован из **SG5-046B3** (40 мг, 0,129 ммоль), ацетилхлорида (0,014 мл, 0,194 ммоль), Et_3N (0,054 мл, 0,387 ммоль) в DMF (0,5 мл) с использованием общего способа В. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (30 мг, 72%). ВЭЖХ: 98% [t_R = 10,5 мин, Grad MeOH 5-95% воды (с 0,1% муравьиной кислоты), поток: 1,0 мл/мин, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 7,84–7,76 (m, 1H), 7,56–7,43 (m, 2H), 5,22 (dd, J = 13,5, 5,1 Гц, 1H), 4,43–4,28 (m, 2H), 3,07–2,89 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,36 (qd, J = 13,4, 4,5 Гц, 1H), 2,13–1,94 (m, 4H). ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 653,3 [100%, $(2\text{M}+\text{Na})^+$], 316,2 [70%, $(\text{M}+\text{H})^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 346,1292, найдено 346,1292.

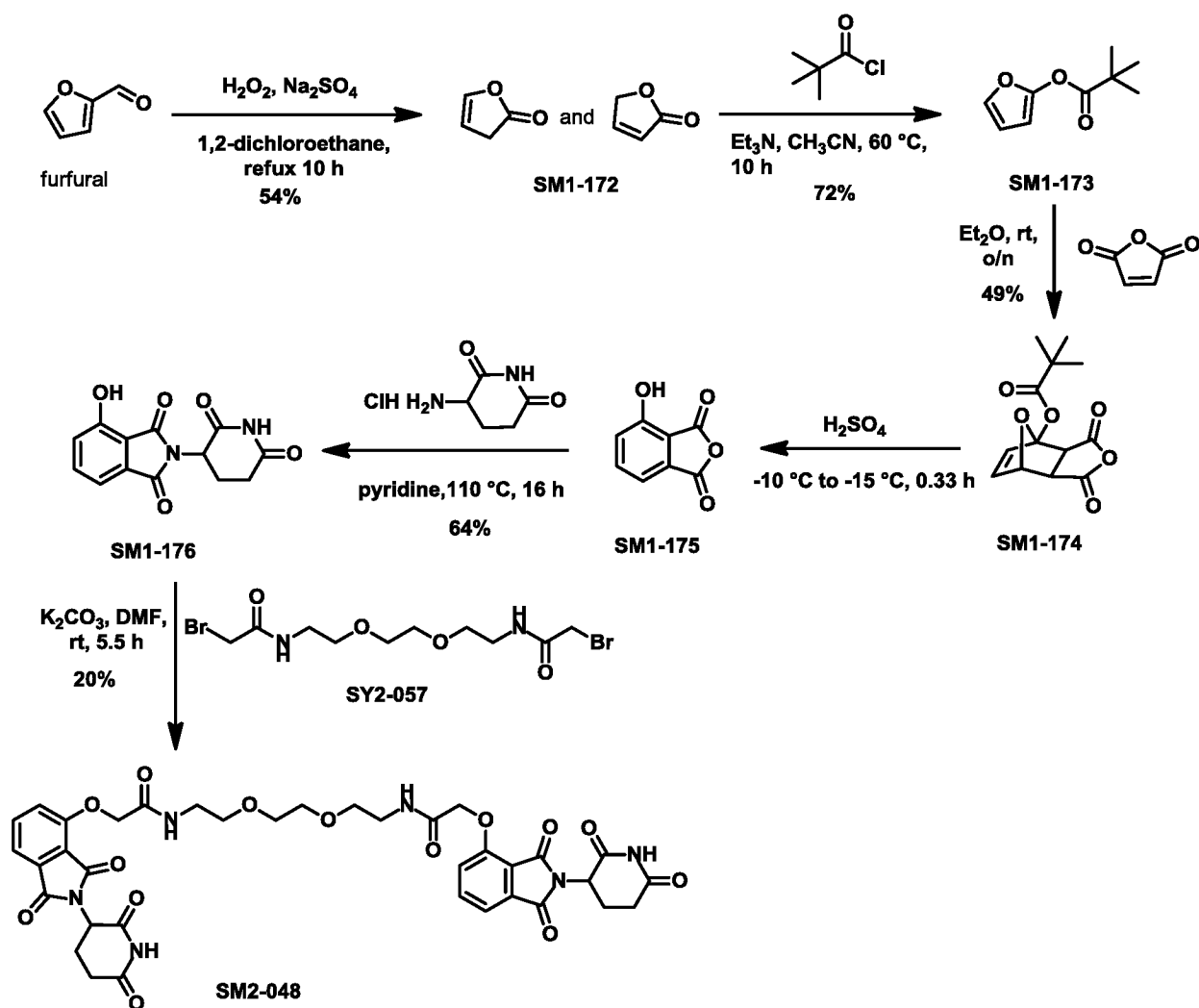
Схема синтеза 3:



2-Бром-N-этилацетамид (SM2-016): это соединение было получено с использованием описанной процедуры (Shaw, S. J.; et al., Structure-activity relationships of 9-substituted-9-dihydroerythromycin-based motilin agonists: optimizing for potency and safety. Journal of medicinal chemistry 2009, 52, 6851-9). К смеси бромацетилбромида (0,645 мл, 7,43 ммоль) и бикарбоната натрия (1,25 г, 14,86 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при -78 °С добавляли этиламин (2М в ТГФ, 5,58 мл, 11,15 ммоль). Полученной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 14 ч и распределяют между EtOAc и NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,72 г, 57%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,46 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,34 (qd, $J = 5,6, 7,3$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).

2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)-N-этилацетамид (SM2-018): SM1-176 (80,0 мг, 0,292 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли карбонат калия (60,5 мг, 0,438 ммоль), вслед за SM2-016 (72,7 мг, 0,438 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли с помощью испарителя BIOTAGE™ V-10. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя MeOH в DCM (0-10% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (68,1 мг, 65%). ВЭЖХ: 99% [$t_R = 9,41$ мин, 35% CH_3OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSCO}-d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 7,95 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,13 (dd, $J = 5,4, 12,8$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J = 5,5, 13,8, 16,9$ Гц, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,05 (dtd, $J = 2,1, 5,2, 12,9$ Гц, 1H), 1,06 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSCO}-d_6$) δ 173,24, 170,34, 167,19, 166,96, 165,97, 155,53, 137,42, 133,49, 120,93, 117,30, 116,53, 68,17, 49,27, 33,76, 31,41, 22,46, 15,11. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): m/z 360,2 [100%, (M+H)⁺], 741,2 [70%, (2M+Na)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ (M+Na)⁺ 382,1010, найдено 382,1016.

Схема синтеза 4:



Фуран-2(3H)-он и Фуран-2(5H)-он (SM1-172): фураноны SM1-172 были получены с использованием описанной процедуры (Cao, R.; et al., A convenient synthesis of 2(5H)-Furanone. *Organic Preparations and Procedures International* 1996, 28, 215-216). В колбу на 250 мл, снабженную стержнем для перемешивания, при комнатной температуре добавляли фурфурол (14,40 г, 149,87 ммоль), DCM (30 мл) и сульфат натрия (18,09 г, 127,39 ммоль). Затем по каплям добавляли 35% перекись водорода (33 мл, 383,66 ммоль) при перемешивании при 60-70 °C в течение 2 часов. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Водный слой экстрагировали DCM (2 × 20 мл), объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), концентрировали с получением SM1-172 (6,88 г, 54%) в виде красной жидкости. Его использовали на следующем этапе без очистки.

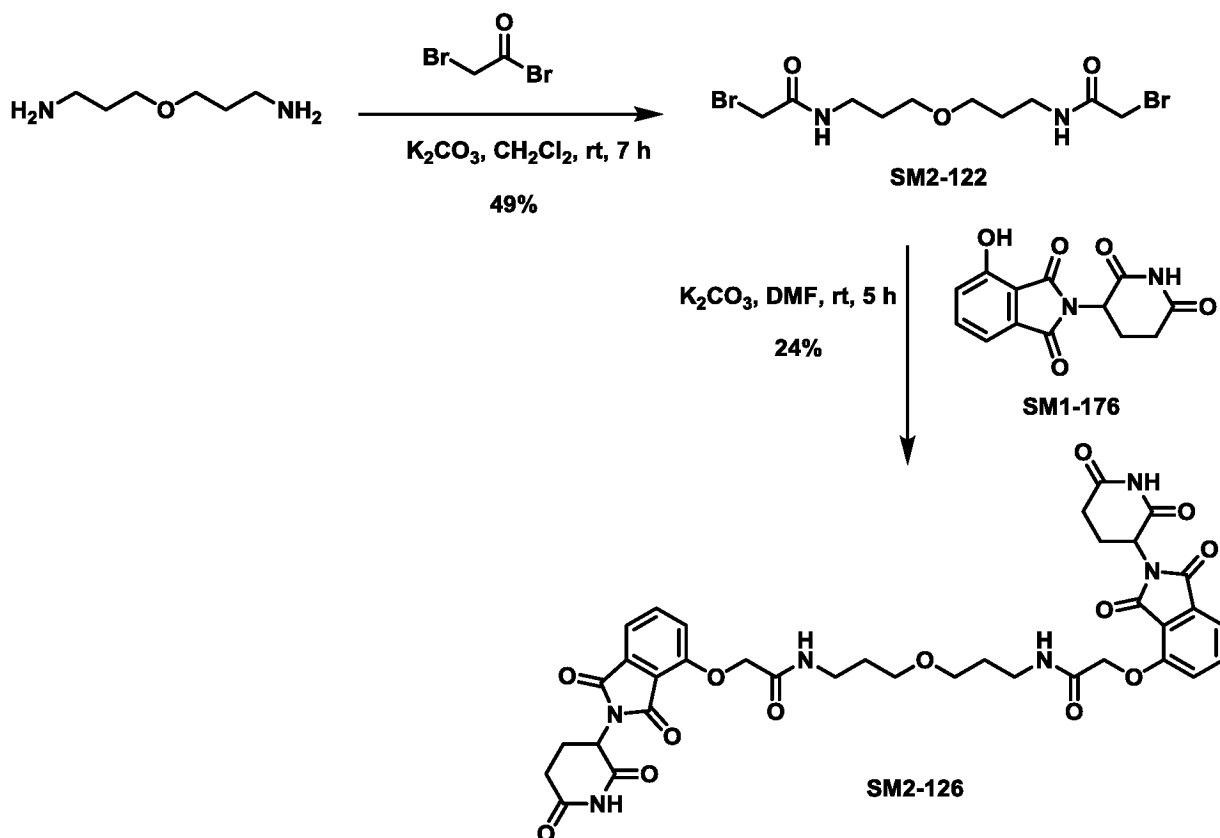
3-Гидроксифталевый ангидрид (SM1-175): Это соединение получали с использованием описанной методики (Näsmän, J.-A. H. A Versatile Synthetic Route to 3-

Hydroxyphthalic Anhydride. *Synthesis* 1985, 1985, 788-789) от SM1-172. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 7,78 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H).

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (SM1-176) (WO2017024317 (A2)): ангидрид 3-гидроксифталевой кислоты (SM1-175) (2,00 г, 12,19 ммоль) и гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,01 г, 12,19 ммоль) растворяли в пиридине (19 мл) и нагревали до 110°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя 5% MeOH в DCM с последующим растиранием с MeOH с получением указанного в заголовке соединения SM1-175 в виде не совсем белого твердого вещества (2,15 г, 64%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J = 5,4, 12,8$ Гц, 1H), 2,88 (ddd, $J = 5,4, 13,8, 16,9$ Гц, 1H), 2,63 – 2,51 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, $J = 3,2, 10,5$ Гц, 1H). ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 571,1 [100%, (2M+Na) $^+$], 297,1 [50%, (M+Na) $^+$], 275,2 [30%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ (M-H) $^-$ 273,0517, найдено 273,0516.

N,N' -((Этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси) ацетамид (SM2-048): К смеси SM1-176 (73,8 мг, 0,269 ммоль) и K_2CO_3 (44,3 мг, 0,320 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли SY2-057 (50,0 мг, 0,128 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 ч. Растворитель удаляли и полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя MeOH в DCM (0-10% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (20,0 мг, 20%). ВЭЖХ: 99% [$t_R = 5,52$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,12 (s, 2H), 7,99 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 7,80 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,11 (dd, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 2H), 4,78 (s, 4H), 3,52 (s, 4H), 3,45 (t, $J = 5,7$ Гц, 4H), 3,31 (d, $J = 5,8$ Гц, 4H), 2,89 (ddd, $J = 16,8, 13,8, 5,4$ Гц, 2H), 2,64 – 2,51 (m, 4H), 2,04 (dtd, $J = 12,9, 5,2, 2,1$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 173,23, 170,33, 167,36, 167,18, 165,90, 155,42, 137,39, 133,49, 120,80, 117,21, 116,51, 70,05, 69,30, 67,96, 49,27, 38,86, 31,41, 22,46. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 799,3 [100%, (M+Na) $^+$], 777,2 [50%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+Na) $^+$ 799,2182, найдено 799,2178.

Схема синтеза 5:

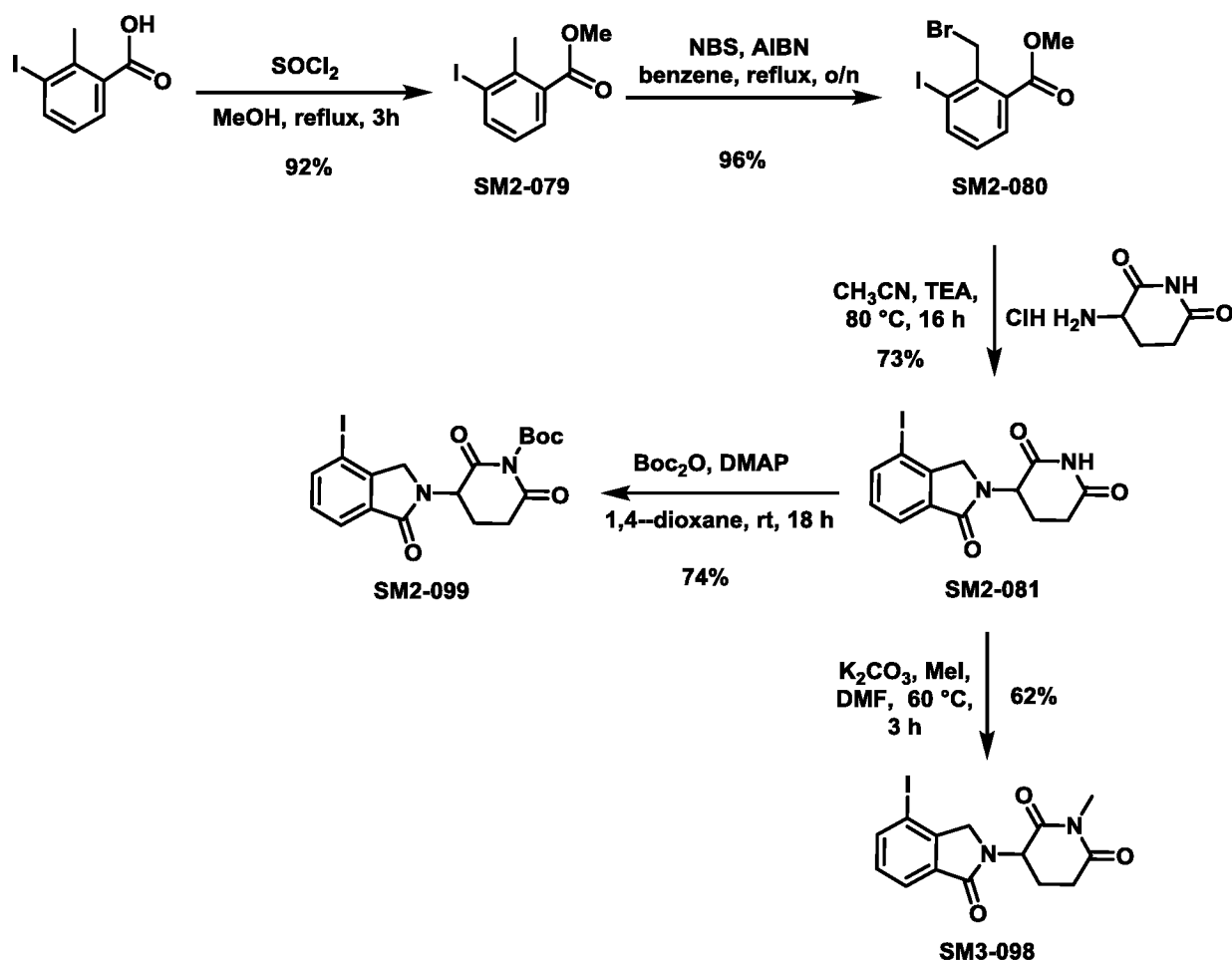


***N,N'*-(Оксибис(пропан-3,1-диил))бис (2-бромацетамид(SM2-122):** 3,3'-оксибис(пропан-1-амин) (0,20 г, 1,51 ммоль) был растворенный в DCM (2 мл), добавляли K_2CO_3 (0,52 г, 3,78 ммоль) и бромацетилбромид (0,76 г, 3,78 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя MeOH в DCM (0-8% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (275,0 мг, 49%). ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (с, 2H), 3,90 (с, 4H), 3,53 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 3,44 (кв, $J = 6,0$ Гц, 4H), 1,87 - 1,80 (м, 4H). ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 397,0 [100%, (M+Na) $^+$], 375,1 [84%, (M+H) $^+$].

***N,N'* (Оксибис(пропан-3,1-диил))бис(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамид (SM2-126):** К смеси SM1-176 (77,0 мг, 0,281 ммоль) и K_2CO_3 (46,2 мг, 0,334 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли SM2-122 (50,0 мг, 0,134 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли и полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя MeOH в DCM

(0-8% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (24,0 мг, 24%). ВЭЖХ: 95% [t_R = 9,63 мин, градиент 20–95% MeOH/вода (с 0,1% TFA), 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (s, 2H), 7,95 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 7,80 (dd, J = 7,3, 8,5 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 5,11 (dd, J = 5,5, 12,8 Гц, 2H), 4,76 (s, 4H), 3,36 (t, J = 6,2 Гц, 4H), 3,20 (q, J = 6,7 Гц, 4H), 2,89 (ddd, J = 5,5, 13,8, 16,9 Гц, 2H), 2,64 – 2,51 (m, 4H), 2,03 (dtd, J = 2,1, 5,3, 12,9 Гц, 2H), 1,65 (p, J = 6,5 Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 173,23, 170,33, 167,19, 165,93, 155,50, 137,39, 133,49, 120,84, 117,26, 116,51, 68,09, 68,05, 55,38, 49,27, 36,20, 31,41, 29,69, 22,46. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 783,3 [100%, (M+Na) $^+$], 761,3 [90%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (M+Na) $^+$ 783,2233, найдено 783,2230.

Схема синтеза 6:



Метил 3-йод-2-метилбензоат (SM2-079) (WO2006117669 (A1)): К раствору 3-йод-2-метилбензойной кислоты (5,00 г, 19,08 ммоль) в MeOH (20 мл) по каплям добавляли раствор SOCl_2 (4,16 мл, 57,24 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °C. Смесь кипятили с

обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (0-15% EtOAc, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения 5 в виде коричневого масла. (4,00 г, 75%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,3, 7,7$ Гц, 1H), 6,95 (td, $J = 0,7, 7,8$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 276.9 [100%, (M+H)⁺], 761.3 [72%, (M+Na)⁺].

Метил 2- (бромметил) -3-иодбензоат (SM2-080): К раствору SM2-079 (4,00 г, 14,49 ммоль) в бензоле (66 мл) (ВНИМАНИЕ) при комнатной температуре добавляли *N*-бромсукцинимид (NBS) (3,09 г, 17,39 ммоль) и AIBN (237,9 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов, смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на SiO_2 с EtOAc/гексаном (от 0% до 10% EtOAc, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения⁶ (4,95 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,15 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,4, 7,8$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

3-(4-Йодо-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (SM2-081): смесь SM2-080 (3,50 г, 9,86 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорид (2,43 г, 14,79 ммоль) и триэтиламин (2,27 мл, 16,27 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Раствор упаривали, чтобы удалить большую часть растворителя. Добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл) и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (WO2018052949 (A1)) в виде твердого вещества пурпурного цвета (2,68 г, 73%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 0,9, 7,8$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J = 0,9, 7,5$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J = 5,2, 13,3$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 4,14 (d, $J = 17,5$ Гц, 1H), 2,91 (ddd, $J = 5,4, 13,7, 17,3$ Гц, 1H), 2,59 (ddd, $J = 2,3, 4,5, 17,3$ Гц, 1H), 2,46 (dd, $J = 4,6, 13,3$ Гц, 1H), 2,02 (dtd, $J = 2,2, 5,3, 12,7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 172,83, 170,88, 167,63, 146,37, 140,49, 133,28, 130,23, 122,90, 91,64, 51,69, 51,11, 31,19, 22,27. ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 762,9 [100%, (M+Na)⁺], 371,0 [50%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺ 370,9887, найдено 370,9891.

трет-Бутил-3-(4-иод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (SM2-099): К перемешиваемой суспензии SM2-081 (2,00 г, 5,40 ммоль) и ди-трет-бутилкарбоната (1,77 г, 8,10 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляли *N,N*-диметиламинопиридин (66,0 мг, 0,54 ммоль) при комнатной температуре. Раствор

перемешивали при комнатной температуре 18 часов. К смеси добавляли воду и EtOAc, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали и остаток растирали со смесью EtOAc/гексан, а затем с MeOH, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (1,85 г, 74%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,05 (dd, *J* = 0,9, 7,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J* = 0,9, 7,6 Гц, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,37 (dd, *J* = 5,1, 13,4 Гц, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,17 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,79 (ddd, *J* = 2,3, 4,5, 17,6 Гц, 1H), 2,59 (td, *J* = 4,6, 13,2 Гц, 1H), 2,08 (dtd, *J* = 2,2, 5,3, 15,1 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 168,99, 168,70, 167,49, 148,02, 146,28, 141,14, 133,20, 130,26, 124,03, 90,59, 87,23, 51,85, 51,10, 31,83, 27,56, 22,81. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 963,0 [100%, (2M+Na)⁺], 493,1 [50%, (M+Na)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₁₈H₁₉IN₂O₅ (M+Na)⁺ 493,0231, найдено 493,0233.

3-(4-Йодо-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпиперидин-2,6-дион (SM3-098):

K₂CO₃ (448,1 мг, 3,24 ммоль) и MeI (0,25 мл, 4,05 ммоль) были добавлены к раствору SM2-081 (1,00 г, 2,70 ммоль) в ДМФ (8,0 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. К смеси добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Указанное в заголовке соединение получали растиранием из EtOAc/гексана и MeOH в виде белого твердого вещества (0,65 г, 62%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,04 (dd, *J* = 0,9, 7,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J* = 0,9, 7,6 Гц, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,22 (dd, *J* = 5,1, 13,5 Гц, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,14 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 3,03 – 2,95 (m, 4H), 2,78 – 2,73 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,00 – 2,05 (m, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 171,20, 169,99, 168,97, 146,28, 140,99, 133,52, 130,23, 124,00, 90,57, 52,65, 51,36, 32,16, 27,35, 22,88. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 791,0 [100%, (2M+Na)⁺], 385,0 [50%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₁₄H₁₃IN₂O₃ (M+H)⁺ 385,0044, найдено 385,0039.

Общий метод С:

По описанию Jervis *et al.* (Jervis, P. J.; et al., Towards multivalent CD1d ligands: synthesis and biological activity of homodimeric alpha-galactosyl ceramide analogues. *Carbohydrate research* 2012, 356, 152–62) гидрид натрия (60 мас.% в минеральном масле, 3 экв.) добавляли к раствору соответствующего диола (1 экв.) в безводном ТГФ (0,2 М) при 0 °C в атмосфере аргона. Последовательно добавляли каталитическое количество Bu₄NI (0,05 экв.) и пропаргилбромид (3 или 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью хроматографии на SiO₂ давала требуемый диин.

Общий метод D:

К раствору диина (1,0 экв.) и SM2-099B2 (2,1 экв.) в DMF (0,2 М) добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,03 экв.) и CuI (0,03 экв.) в атмосфере аргона. Смесь дегазировали и продували аргоном в течение 10 минут. Добавляли триэтиламин (1/4 DMF) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения.

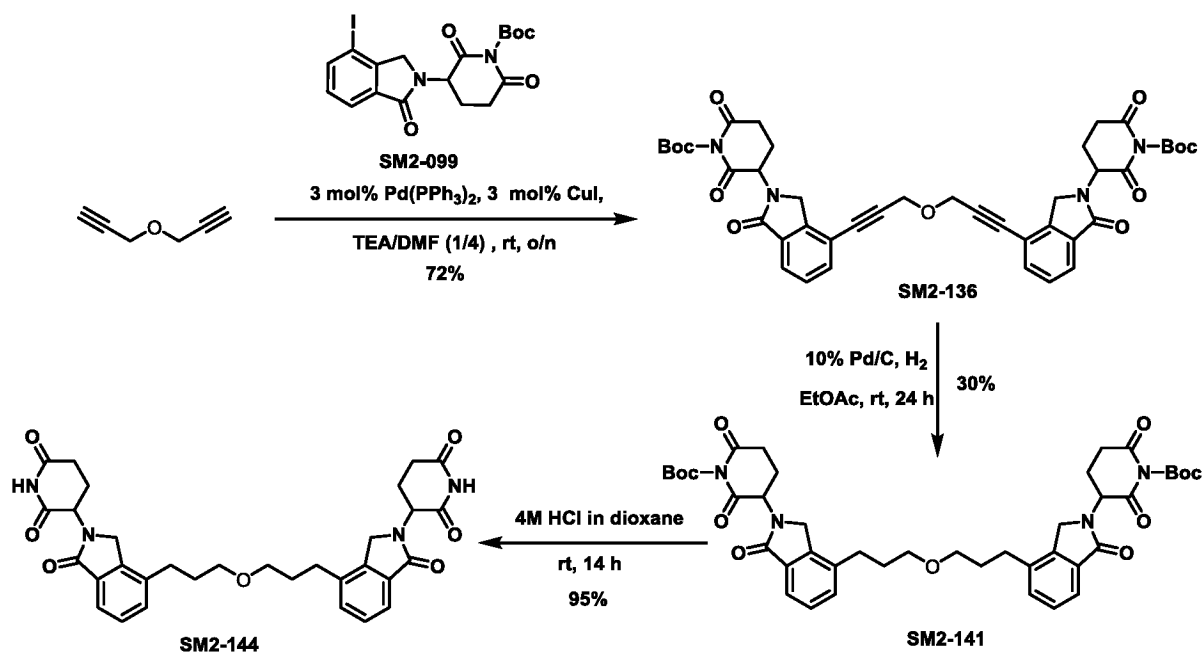
Общий метод E:

К смеси 10% Pd/C (0,2 эквив.) в EtOAc (0,1 М) деоксигенировали, используя газообразный аргон в течение 15 мин, и добавляли соответствующий алкин (1,0 экв.) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и продували аргоном (трижды). Газообразный аргон был откачан и к системе был присоединен баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, фильтровали, используя короткий слой целита, промывали EtOAc и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения.

Общий метод F:

Вос-защищенные бис-иммуномодуляторы (1 экв.) обрабатывали 4 н. HCl в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Полученный раствор концентрировали с получением желаемого соединения.

Схема синтеза 7:



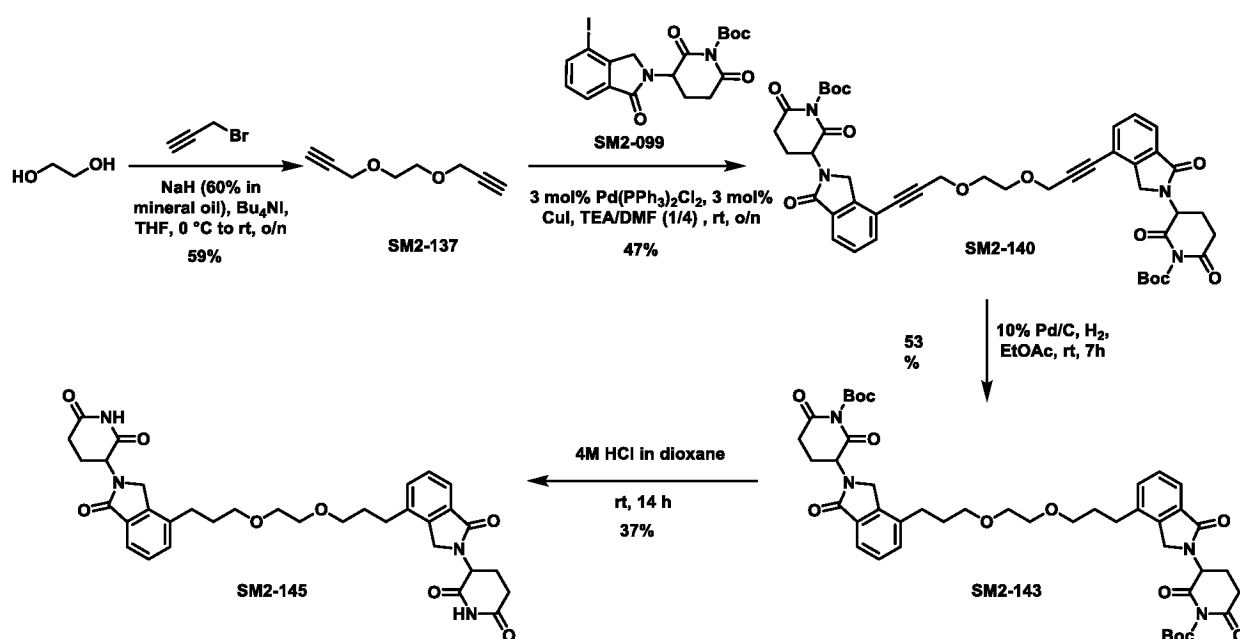
Ди-*трет*-бутил 3,3'-((оксибис(проп-1-ин-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-136): синтезирован из 3-(проп-2-ин-1-илокси)проп-1-ин (50,0 мг, 0,53 ммоль), SM2-099B2 (524,6 мг, 1,12 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11,2 мг, 15,94 мкмоль), CuI (3,04 мг, 15,94 мкмоль) и триметиламин (0,8 мл) в ДМФ (3,2 мл), используя общий метод D. Указанное в заголовке соединение SM2-136 получали в виде не совсем белого твердого вещества (298,0 мг, 72%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 5,37 (dd, $J = 4,9, 13,3$ Гц, 2H), 4,62 (s, 4H), 4,54 (dd, $J = 4,9, 17,9$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J = 17,8$ Гц, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 2,78 (ddt, $J = 2,3, 4,5, 17,6$ Гц, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,09 – 2,03 (m, 2H), 1,48 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 801,3 [100%, (M+Na) $^+$].

Ди-*трет*-бутил-3,3'-((оксибис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-141): синтезирован из SM2-136 (270,0 мг, 0,346 ммоль) и 10% Pd/C (73,8 мг, 0,069 ммоль) с использованием общего метода E и очищен хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (20-65% EtOAc, градиент элюирования). Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (81,8 мг, 30%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58 (dd, $J = 3,5, 5,2$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 5,2$ Гц, 4H), 5,35 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Гц, 2H), 4,49 (d, $J = 17,0$ Гц, 2H), 4,33 (d, $J = 17,0$ Гц, 2H), 3,37 (t, $J = 6,9$ Гц, 4H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 2,82 – 2,75 (m, 2H), 2,69 (d, $J = 7,7$ Гц, 4H), 2,55 – 2,52 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 2,09 – 2,03 (m, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 809,4 [100%, (M+Na) $^+$].

3,3'-((Оксибис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-

диил)бис(пиперидин-2,6-дион) (SM2-144): синтезирован из SM2-141 (60,0 мг, 0,076 ммоль) и 4н. HCl в диоксане (2,0 мл) с использованием общего метода F с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (42,4 мг, 95%). ВЭЖХ: 99% [t_R = 12,39 мин, градиент 45–85% MeOH/вода (с 0,1% муравьиной кислотой), 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, J = 4,3 Гц, 4H), 5,07 (dd, J = 5,0, 13,3 Гц, 2H), 4,39 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 4,24 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 3,30 (t, J = 6,2 Гц, 4H), 2,89–2,82 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Гц, 4H), 2,57 – 2,48 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 2H), 1,95–1,92 (m, 2H), 1,78 (dt, J = 8,2, 13,5 Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 173,34, 171,52, 168,82, 141,11, 137,47, 132,01, 131,97, 128,77, 121,15, 69,65, 52,00, 46,66, 31,66, 29,77, 28,30, 22,99. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 609,3 [100%, (M+Na) $^+$], 587,3 [60%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$ (M+Na) $^+$ 609,2320, найдено 609,2319.

Схема синтеза 8:



1,2-Бис(проп-2-ин-1-илокси)этан (SM2-137): синтезирован из этиленгликоля (1,00 г, 16,11 ммоль), пропаргилбромид (5,75 г, 48,33 ммоль), NaH (60% мас./мас. в минеральном масле, 1,16 г, 48,33 ммоль) и Bu₄NI (297,7 мг, 0,806 ммоль), используя общий метод C, и очищали хроматографией на SiO₂, элюируя EtOAc в гексане (0–5% EtOAc, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла (1,32 г, 59%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,20 (d, J = 2,4 Гц, 4H), 3,71 (s, 4H), 2,43 (t, J = 2,4 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 79,59, 74,76, 68,93, 58,51. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 139.1 [70%, (M+H) $^+$].

Ди-трет-бутил 3,3'-(((этан-1,2-диилбис(окси))бис(проп-1-ин-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-140):

синтезирован из SM2-137 (30,0 мг, 0,217 ммоль), SM2-099B2 (214,4 мг, 0,456 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,6 мг, 6,51 мкмоль), CuI (1,24 мг, 6,51 мкмоль), триэтиламина (0,25 мл) и DMF (1,0 мл) с использованием общего метода D и очищен с помощью хроматографии на SiO₂, элюируя EtOAc в гексане (20-60% EtOAc, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (84,0 мг, 47%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,79 – 7,75 (m, 2H), 7,72 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Гц, 2H), 7,55 (td, *J* = 1,0, 7,6 Гц, 2H), 5,37 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Гц, 2H), 4,52 (dd, *J* = 2,9, 17,6 Гц, 2H), 4,48 (s, 4H), 4,36 (d, *J* = 17,7 Гц, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,80 – 2,74 (m, 2H), 2,60 – 2,53 (m, 2H), 2,08 – 2,05 (m, 2H), 1,47 (s, 18H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 170,06, 168,53, 167,56, 148,44, 144,00, 134,51, 131,82, 128,77, 123,55, 117,50, 91,33, 85,85, 81,34, 68,59, 58,12, 51,62, 47,08, 30,88, 27,04, 21,35. ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): *m/z* 845,3 [100%, (M+Na)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₄₄H₄₆N₄O₁₂ (M+Na)⁺ 845,3004, найдено 845,2998.

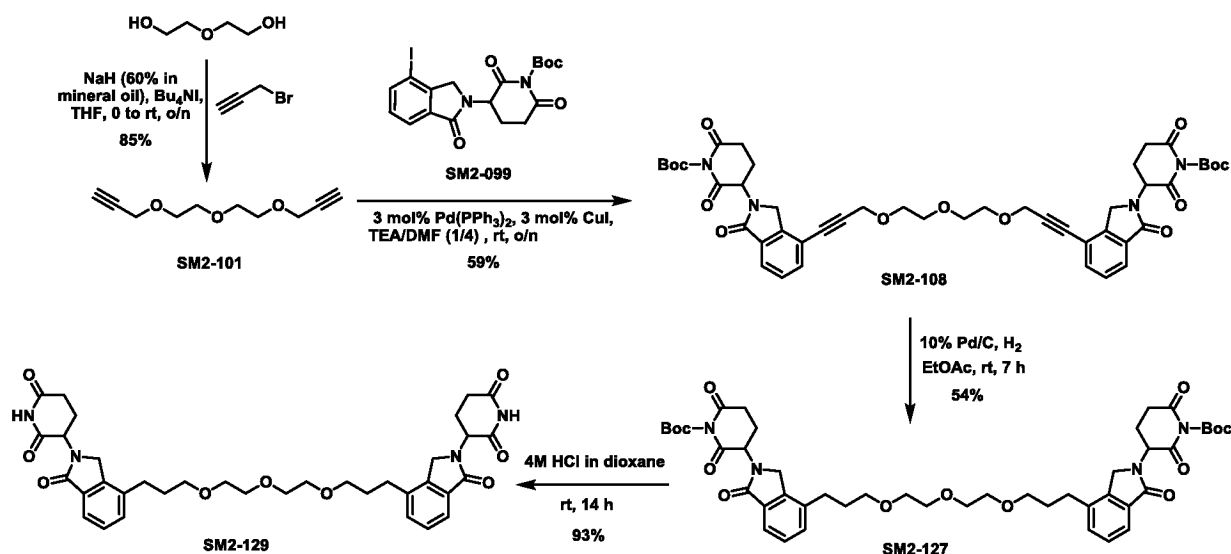
Ди-трет-бутил 3,3'-(((этан-1,2-диилбис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-143):

синтезирован из SM2-140 (84,0 мг, 0,102 ммоль) и 10% Pd/C (21,7 мг, 0,0204 ммоль) с использованием общего метода E и очищен хроматографией на SiO₂ элюируя EtOAc в гексане (80%). Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (45,0 мг, 53%), ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57 (dd, *J* = 2,1, 6,5 Гц, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 4H), 5,35 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Гц, 2H), 4,48 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 4,32 (d, *J* = 16,9 Гц, 2H), 3,48 (s, 4H), 3,43 – 3,36 (m, 4H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 2,81 – 2,75 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Гц, 4H), 2,54 – 2,44 (m, 2H), 2,08 – 2,03 (m, 2H), 1,87 – 1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 18H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 170,10, 168,63, 168,43, 148,48, 140,68, 136,99, 131,68, 131,27, 128,35, 120,74, 85,83, 69,51, 69,37, 51,51, 46,33, 30,89, 29,22, 27,65, 27,04, 21,55. ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): *m/z* 853,4 [100%, (M+Na)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₄₄H₅₄N₄O₁₂ (M+Na)⁺ 853,3630, найдено 853,3635.

3,3'-(((Этан-1,2-диилбис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (SM2-145): синтезирован из SM2-143 (40,0 мг, 0,048 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (2,0 мл) с использованием общего метода F. Очистка препаративной ВЭЖХ с использованием градиента 45-85% MeOH/вода (с 0,1% муравьиной кислоты, 20 мин.) давала чистый продукт в виде белого твердого вещества (11,0 мг, 37%). ВЭЖХ: 99% [*t*_R = 12,91 мин, градиент 45–85% MeOH/вода (с 0,1% муравьиной кислотой), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 2H), 7,56 (dd, *J* = 2,6, 6,0 Гц, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 4H), 5,12 (dd, *J* = 4,8, 13,3 Гц, 2H), 4,45 (d, *J* = 17,1 Гц, 2H),

4,29 (d, $J = 16,9$ Гц, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,39 (t, $J = 6,4$ Гц, 4H), 2,95 – 2,88 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,33 (m, 2H), 2,03 – 1,97 (m, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 173,35, 171,52, 168,80, 141,11, 137,39, 132,01, 128,75, 121,16, 69,99, 69,85, 51,99, 46,64, 31,66, 29,71, 28,15, 22,99. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): m/z 653,3 [100%, (M+Na)⁺], 631,3 [60%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$ (M+H)⁺ 631,2762, найдено 631,2759.

Схема синтеза 9:



3-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)проп-1-ин (SM2-101): синтезирован из диэтиленгликоля (5,00 г, 47,12 ммоль), пропаргилбромид (16,81 г, 141,35 ммоль), гидрида натрия (60% мас./мас. в минеральном масле, 5,65 г, 141,35 ммоль) и Bu_4NI (870,2 мг, 2,36 ммоль), используя общий метод С, и очищают хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (5% до 15% EtOAc). Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого масла (7,31 г, 85%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,19 (d, $J = 2,4$ Гц, 4H), 3,72 – 3,65 (m, 8H), 2,42 (t, $J = 2,4$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 79,64, 74,52, 70,44, 69,11, 58,41.

Ди-трет-бутил 3,3'-((((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(проп-1-ин-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-108): синтезирован из **SM2-101** (30,0 мг, 0,165 ммоль), **SM2-099B2** (170,3 мг, 0,363 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3,5 мг, 4,95 мкмоль), CuI (0,941 мг, 4,95 мкмоль), триэтиламина (0,20 мл) в DMF (0,8 мл) с использованием общего метода D и очищены хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (30- 80% EtOAc, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (83,0 мг, 58%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 7,76 (dd, $J = 1,1, 7,5$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,55

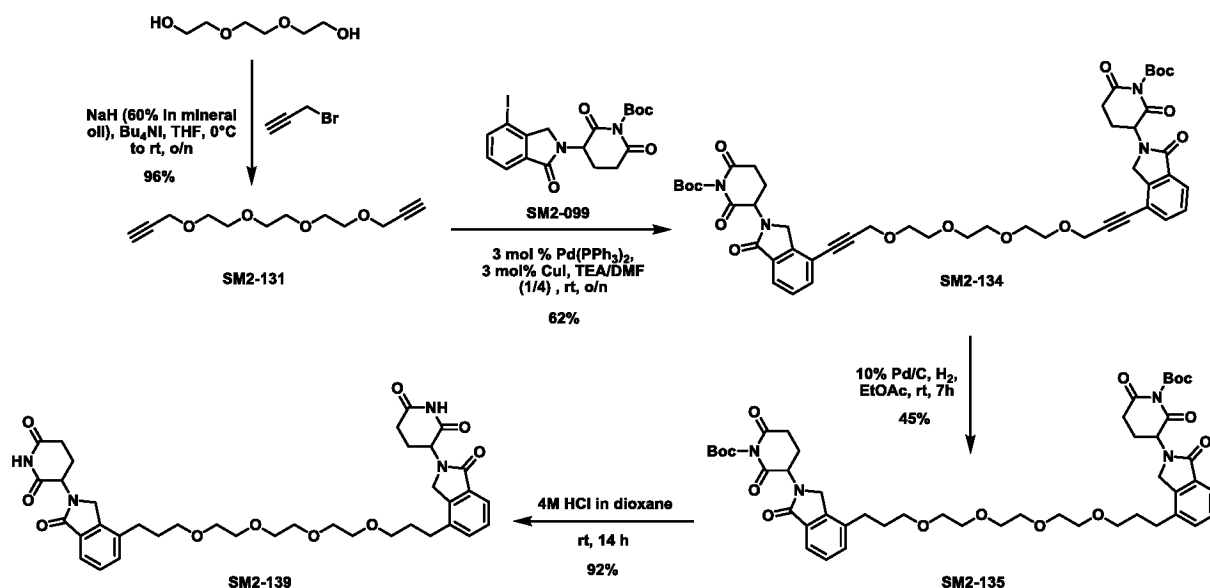
(t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 5,37 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Гц, 2H), 4,52 (dd, $J = 2,1, 17,7$ Гц, 2H), 4,46 (s, 4H), 4,36 (d, $J = 17,7$ Гц, 2H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,61 – 3,55 (m, 4H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,81 – 2,75 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,47 (s, 18H). ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): m/z 889,3 [100%, (M+Na)⁺], МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для C₃₄H₃₈N₄O₈ (M+Na)⁺ 889,3267, найдено 889,3262.

Ди-трет-бутил 3,3'-((((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат)

(SM2-127): синтезирован из SM2-108 (70,0 мг, 0,081 ммоль) и 10% Pd/C (17,2 мг, 0,01615 ммоль), используя общий метод Е и очищают хроматографией на SiO₂, элюируя EtOAc в гексане (40% -100% EtOAc, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (38,0 мг, 54%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57 (dd, $J = 5,2, 3,4$ Гц, 2H), 7,45 (dd, $J = 4,3, 1,3$ Гц, 4H), 5,36 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Гц, 2H), 4,48 (dd, $J = 17,1, 2,1$ Гц, 2H), 4,31 (d, $J = 17,0$ Гц, 2H), 3,58 – 3,51 (m, 4H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,40-3,36 (m, 4H), 3,17 – 3,10 (m, 2H), 2,79 (ddd, $J = 17,6, 4,6, 2,3$ Гц, 2H), 2,68 (t, $J = 7,7$ Гц, 4H), 2,55 – 2,51 (m, 2H), 2,08 – 2,04 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 4H), 1,47 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 897,4 [100%, (M+Na)⁺].

3,3'-((((Оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (SM2-129): синтезирован из SM2-127 (30,0 мг, 0,034 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (2,0 мл), используя общий метод F. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (21,5 мг, 93%). ВЭЖХ: 93% [$t_R = 14,81$ мин, 30% CH₃OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 2H), 7,56 (t, $J = 4,3$ Гц, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 4H), 5,13 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Гц, 2H), 4,45 (dd, $J = 2,1, 17,1$ Гц, 2H), 4,29 (d, $J = 17,0$ Гц, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 4H), 3,50 – 3,43 (m, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 4H), 2,92 (ddd, $J = 5,4, 13,7, 17,3$ Гц, 2H), 2,67 (t, $J = 7,7$ Гц, 4H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,43 – 2,36 (m, 2H), 2,03-1,98 (m 2H), 1,86 – 1,78 (m, 4H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 173,35, 171,51, 168,81, 141,11, 137,39, 132,00, 128,75, 121,15, 70,30, 69,98, 69,82, 51,99, 46,64, 31,67, 29,71, 28,15, 22,98. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): m/z 697,3 [100%, (M+Na)⁺], 675,4 [50%, (M+H)⁺], МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для C₃₆H₄₂N₄O₉ (M+H)⁺ 675,3025, найдено 675,3023.

Схема синтеза 10:



4,7,10,13-Тетраоксагексадека-1,15-диин (SM2-131): синтезирован из триэтиленгликоля (1,00 г, 6,66 ммоль), пропаргилбромид (80% мас.% раствор в толуоле, 3,96 г, 26,64 ммоль), NaH (60% мас./мас. в минеральном масле, 0,799 г, 19,98 ммоль) и Bu_4NI (123,0 мг, 0,333 ммоль), используя общий метод С, и очищают хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (5% -15% EtOAc, градиент элюирования). Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого масла (1,45 г, 96%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,05 (dd, $J = 1,1, 2,5$ Гц, 4H), 3,57 – 3,52 (m, 8H), 3,51 (d, $J = 1,1$ Гц, 4H), 2,27 (t, $J = 2,4$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 79,68, 74,49, 70,62, 70,43, 69,12, 58,41. ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 249,2 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$], 227,2 [40%, $(\text{M}+\text{H})^+$].

Ди-трет-бутил-3,3'-((4,7,10,13-тетраоксагексадека-1,15-диин-1,16-диил)бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-134): синтезирован из SM2-131 (50,0 мг, 0,221 ммоль), SM2-099B2 (228,6 мг, 0,486 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,7 мг, 6,66 мкмоль), CuI (1,26 мг, 6,66 мкмоль), триэтиламина (0,28 мл) в DMF (1,12 мл) с использованием общего метода D и очищают хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (30-80% EtOAc, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (125,0 мг, 62%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J = 1,0, 7,7$ Гц, 2H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 5,36 (dd, $J = 5,1, 13,4$ Гц, 2H), 4,52 (dd, $J = 1,7, 17,6$ Гц, 2H), 4,45 (s, 4H), 4,36 (d, $J = 17,7$ Гц, 2H), 3,68 – 3,62 (m, 4H), 3,61 – 3,56 (m, 4H), 3,54 (s, 4H), 3,16 – 3,09 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,48 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 933,3 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$].

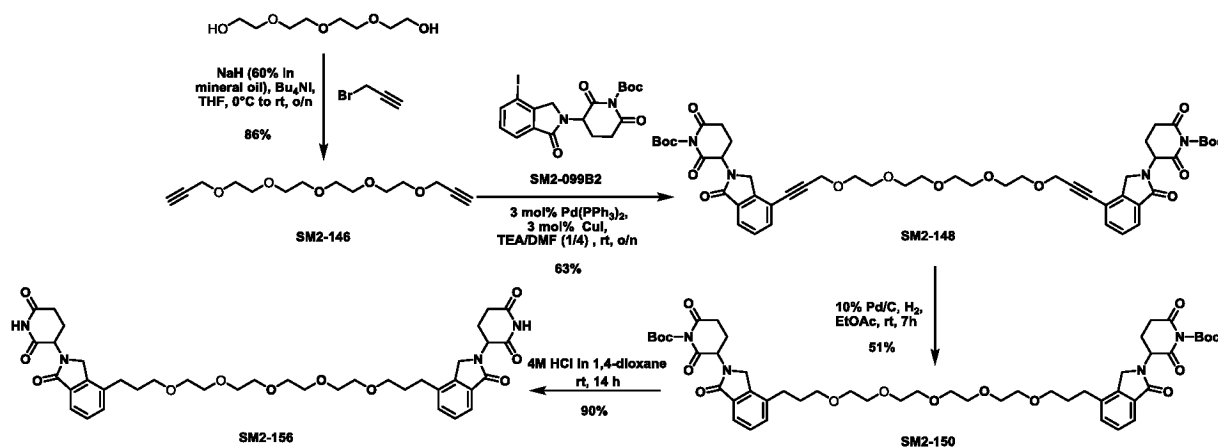
Ди-трет-бутил-3,3'-

((4,7,10,13-тетраоксагексадекан-1,16-диил)бис(1-

оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-135):

синтезирован из SM2-134 (115,0 мг, 0,126 ммоль) и 10% Pd/C (26,9 мг, 0,0252 ммоль) с использованием общего метода Е и очищен хроматографией на SiO₂, элюируя EtOAc в гексане (30 % -80% EtOAc, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (52,0 мг, 45%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57 (dd, *J* = 3,4, 5,1 Гц, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 4H), 5,36 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Гц, 2H), 4,48 (d, *J* = 17,1 Гц, 2H), 4,32 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 3,52-3,50 (m, 8H), 3,48 – 3,43 (m, 4H), 3,37 (td, *J* = 3,2, 6,3 Гц, 4H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 2,82--2,77 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 2,55 – 2,51 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 4H), 1,47 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): *m/z* 941,4 [100%, (M+Na)⁺].

3,3'-((4,7,10,13-Тетраоксагексадекан-1,16-диил)бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (SM2-139): Синтезировали из SM2-135 (50,0 мг, 0,054 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (2,0 мл) с использованием общего способа F с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (36,0 мг, 92%). ВЭЖХ: 96% [*t_R* = 10,85 мин, градиент 35–85% MeOH/вода (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 2H), 7,56 (t, *J* = 4,3 Гц, 2H), 7,44 (d, *J* = 4,2 Гц, 4H), 5,13 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Гц, 2H), 4,45 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 4,29 (d, *J* = 17,1 Гц, 2H), 3,52 - 3,50 (m, 8H), 3,47 - 3,45 (m, 4H), 3,37 (t, *J* = 6,5 Гц, 4H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): *m/z* 741,4 [100%, (M+Na)⁺], 719,4 [70%, (M+H)⁺], МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₃₈H₄₆N₄O₁₀ (M+Na)⁺ 741,3106, найдено 741,3101.

Схема синтеза 11:

4,7,10,13,16-Пентаоксанадека-1,18-диин (SM2-146): синтезирован из тетраэтиленгликоля (1,00 г, 5,15 ммоль), пропаргилбромид (раствор 80% мас.% в толуоле, 3,06 г, 20,59 ммоль), гидрида натрия (60% мас./мас. в минеральном масле, 0,618

г, 15,45 ммоль) и Bu_4NI (95,7 мг, 0,257 ммоль) с использованием общего метода С и очищают хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (0% -20% EtOAc , градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого масла (1,24 г, 85%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 4,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 4H), 3,57 – 3,53 (m, 8H), 3,52 (s, 8H), 3,42 (t, $J = 2,4$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 80,80, 77,55, 70,23, 69,96, 68,98, 57,95. ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 293,2 [100%, (M+Na) $^+$].

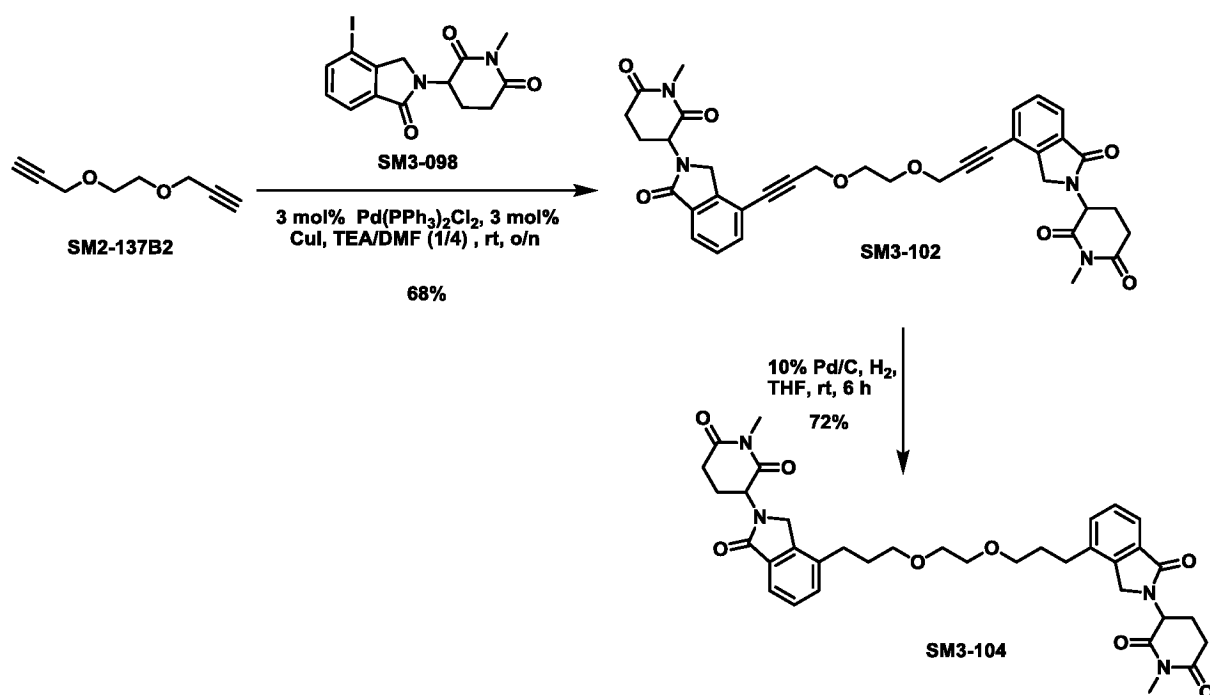
Ди-трет-бутил 3,3'-((4,7,10,13,16-пентаоксанадека-1,18-дин-1,19-диил)бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-148): синтезирован из SM2-146 (60,0 мг, 0,222 ммоль), SM2-099B2 (219,2 мг, 0,466 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,7 мг, 6,67 мкмоль), CuI (1,27 мг, 6,67 мкмоль), триметиламина (0,28 мл) в DMF (1,12 мл) с использованием общего метода D и очищают хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (градиентное элюирование с 30-80% EtOAc). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества светло-желтого цвета (133,0 мг, 63%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,77 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 5,37 (dd, $J = 5,1, 13,4$ Гц, 2H), 4,52 (d, $J = 17,6$ Гц, 2H), 4,45 (s, 4H), 4,36 (d, $J = 17,7$ Гц, 2H), 3,65 (dd, $J = 3,5, 5,9$ Гц, 4H), 3,57 (dd, $J = 3,5, 5,8$ Гц, 4H), 3,51 (s, 8H), 3,16 – 3,09 (m, 2H), 2,81 – 2,76 (m, 2H), 2,60 – 2,53 (m, 2H), 2,09 – 2,04 (m, 2H), 1,48 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 977,4 [100%, (M+Na) $^+$].

Ди-трет-бутил 3,3'-((4,7,10,13,16-пентаоксанадекан-1,19-диил)бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (SM2-150): синтезирован из SM2-146 (118,0 мг, 0,123 ммоль) и 10% Pd/C (26,3 мг, 0,025 ммоль) с использованием общего метода E и очищен хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (50% - 100% EtOAc , градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (69,0 мг, 51%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,58 (dd, $J = 2,9, 5,7$ Гц, 2H), 7,47 (q, $J = 3,0, 3,9$ Гц, 4H), 5,36 (dd, $J = 5,1, 13,4$ Гц, 2H), 4,49 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 4,33 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 3,57 – 3,41 (m, 16H), 3,40 – 3,35 (m, 4H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,83 – 2,78 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,83 (ddt, $J = 4,9, 9,5, 13,7$ Гц, 4H), 1,48 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 985,4 [100%, (M+Na) $^+$].

3,3'-((4,7,10,13,16-Пентаоксанадекан-1,19-диил)бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (SM2 -156): синтезировали из SM2-150 (60,0 мг, 0,062 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (2,0 мл) с использованием общего способа F с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (39,0 мг, 83%). ВЭЖХ: 96% [$t_R = 6,17$ мин, 55% CH_3OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 10,99 (s, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,45 – 7,44 (m, 4H), 5,13 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Гц,

2H), 4,45 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 4,30 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 16H), 3,37 (t, $J = 6,3$ Гц, 4H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,67 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,40 (m, 2H), 2,04 – 1,98 (m, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 173,35, 171,51, 168,81, 141,12, 137,40, 132,01, 128,75, 121,15, 70,30, 70,27, 70,24, 69,95, 69,81, 52,00, 46,65, 31,67, 29,71, 28,15, 22,99. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 785,3 [100%, (M+Na) $^+$], 763,4 [40%, (M+H) $^+$], МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (M+H) $^+$ 763,3549, найдено 741,3544.

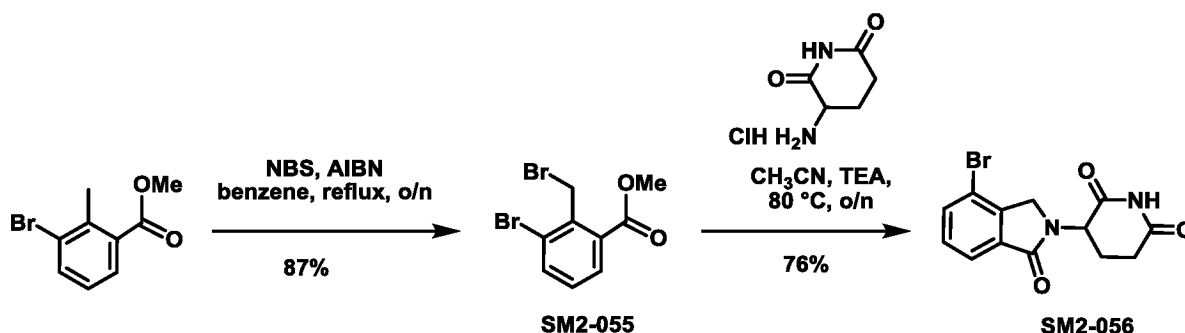
Схема синтеза 12:



3,3'-(((Этан-1,2-диилбис(окси))бис(проп-1-ин-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(1-метилпиперидин-2,6-дион) (SM3-102): синтезирован из SM2-137B2 (80,0 мг, 0,579 ммоль), SM3-098 (467,1 мг, 1,22 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12,2 мг, 0,017 ммоль), CuI (3,3 мг, 0,017 ммоль), триэтиламина (0,72 мл) в DMF (2,88 мл) с использованием общего метода D и очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя MeOH в DCM (0-6% MeOH, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (255,0 мг, 68%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,77 (dt, $J = 1,3, 7,6$ Гц, 2H), 7,72 (dt, $J = 1,2, 7,7$ Гц, 2H), 7,56 (td, $J = 1,5, 7,7$ Гц, 2H), 5,22 (dd, $J = 5,1, 13,4$ Гц, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 6H), 4,34 (d, $J = 17,7$ Гц, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,06 – 2,92 (m, 8H), 2,77 – 2,71 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 2,04 – 2,00 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 172,33, 171,02, 167,96, 144,44, 134,88, 132,53, 129,18, 124,02, 117,92, 91,69, 81,87, 69,06, 58,59, 52,57, 47,34, 31,80, 27,04, 22,10. m/z 673,2 [60%, (M+Na) $^+$].

3,3'-(((Этан-1,2-диилбис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(1-метилпиперидин-2,6-дион) (SM3-104): К смеси 10% Pd/C (35,98 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (3,0 мл, дезоксигенированный газообразным аргонем в течение 15 мин) добавляли SM3-102 (110,0 мг, 0,169 ммоль) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и продували аргонем (трижды). Газообразный аргон был откачан и к системе был присоединен баллон с водородом. Колбу откачивали и продували H₂ (трижды). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь фильтровали через короткий слой целита, промывали ТГФ и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-4% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (80 мг, 72%). ВЭЖХ: 96% [*t_R* = 6,17 мин, 50% CH₃OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57 (dd, *J* = 2,8, 5,9 Гц, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 4H), 5,20 (dd, *J* = 5,0, 13,9 Гц, 2H), 4,44 (d, *J* = 17,2 Гц, 2H), 4,28 (d, *J* = 17,1 Гц, 2H), 3,48 (s, 4H), 3,39 (td, *J* = 2,3, 6,3 Гц, 4H), 3,05 – 2,93 (m, 8H), 2,77 – 2,71 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 4H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172,36, 171,14, 168,81, 141,12, 137,37, 132,04, 131,99, 128,77, 121,21, 69,98, 69,83, 52,47, 46,58, 31,81, 29,72, 28,16, 27,02, 22,26. ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): *m/z* 681,3 [60%, (M+Na)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): *m/z* рассчитано для C₃₆H₄₂N₄O₈ (M+Na)⁺ 681,2895, найдено 681,2887.

Схема синтеза 13:

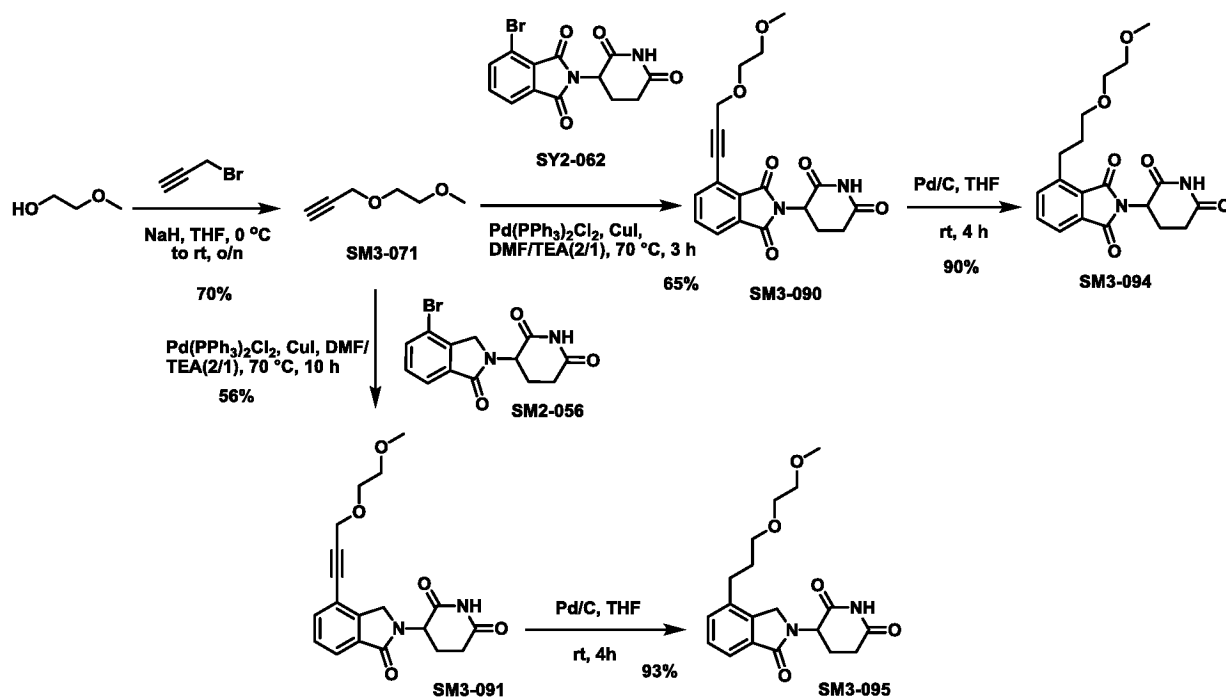


Метил-3-бром-2- (бромметил)бензоат (SM2-055) (Zhou, B.; et al., Discovery of a Small-Molecule Degradator of Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins with Picomolar Cellular Potencies and Capable of Achieving Tumor Regression. *Journal of medicinal chemistry* 2018, 61, 462-481): раствор метил-3-бром-2-метилбензоата (3,00 г, 13,10 ммоль), *N*-бромсукцинимид (2,80 г, 15,72 ммоль) и 2,2'-азобис(изобутиронитрила) (215,1 мг, 1,31 ммоль) в бензоле (60 мл) (ВНИМАНИЕ) нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали, и полученное твердое вещество промывали

диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали и остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (0-10% EtOAc, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (3,51 г, 85%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,88 (dd, $J = 1,4, 7,8$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,3, 8,0$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,95 (с, 3H).

3-(4-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (SM2-056) (Zhou, B.; et al., Discovery of a Small-Molecule Degradator of Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins with Picomolar Cellular Potencies and Capable of Achieving Tumor Regression. *Journal of medicinal chemistry* 2018, 61, 462-481): Гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,96 г, 11,88 ммоль) и TEA (1,81 мл, 12,96 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору SM2-055 (3,00 г, 9,74 ммоль) в MeCN (20 мл). Раствор перемешивали при 80 °C в течение 12 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. К остатку добавляли EtOAc (30 мл) и H_2O (30 мл), и полученное твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества пурпурного цвета (2,41 г, 76%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,43 (m, 1H), 2,04 - 1,99 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,83, 170,84, 167,20, 142,10, 134,62, 133,92, 130,50, 122,48, 117,31, 51,73, 47,98, 31,18, 22,27. ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 669,1 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$], 323,0 [80%, $(\text{M}+\text{H})^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 323,0026, найдено 323,0032.

Схема синтеза 14:



3- (2-Метоксиэтокси)проп-1-ин (SM3-071) (Y., N.; et al., Investigation of catalyst-transfer condensation polymerization for the synthesis of n-type π -conjugated polymer, poly(2-dioxaalkylpyridine-3,6-diyl). *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2012, 50, 3628-3640): К раствору 2-метоксиэтанола (4,00 г, 52,57 ммоль) в сухом ТГФ (80 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 2,52 г, 63,08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере аргона. Затем добавляли пропаргилбромид (8,98 г, 60,45 ммоль) при 0 °С и смесь перемешивали в течение 17 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали DCM (3 $\times$ 30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc в гексане (0-5% EtOAc, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (4,20 г, 70%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,21 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Гц, 2H), 3,73 – 3,67 (m, 2H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,39 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H), 2,43 (t, $J = 2,4$ Гц, 1H).

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-(2-метоксиэтокси)проп-1-ин-1-ил)

изоиндолин-1,3-дион (SM3-090): в 20 мл сосуд для микроволновой обработки, SY2-062 (400,0 мг, 1,19 ммоль) и SM3-071 (270,9 мг, 2,37 ммоль) добавляли к смеси CuI (45,2 мг, 0,237 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (83,3 мг, 0,119 ммоль) в DMF (6 мл). Смесь продували и повторно заполняли аргоном три раза. Затем добавляли триэтиламин (3,0 мл). Раствор продували и снова заполняли аргоном. Сосуд герметично закрывали, и смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч в атмосфере аргона. Добавляли воду (10 мл) и

экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-4% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (285,6 мг, 65%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 3H), 5,15 (dd, *J* = 5,4, 12,9 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,55 – 3,47 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 2,69 – 2,52 (m, 2H), 2,09 – 2,04 (m, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172,75, 169,79, 166,19, 165,60, 138,26, 134,81, 132,07, 130,40, 123,41, 118,49, 93,45, 80,94, 70,98, 68,47, 58,05, 58,03, 49,00, 30,92, 21,90. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 393,1 [100%, (M+Na)⁺], 763,2 [50%, (2M+Na)⁺].

3-(4-(3-(2-Метоксиэтокси)проп-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (SM3-091): синтезирован из SM2-056 (400,0 мг, 1,24 ммоль), SM3-071 (282,6 мг, 2,48 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (86,9 мг, 0,124 ммоль), CuI (47,2 мг, 0,248 ммоль), триэтиламина (3 мл) в ДМФ (6 мл) с использованием метода, описанного для синтеза SM3-090. Время реакции составляло 10 ч и указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (247,0 мг, 56%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 23,8 Гц, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Гц, 1H), 4,49 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 2H), 3,51 – 3,49 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,04 – 1,99 (m, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172,84, 170,94, 167,46, 143,98, 134,34, 132,09, 128,73, 123,48, 117,50, 91,36, 81,30, 71,02, 68,56, 58,08, 58,05, 51,63, 46,91, 31,18, 22,35. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 735,3 [100%, (M+Na)⁺], 357,2 [50%, (M+H)⁺].

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-(2-метоксиэтокси)пропил) изоиндолин-1,3-дион (SM3-094): к смеси 10% Pd/C (57,5 мг, 0,054 ммоль) в ТГФ (4,0 мл, дезоксигенированном газообразным аргонном в течение 15 мин) добавляли SM3-090 (100,0 мг, 0,270 ммоль) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и продували аргонном (трижды). Газообразный аргон был откачан и к системе был присоединен баллон с водородом. Колбу откачивали и продували H₂ (трижды). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ) смесь фильтровали через короткую пробку из целита, промывали ТГФ и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-5% MeOH, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (91 мг, 90%). ВЭЖХ: 96% [*t*_R = 5,00 мин, 50% CH₃OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Гц, 1H), 3,49

– 3,47 (m, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 2,66 – 2,53 (m, 2H), 2,08 – 2,03 (m, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,24, 170,36, 168,08, 167,49, 142,48, 136,57, 134,95, 132,32, 128,12, 121,71, 71,74, 70,04, 69,72, 58,56, 49,27, 31,41, 30,53, 27,79, 22,47. ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 397,2 [100%, (M+Na)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (M+Na)⁺ 397,1370, найдено 397,1366.

3-(4-(3-(2-Метоксиэтокси)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (SM3-095): синтезирован из **SM2-091** (100,0 мг, 0,281 ммоль), 10% Pd/C (59,8 мг, 0,056 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) с использованием метода, описанного для синтеза SM3-094. Время реакции 10 ч. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (94,0 мг, 93%). ВЭЖХ: > 99% [$t_R = 3,95$ мин, 50% CH_3OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 3,3, 5,3$ Гц, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 5,13 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 3,50 – 3,45 (m, 2H), 3,45 – 3,41 (m, 2H), 3,38 (td, $J = 2,7, 6,3$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,92 (ddd, $J = 5,4, 13,7, 17,3$ Гц, 1H), 2,69 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,04 – 1,99 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,36, 171,51, 168,82, 141,17, 137,40, 132,01, 128,77, 121,15, 71,77, 69,78, 69,77, 58,59, 52,00, 46,64, 31,67, 29,76, 28,13, 22,99. ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 383,2 [100%, (M+Na)⁺], 361,2 [60%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (M+Na)⁺ 383,1577, найдено 383,1579.

Общий метод G: (Y., K.; Y et al., Polyacrylamide pseudo crown ethers via hydrogen bond-assisted cyclopolymerization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2016, 54, 3294-3302):

В круглодонной колбе на 25 мл по каплям добавляли акрилоилхлорид (2,5 эквив.) к раствору бис-амин (1,0 эквив.) и триэтиламина (2,5 эквив.) или бн. раствору NaOH в воде (2,5 эквив.) в дихлорметане (0,3- 0,5 М) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и полученное твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали, и полученный остаток очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя MeOH в EtOAc (градиентное элюирование), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла.

Общий метод H: Синтез перекрестно-связанных продуктов Хека

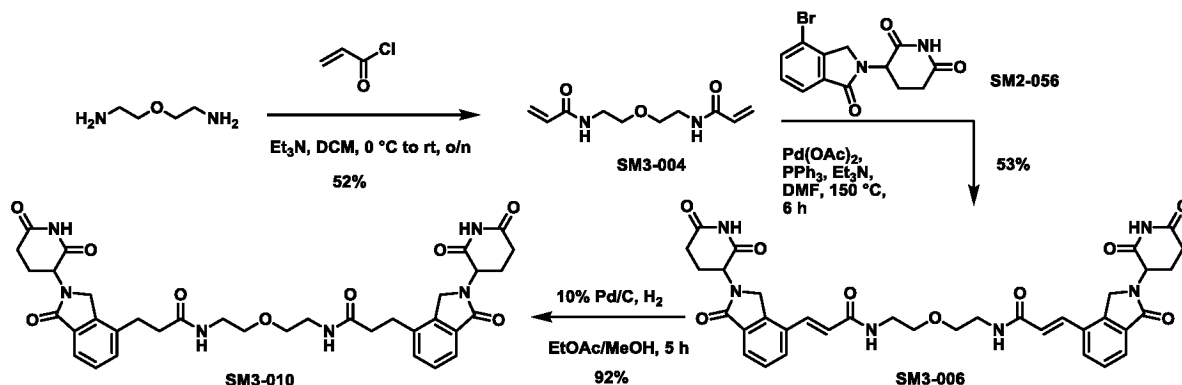
В 5 мл флакон для микроволновой печи был добавлен триэтиламин (2,5 эквив.) к смеси диакриламида (1,0 эквив.), SM2-056 (2,02 эквив.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,0 мол.%) и PPh_3 (10 мол.%) в ДМФ (0,156 М). Флакон откачивали и продували аргоном (трижды), герметично закрывали и нагревали до 150 °С в течение 5 или 6 часов. Растворитель удаляли с помощью испарителя BIOTAGE™ V-10. Остаток очищали колоночной хроматографией

на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-10% MeOH, градиентное элюирование), с получением желаемого продукта.

Общий метод I:

К смеси 10% Pd/C (0,2 экв.) в EtOAc/MeOH (об./об. = 1/1, 0,02 М или 0,004 М, дезоксигенированной с использованием газообразного аргона в течение 15 мин) добавляли SM3-003 или SM3-006 или SM3-009 (1 экв.) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и продували аргоном (трижды). Газообразный аргон был откачан и к системе был присоединен баллон с водородом. Колбу откачивали и продували H₂ (трижды), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через короткую пробку из целита, промывали EtOAc/MeOH и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта.

Схема синтеза 15:



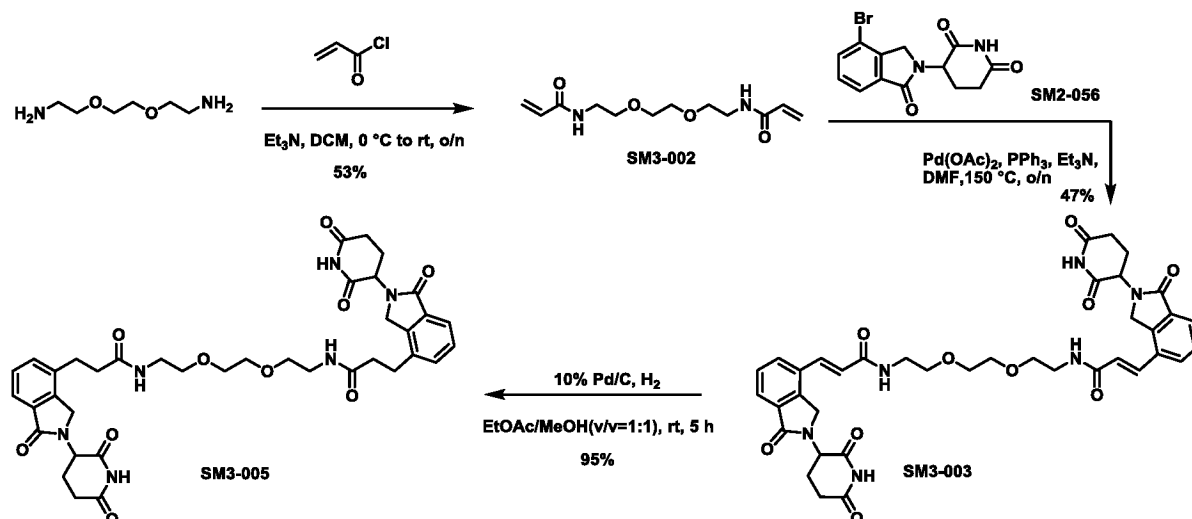
***N,N'*- (Оксибис(этан-2,1-диил))диакриламид (SM3-004):** синтезирован из 2,2'-оксибис(этан-1-амин) (200,0 мг, 1,92 ммоль), акрилоилхлорида (0,391 мл, 4,80 ммоль), триэтиламина (0,669 мл, 4,80 ммоль) в DCM (5,0 мл) с использованием общего метода G и очищали хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в EtOAc (0-20% MeOH, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (255,0 мг, 52%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 6,25 (dd, *J* = 10,2, 17,1 Гц, 2H), 6,08 (dd, *J* = 2,2, 17,1 Гц, 2H), 5,57 (dd, *J* = 2,2, 10,2 Гц, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,8 Гц, 4H), 3,29 (q, *J* = 5,7 Гц, 4H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 165,16, 132,16, 125,55, 69,25, 38,99. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 213,2 [100%, (M+H)⁺], 235,2 [30%, (M+Na)⁺].

(2*E*,2'*E*)-*N,N'*-(Оксибис (этан-2,1-диил))бис(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)акриламид) (SM3-006): Синтезирован из SM3-004 (60,0 мг, 0,282 ммоль), SM2-056 (184,5 мг, 0,571 ммоль), Pd(OAc)₂ (3,17 мг, 0,014 ммоль), PPh₃ (7,41 мг, 0,028 ммоль), Et₃N (0,099 мл, 0,706 ммоль) в DMF (1,8 мл), используя общий метод H, и очищали хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-25% MeOH, градиентное

элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (104,4 мг, 53%). ВЭЖХ: 99% [t_R = 5,73 мин, 40% CH_3OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,03 (s, 2H), 8,26 – 8,19 (m, 2H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 1,2, 7,6 Гц, 2H), 7,55 (td, J = 1,6, 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 1,5, 16,0 Гц, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 15,9 Гц, 2H), 5,18 (dd, J = 5,2, 13,3 Гц, 2H), 4,62 (dd, J = 3,8, 17,6 Гц, 2H), 4,44 (dd, J = 1,7, 17,5 Гц, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 3,39 (q, J = 5,7 Гц, 4H), 2,98 – 2,91 (m, 2H), 2,66 – 2,59 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,07 – 2,01 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172,86, 170,98, 167,64, 164,74, 140,39, 134,50, 132,39, 130,87, 130,34, 128,80, 125,14, 123,77, 68,87, 51,52, 47,11, 38,73, 31,16, 22,55. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 719,3 [100%, (M+Na) $^+$], 697,2 [90%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_9$ (M+Na) $^+$ 719,2436, найдено 719,2431.

***N,N'*-(Оксибис(этан-2,1-диил))бис (3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропанамида) (SM3-010):** синтезирован из **SM3-006** (50,0 мг, 0,072 ммоль), 10% Pd/C (15,3 мг, 0,0144 ммоль) и EtOAc/MeOH (20,0 мл) с использованием общего метода I. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (46,3 мг, 92%). ВЭЖХ: 98% [t_R = 4,91 мин, 40% CH_3OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,98 (s, 2H), 7,88 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 7,56 (dd, J = 3,4, 5,2 Гц, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 4H), 5,13 (dd, J = 5,2, 13,3 Гц, 2H), 4,48 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 4,32 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 3,31 (t, J = 5,8 Гц, 4H), 3,16 (q, J = 5,8 Гц, 4H), 2,97 – 2,83 (m, 6H), 2,63 – 2,58 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 6H), 12,02 – 1,97 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172,85, 171,19, 170,98, 168,27, 140,62, 136,52, 131,51, 131,29, 128,24, 120,78, 68,84, 51,53, 46,21, 38,41, 35,12, 31,19, 27,05, 22,54. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 723,3 [100%, (M+Na) $^+$], 701,3 [40%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_9$ (M+Na) $^+$ 723,2749, найдено 723,2748.

Схема синтеза 16:



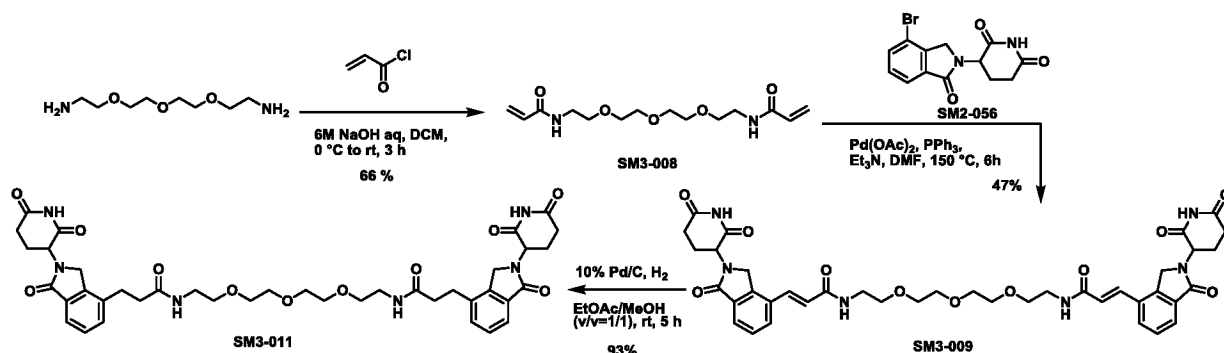
***N,N'*-((Этан-1,2-диилбис (окси))бис(этан-2,1-диил))диакриламид (SM3-002):** синтезирован из 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис (этан-1-амин) (500,0 мг, 3,37 ммоль), акрилоилхлорида (0,685 мл, 8,43 ммоль), триэтиламина (1,180 мл, 8,43 ммоль) и DCM (10,0 мл), используя общий метод G и очищенный хроматографией на SiO₂, элюируя с MeOH в EtOAc (0-30% MeOH, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (460,0 мг, 53%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 6,24 (dd, *J* = 10,1, 17,1 Гц, 2H), 6,07 (dd, *J* = 2,3, 17,1 Гц, 2H), 5,57 (dd, *J* = 2,3, 10,2 Гц, 2H), 3,52 (s, 4H), 3,44 (t, *J* = 5,8 Гц, 4H), 3,28 (q, *J* = 5,8 Гц, 4H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 165,81, 130,96, 126,60, 70,40, 69,87, 39,42. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): *m/z* 257,2 [100%, (M+H)⁺], 279,2 [40%, (M+Na)⁺].

(2*E*,2'*E*)-*N,N'*-((этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)акриламид) (SM3-003): синтезирован из SM3-002 (60,0 мг, 0,234 ммоль), SM2-056 (152,8 мг, 0,473 ммоль), Pd(OAc)₂ (2,63 мг, 0,012 ммоль), PPh₃ (6,14 мг, 0,023 ммоль), триэтиламина (0,082 мл, 0,585 ммоль) в ДМФ (1,5 мл), используя общий метод H, и очищали хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в DCM (0-10% MeOH, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (82,0 мг, 47%). ВЭЖХ: 98% [*t*_R = 6,96 мин, ВЭЖХ: 98% [*t*_R = 6,96 мин, градиент 40–95% MeOH/вода (с 0,1% муравьиной кислоты), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (s, 2H), 8,23 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,74 (dd, *J* = 1,0, 7,6 Гц, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (d, *J* = 16,0 Гц, 2H), 6,68 (d, *J* = 16,0 Гц, 2H), 5,18 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Гц, 2H), 4,63 (d, *J* = 17,5 Гц, 2H), 4,44 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,50 (t, *J* = 5,7 Гц, 4H), 3,36 (q, *J* = 5,6 Гц, 4H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 2,02 (m, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ

172,83, 170,95, 167,63, 164,70, 140,37, 134,53, 132,39, 131,00, 130,36, 128,80, 125,16, 123,76, 69,56, 69,15, 51,52, 47,14, 38,81, 31,15, 22,54. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): m/z 763,3 [100%, (M+Na)⁺], 741,3 [70%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для C₃₈H₄₀N₆O₁₀ (M+Na)⁺ 763,2698, найдено 763,2704.

***N,N'*-((Этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропанамид) (SM3-005):** синтезирован из **SM3-003** (60,0 мг, 0,081 ммоль), 10% Pd/C (17,2 мг, 0,0162 ммоль) и EtOAc/MeOH (5,0 мл) с использованием общего метода I. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (57,0 мг, 95%). ВЭЖХ: 99% [t_R = 5,80 мин, 40% CH₃OH в 0,1% TFA/вода, 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (s, 2H), 7,90 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 4H), 5,13 (dd, J = 5,2, 13,3 Гц, 2H), 4,48 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 4,32 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 3,43 (s, 4H), 3,33 (t, J = 5,9 Гц, 4H), 3,17 (dd, J = 3,4, 5,5 Гц, 4H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,6 Гц, 4H), 2,64 – 2,58 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,5 Гц, 4H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 2,04 – 1,97 (m, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172,84, 171,17, 170,97, 168,27, 140,63, 136,52, 131,51, 131,34, 128,24, 120,78, 69,46, 69,09, 51,52, 46,20, 38,51, 35,13, 31,18, 27,08, 22,54. ВЭЖХ–МС (ИЭР⁺): m/z 767,3 [100%, (M+Na)⁺], 745,4 [40%, (M+H)⁺]. МСВР (ИЭР⁺): m/z рассчитано для C₃₈H₄₄N₆O₁₀ (M+Na)⁺ 767,3011, найдено 767,3009.

Схема синтеза 17:



***N,N'*-(((Оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))диакриламид (SM3-008):** синтезирован из 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-амин) (150,0 мг, 0,780 ммоль), акрилоилхлорида (0,159 мл, 1,95 ммоль), 6н раствора NaOH в воде (0,325 мл, 1,95 ммоль) в DCM (1,0 мл), используя общий метод G, и очищают хроматографией на SiO₂, элюируя MeOH в EtOAc (0-10% MeOH, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (156,0 мг, 66%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 6,24 (dd, J = 10,1,

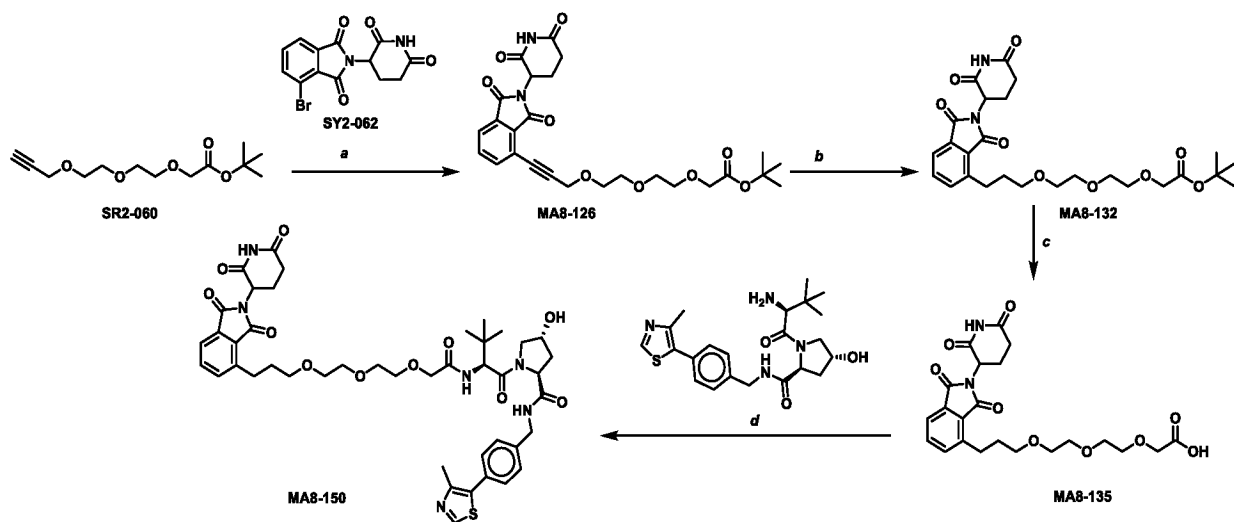
17,1 Гц, 2H), 6,07 (dd, $J = 2,3$, 17,1 Гц, 2H), 5,57 (dd, $J = 2,3$, 10,2 Гц, 2H), 3,51 (s, 8H), 3,44 (t, $J = 5,8$ Гц, 4H), 3,28 (q, $J = 5,8$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164,62, 131,71, 125,00, 69,69, 69,56, 69,01, 38,59. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 301,2 [100%, (M+H) $^+$], 323,2 [80%, (M+Na) $^+$].

(2*E*,2'*E*)-*N,N'*-(((Оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)акриламид) (SM3-009):

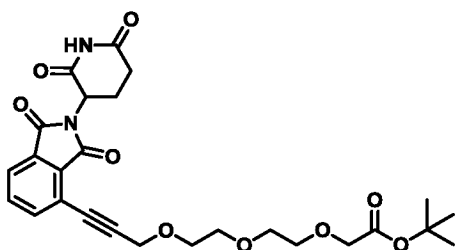
Синтезирован из SM3-008 (80,0 мг, 0,266 ммоль), SM2-056 (173,9 мг, 0,538 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,99 мг, 0,013 ммоль), PPh_3 (6,99 мг, 0,027 ммоль), Et_3N (0,093 мл, 0,665 ммоль) в DMF (1,7 мл), используя общий метод H, и очищали хроматографией на SiO_2 , элюируя MeOH в DCM (0-10% MeOH, градиентное элюирование). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (98,0 мг, 47%). ВЭЖХ: 98% [$t_R = 6,96$ мин, ВЭЖХ: 98% [$t_R = 11,64$ мин, градиент 30–95% MeOH/вода (с 0,1% TFA), 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,04 (s, 2H), 8,22 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J = 16,0$ Гц, 2H), 6,67 (d, $J = 16,0$ Гц, 2H), 5,18 (dd, $J = 5,1$, 13,3 Гц, 2H), 4,63 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 4,44 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 3,54 (s, 8H), 3,48 (t, $J = 5,7$ Гц, 4H), 3,35 (q, $J = 5,7$ Гц, 4H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 2,02 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,84, 170,95, 167,63, 164,67, 140,38, 134,50, 132,40, 130,99, 130,37, 128,81, 125,18, 123,76, 69,72, 69,59, 69,13, 51,52, 47,14, 38,82, 31,15, 22,55. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 807,3 [100%, (M+Na) $^+$], 785,4 [30%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{11}$ (M+Na) $^+$ 807,2960, найдено 807,2954.

***N,N'*-(((Оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил)) бис(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропанамид) (SM3-011):** синтезирован из SM3-009 (60,0 мг, 0,076 ммоль), 10% Pd/C (16,3 мг, 0,0152 ммоль) и EtOAc/MeOH (5,0 мл) с использованием общего метода I. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (56,0 мг, 93%). ВЭЖХ: 99% [$t_R = 6,69$ мин, 40% CH_3OH в 0,1% муравьиная кислота/вода, 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 2H), 7,90 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 7,56 (dd, $J = 3,5$, 5,2 Гц, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 4H), 5,13 (dd, $J = 5,2$, 13,2 Гц, 2H), 4,48 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 4,32 (d, $J = 17,0$ Гц, 2H), 3,54 – 3,38 (m, 8H), 3,34 (t, $J = 5,9$ Гц, 4H), 3,17 (q, 4H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 2,64 – 2,58 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 6H), 2,03 – 1,98 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,86, 171,16, 170,99, 168,27, 140,63, 136,52, 131,51, 131,33, 128,24, 120,77, 69,66, 69,52, 69,10, 51,52, 46,20, 38,52, 35,12, 31,19, 27,08, 22,55. ВЭЖХ–МС (ИЭР $^+$): m/z 811,3 [100%, (M+Na) $^+$], 789,4 [30%, (M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{11}$ (M+Na) $^+$ 811,3273, найдено 811,3261.

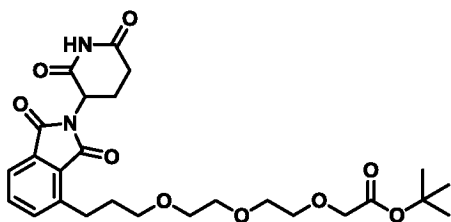
Схема синтеза 18: Синтез образцов VHL-IMiD



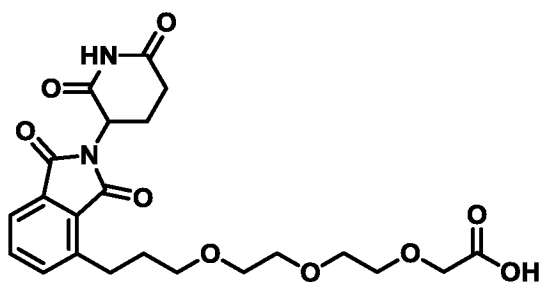
Reagents and conditions. (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , TEA, DMF, 75 °C, 9.5 h, 60%; (b) Pd/C , MeOH, H_2 gas, rt, 18 h, 57%; (c) 4M HCl in Dioxane, 0 °C to rt, 2.5 h, 84%; (d) HATU, DIPEA, DMF, rt, 24 h, 34%.



терт-Бутил-2-(2-(2 -((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этоксид)этоксид)ацетат (MA8-126): в высушенной в духовке круглодонной колбе (50 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (104,1 мг, 0,15 ммоль) и CuI (56,4 мг, 0,30 ммоль) растворяли в сухом DMF (19 мл) и аргон пропускали через смесь в течение ~ 10 минут. SY2-062 (500 мг, 1,48 ммоль) и SR2-060B2 (574,7 мг, 2,22 ммоль) добавляли в атмосфере аргона с последующим добавлением ТЕА (3,10 мл, 22,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C (температура масляной бани) в течение 9,5 ч, после чего ВЭЖХ-МС и ТСХ показали полное израсходование исходного материала. DMF выпаривали при пониженном давлении, неочищенный продукт разбавляли EtOAc (~ 100 мл) и фильтровали через короткую пробку из целита. Растворитель выпаривали и неочищенную смесь очищали с использованием хроматографии на SiO_2 в системе очистки Isolera при элюировании градиентом EtOAc-гексан (от 0 до 50% EtOAc) с получением MA8-126 в виде бесцветного масла (459 мг, 60%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 11,13 (s, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 3H), 5,15 (dd, $J = 12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,72 (dd, $J = 5,5, 4,0$ Гц, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 6H), 2,89 (ddd, $J = 16,9, 13,9, 5,4$ Гц, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 537,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

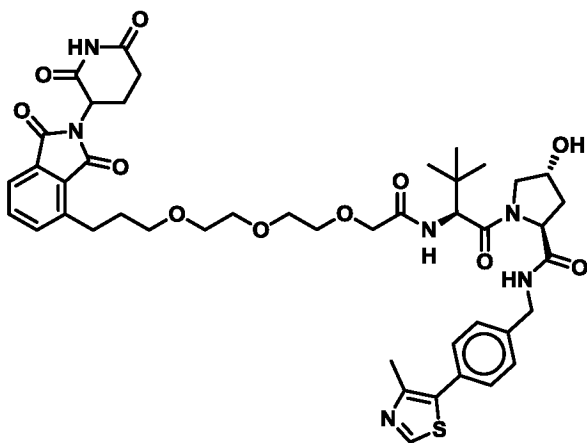


tert-Бутил-2-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этокси)этокси)ацетат (МА8-132): двугорлую круглодонную колбу (25 мл) вакуумировали и снова заполняли аргоном (дважды) с последующим добавлением 10% Pd/C (62 мг, 0,058 ммоль). EtOAc (~ 2 мл) использовали для смывания остаточного Pd/C с горлышка колбы. В колбу добавляли MeOH (5 мл) и через смесь барботировали аргон в течение ~ 15 минут. После присоединения к колбе перегородки ее откачивали и снова заполняли аргоном (дважды). Наконец, трубопровод аргона был заменен баллоном с водородом; колбу еще раз вакуумировали и осторожно заполняли водородом. МА8-126 (300 мг, 0,58 ммоль, растворенный в 5 мл MeOH) добавляли в колбу с помощью шприца и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь пропускали через короткую пробку из целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с использованием колонки SiO₂ в системе очистки Biotage Isolera при элюировании градиентом EtOAc-гексан (от 0 до 100% EtOAc). Указанное в заголовке соединение получали в частично чистой форме в виде бесцветного масла (172 мг, 57%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ВЭЖХ-МС (ИЭР+): m/z 541,1 (M+Na)⁺.



2-(2-(2-(3-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этокси)этокси)уксусная кислота (МА8-135): В скintилляционном флаконе (20 мл), МА8-132 (166 мг, 0,32 ммоль) растворяли в сухом 1,4-диоксане (3 мл). Смесь охлаждали до 0°C и с помощью шприца по каплям добавляли 4 М HCl (в 1,4-диоксане, 3,2 мл) (~в течение 3 минут). Спустя ~ 30 минут баню с ледяной водой убирали и перемешивание продолжали при комнатной температуре еще 4 часа. ВЭЖХ-МС показала завершение реакции. Летучие компоненты упаривали при пониженном

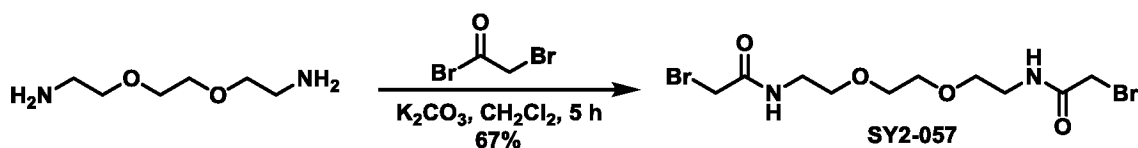
давлении, добавляли DCM (5 мл×2) и неочищенную смесь упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (124 мг, 84%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,56 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Гц, 1H), 5,12 (dd, $J = 12,7, 5,5$ Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,59 – 3,54 (m, 2H), 3,55 – 3,50 (m, 4H), 3,49 – 3,46 (m, 2H), 3,44 – 3,40 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Гц, 2H), 2,89 (ddd, $J = 16,8, 13,8, 5,4$ Гц, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+): m/z 485,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 463,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



(2S,4R)-1-(((2S)-2-(*tert*-Бутил)-15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азапентадеканойл)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (MA8-150): COMU (66,2 мг, 0,15 ммоль) был добавлен в MA8-135 (65 мг, 0,14 ммоль) в сухом DMF (1 мл) и DIPEA (76 мкл, 0,43 ммоль), в 10 мл флакон для микроволновой реакции в атмосфере аргона. После ~ 5 минут перемешивания при комнатной температуре (2S,4R)-1-(((S)-2-амино-3,3-диметилбутанойл)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метилтиазол-5-ил)) бензил)пирролидин-2-карбоксамид (Galdeano, C.; et al., Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities. *Journal of medicinal chemistry* 2014, 57, 8657-63) добавляли к реакционной смеси и перемешивание продолжали в течение 24 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и сырой продукт загружали непосредственно в колонку с SiO_2 , используя Biotage Isolera в качестве системы очистки. Продукт элюировали градиентом DCM-MeOH (от 0 до 15% MeOH). Полуочищенное вещество после хроматографии дополнительно растирали с использованием EtOAc-гексана с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (33 мг, 34%). Т.пл.: 288 °C (дек). ВЭЖХ: 99% [$t_R = 15,2$ мин, градиент MeOH-вода (с 0,1% TFA), 5-95% в течение 20 минут].

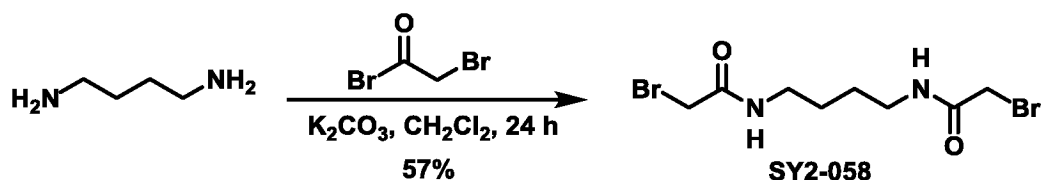
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 5H), 5,20 – 5,07 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 3H), 4,26 – 4,20 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,70 – 3,46 (m, 12H), 3,44 – 3,36 (m, 3H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,88 (ddd, $J = 16,7, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,65 – 2,53 (m, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 2H), 1,90 (ddd, $J = 13,0, 8,8, 4,5$ Гц, 1H), 1,82 (h, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,93 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$): m/z 897,3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 875,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 438,2 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$. МСВР (ИЭР $^+$): m/z рассчитано для $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 897,3463, найдено 897,3460.

Схема синтеза 19: Синтез линкеров



N,N' -((Этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(2-бромацетамид) (SY2-057): 2,2'- (этилендиокси)бис(этиламин) (0,2 г, 1,35 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (0,47 г, 3,4 ммоль) и бромацетилбромид (0,681 г, 3,4 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл $\times$ 3). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из EtOH при -20°C с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 67%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,89 (br s, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,60 (t, $J = 5$ Гц, 4H), 3,51 (q, $J = 5$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 165,69, 70,54, 69,58, 40,08, 29,36.

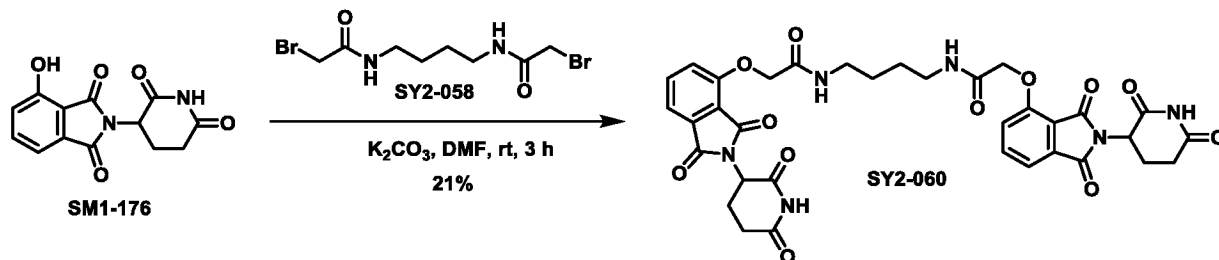
Схема синтеза 20: Синтез линкеров



N,N' -(Бутан-1,4-диил)бис(2-бромацетамид) (SY2-058): 1,4-диаминобутан (0,2 г, 2,27 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и добавляли водный раствор K_2CO_3 (0,78 г в 5 мл H_2O). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут, а затем добавляли бромацетилбромид (1,14 г, 5,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл $\times$ 3). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме с получением указанного в

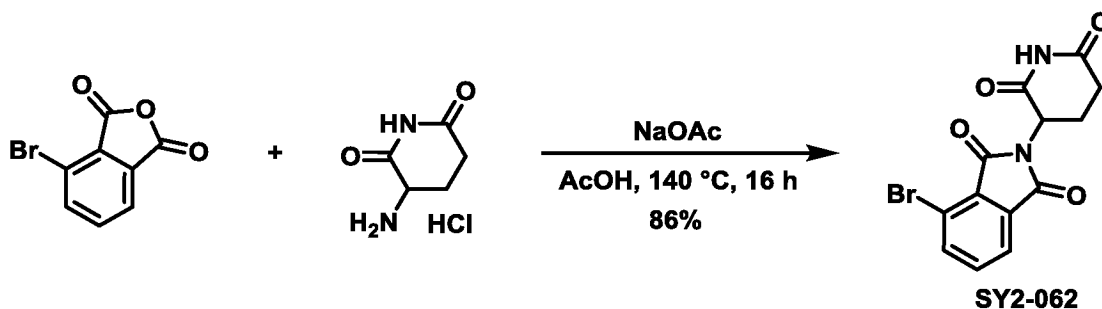
заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,43 г 57%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6,61 (br s, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,33 (q, $J = 3.5$ Hz, 4H), 1,60 (пент, $J = 3.5$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 165,67, 39,85, 29,41, 26,78.

Схема синтеза 21: Синтез линкеров



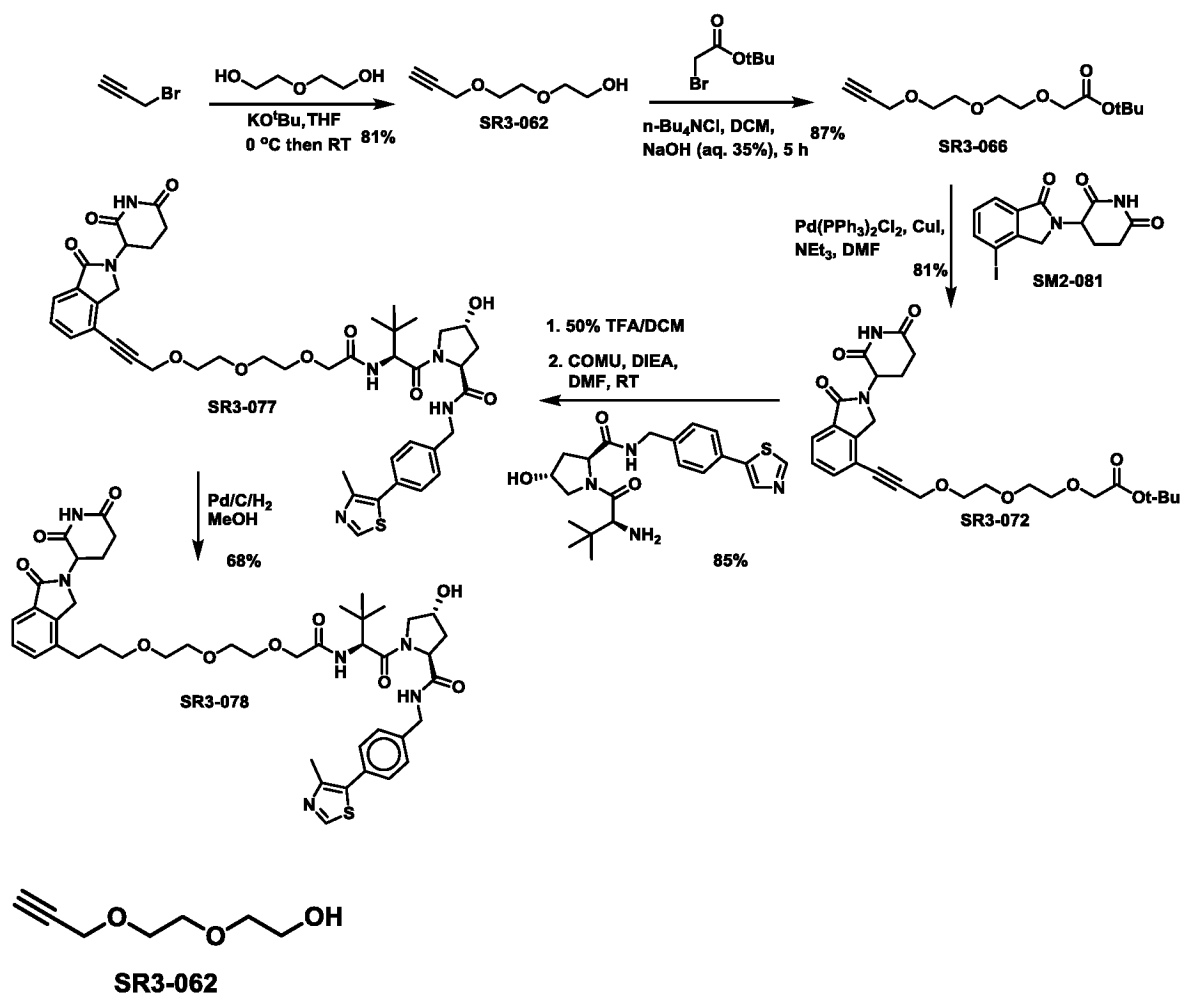
***N,N'*-(бутан-1,4-диил)бис(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамид) (SY2-060):** Фенол SM1-176 (0,087 г, 0,317 ммоль) растворяли в 5 мл ДМФ. K_2CO_3 (0,052 г, 0,376 ммоль) и SY2-058 (0,050 г, 0,152 ммоль) добавляли последовательно. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли с помощью испарителя BIOTAGE™ V-10. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на SiO_2 (0–10% градиентное разбавление, MeOH/ CH_2Cl_2) с получением желтого твердого вещества. Это соединение снова очищали препаративной ВЭЖХ [элюирование с градиентом 35–95, MeOH/ H_2O (с 0,1% муравьиной кислоты)] с получением аналитически чистого соединения в виде белого твердого вещества (23 мг, 21%). ВЭЖХ: 98,9% [$t_R = 4,87$ мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин, 254 нм]. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,12 (s, 2H), 7,98 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,39 (m, 2H), 5,12 (dd, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 2H), 4,77 (s, 4 H), 3,16 (пент, $J = 5,3$ Гц, 4H), 2,90 (ddd, $J = 16,8, 13,8, 5,4$ Гц, 4H), 2,66 – 2,52 (m, 4H), 2,04 (ddd, $J = 10,4, 5,4, 3,0$ Гц, 2H), 1,45 (пент, $J = 3,3$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 172,76, 169,86, 166,72, 166,69, 165,48, 155,06, 136,93, 133,02, 120,38, 116,79, 116,04, 67,63, 48,80, 38,01, 30,94, 26,40, 21,98. ВЭЖХ-МС (ИЭР+): m/z 739,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 717,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Схема синтеза 22:



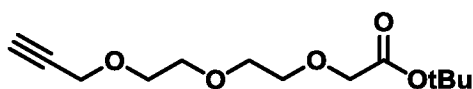
4-Бром-2- (2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (SY2-062): 3-Бромфталевый ангидрид (4,54 г, 0,02 моль), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (3,62 г, 0,021 моль) и NaOAc (1,96 г, 0,023 моль) добавляли в круглодонную колбу в уксусную кислоту (30 мл). Смесь нагревали при 140°C в течение 12 часов. Уксусную кислоту удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (0-10% градиентное разбавление, MeOH/CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (5,6 г, 87%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,4, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, 8,1, 7,4 Гц, 1H), 5,18 (dd, 12,9, 5,5 Гц, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 17,2, 14,0, 5,4 Гц, 1H), 2,68 – 2,48 (m, 4H), 2,08 (ddd, *J* = 9,8, 5,5, 2,7 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 173,21, 170,18, 166,07, 165,65, 139,66, 136,74, 134,15, 129,2, 123,31, 118,10, 49,63, 31,38, 22,29. ВЭЖХ-МС (ИЭР+): *m/z* 697,0 (2M+Na)⁺, 337,1 (M+H)⁺.

Схема синтеза 23:



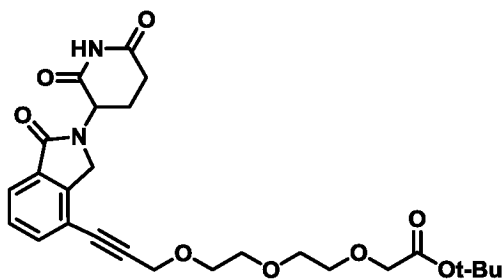
2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этан-1-ол (SR3-062) (Percec, V.; et al., Modular synthesis of amphiphilic Janus glycodendrimers and their self-assembly into

glycodendrimersomes and other complex architectures with bioactivity to biomedically relevant lectins. *Journal of the American Chemical Society* 2013, 135, 9055-77): Диэтиленгликоль (8,00 мл, 84,06 ммоль) добавляли к суспензии *трет*-бутоксиды калия (5,19 г, 46,23 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор пропаргилбромида (5,00 г, 46,03 ммоль) в сухом ТГФ (45 мл), затем смесь перемешивали в течение 18 часов и затем фильтровали через целит. Растворитель выпаривали из фильтрата с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией, используя EtOAc: гексан (30-100%) в качестве элюента, с получением **SR3-062** в виде бледно-желтого масла (4,90 г, 81%). ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,21 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,76–3,67 (m, 6H), 3,61 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,24–2,12 (m, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 79,58, 74,84, 72,62, 70,36, 69,28, 61,89, 58,6. МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₇H₁₃O₃ (M+H)⁺ 145,0859, найдено 145,0864, *m/z* рассчитано для C₇H₁₂O₃Na (M+Na)⁺ 167,0679, найдено 167,0684. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 145,2 [100%, (M+H)⁺], 167,2 [100%, (M+Na)⁺].

**SR3-066**

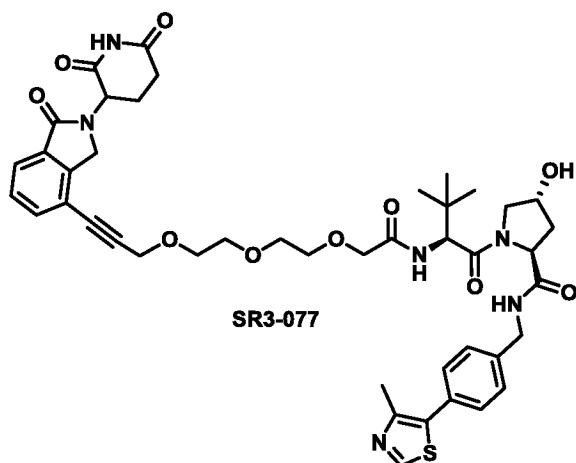
***трет*-Бутил 2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси) этокси)этокси)ацетат (SR3-066)** (Wurz, RP; et al., «Click Chemistry Platform» для быстрого синтеза биспецифических молекул для индукции деградации белков. *Journal of medicinal chemistry* 2018, 61, 453-461). Для получения этого соединения использовали метод, описанный Оберборшем (WO2009124746 A1). К раствору спирта SR3-062 (3,00 г, 20,81 ммоль) и *n*-Bu₄NCl (1,908 г, 6,867 ммоль) в DCM (102 мл) при 0°C добавляли NaOH (102 мл, 35% водный) и *трет*-бутилбромацетат (9,225 мл, 62,427 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и разбавляли DCM (25 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой (2 × 20 мл), рассолом (1 × 20 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали *in vacuo*. Очистка колоночной флэш-хроматографией с использованием EtOAc: гексан (5-50%) в качестве элюента дала SR3-066 (Wurz, R.P.; et al., «Click Chemistry Platform» для быстрого синтеза биспецифических молекул для индукции разложения белка. *Journal of medical chemistry* 2018, 61, 453-461) в виде бледно-желтого масла (4,724 г, 87%). ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,23 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,79–3,65 (m, 8H), 2,45 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 169,7, 81,5, 79,7, 74,5, 70,7, 70,6, 70,4, 69,1, 69,1, 58,4, 28,1. МСВР (ИЭР+): *m/z*

рассчитано для $C_{13}H_{23}O_5$ $(M+H)^+$ 259,1540, найдено 259,1547, m/z рассчитано для $C_{13}H_{22}O_5Na$ $(M+Na)^+$ 281,1359, найдено 281,1365. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 281,2 [100%, $(M+Na)^+$].



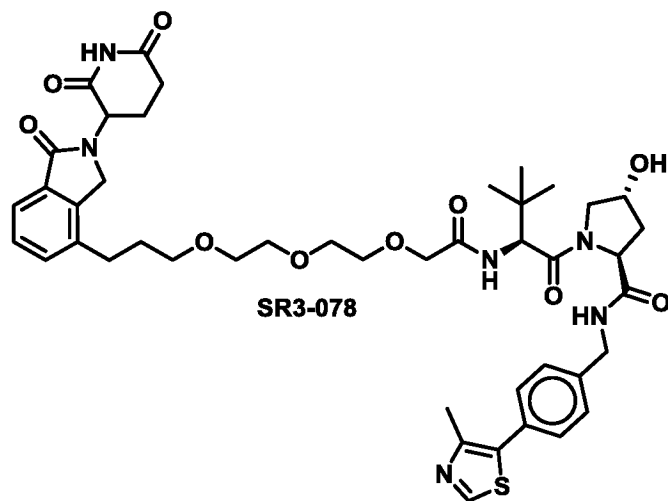
SR3-072

трет-Бутил 2-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил) проп-2-ин-1-ил)окси)этоксид)этоксид)ацетат (SR3-072): SM2-081 (0,050 г, 0,135 ммоль) и алкин SR3-066 (0,042 г, 0,162 ммоль) добавляли в раствор $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,009 г, 0,014 ммоль) и CuI (0,005 г, 0,027 ммоль) в DMF (1,75 мл) в атмосфере Ar. Смесь нагревали при 75 °C в течение 6,5 часов. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Слой целита промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат и промывочный этилацетат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией, используя MeOH: DCM (0-10%) в качестве элюента, с получением SR3-072 в виде не совсем белого твердого вещества (0,055 г, 81%). ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,00 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,68–3,64 (m, 2H), 3,61–3,46 (m, 6H), 2,91 (ddd, $J = 17,2, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,65–2,55 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,01 (ddd, $J = 9,5, 5,4, 2,7$ Гц, 1H), 1,41 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO) δ 172,8, 170,9, 169,3, 167,5, 143,9, 134,4, 132,1, 128,7, 123,5, 117,5, 91,3, 81,3, 80,6, 72,3, 69,8, 69,7, 69,5, 68,8, 68,1, 60,2, 58,1, 51,6, 46,9, 31,2, 27,7, 22,3. МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{26}H_{33}N_2O_8$ $(M+H)^+$ 501,2231, найдено 501,2240, m/z рассчитано для $C_{26}H_{32}N_2O_8Na$ $(M+Na)^+$ 523,2051, найдено 523,2069. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 523,2 [100%, $(M+Na)^+$]. ВЭЖХ–МС (ИЭР-): m/z 499,3 [40%, $M-H$].



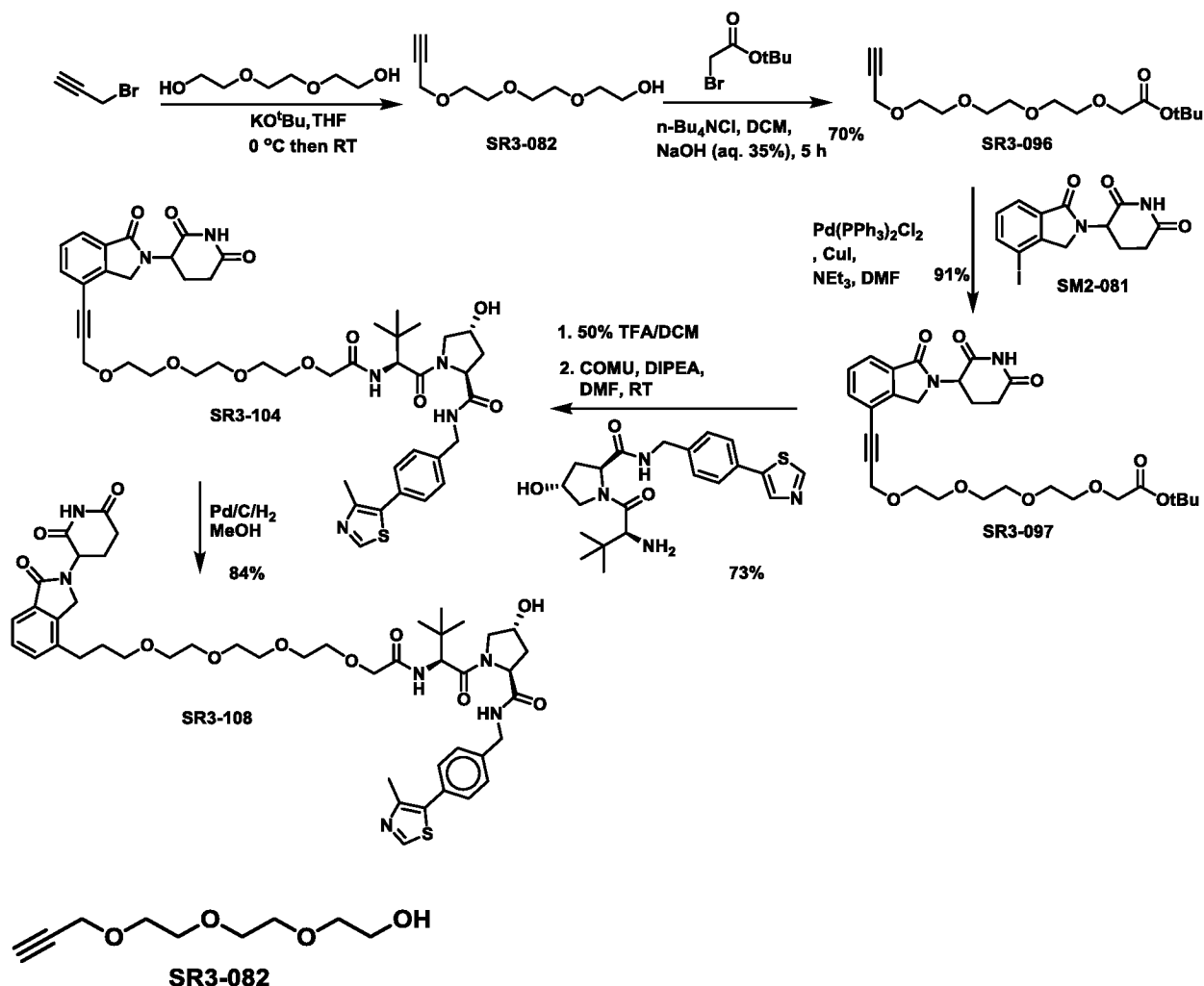
(2*S*,4*R*)-1-((2*S*)-2-(*трет*-Бутил)-15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азапентадек-14-иноил)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (SR3-077): *трет*-бутиловый эфир SR3-072 (0,050 г, 0,099 ммоль) растворяли в 50% TFA в DCM (2,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и дополнительно сушили в высоком вакууме с получением SR3-075 в виде белой пены. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 445,2 [50%, (M+H)⁺], 467,2 [90%, (M+Na)⁺]. ВЭЖХ–МС (ИЭР-): *m/z* 443,2 [10%, M-H⁻]. Без дополнительной очистки карбоновую кислоту SR3-075 растворяли в сухом ДМФ (1,5 мл) и (1-Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбоний гексафторфосфате (COMU) (0,047 г, 0,109 ммоль) и добавляли DIPEA (0,053 мл, 0,299 ммоль). После 3 мин перемешивания при комнатной температуре в атмосфере аргона лиганд VHL (Galdeano, C.; et al., Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities. *Journal of medicinal chemistry* 2014, 57, 8657-63) (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-(4-(тиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (0,051 г, 0,109 ммоль) добавляли к смеси, которую перемешивали еще 20 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя MeOH:DCM (0-15%) в качестве элюента, с получением SR3-077 в виде белой пены (0,073 г, 85%). ВЭЖХ: >99% [*t_R* = 6,1 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,46–7,35 (m, 4H), 5,15 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,52–4,39 (m, 5H), 4,41–4,30 (m, 2H), 4,25 (dd, *J* = 15,8, 5,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,72–3,56 (m, 11H), 2,91 (ddd, *J* = 18,1, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,66–2,55 (m, 1H), 2,48–2,39 (m, 4H), 2,09–1,96 (m, 2H), 1,90 (ddd, *J* = 13,0, 8,9, 4,5 Гц, 1H),

0,97–0,92 (m, 9H). МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{44}H_{53}N_6O_{10}S$ $(M+H)^+$ 857,3538, найдено 857,3536, m/z рассчитано для $C_{44}H_{52}N_6O_{10}SNa$ $(M+Na)^+$ 879,3358, найдено 879,3369. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 857,4 [60%, $(M+H)^+$], 879,0 [50%, $(M+Na)^+$].

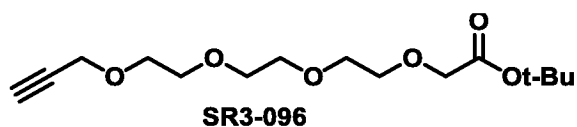


(2*S*,4*R*)-1-((2*S*)-2-(*трет*-Бутил)-15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азапентадеканоил)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (SR3-078): флакон на 20 мл продували Ag и загружали Pd/C (10%, 0,003 г). $MeOH$ (1 мл) добавляли во флакон и продували H_2 (баллон) в течение 3 минут. Затем к смеси добавляли алкин SR3-077 (0,025 г, 0,029 ммоль) в $MeOH$ (0,5 мл), которую перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч в атмосфере H_2 (баллон). Смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией с использованием $MeOH:DCM$ (0-10%) в качестве элюента давала SR3-078 в виде бледно-желтого масла (17 мг, 68%). ВЭЖХ: >98% [t_R = 7,5 мин, 60% $MeOH$, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,92 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 5,8, 2,8 Гц, 1H), 7,41–7,29 (m, 7H), 5,08 (m, 1H), 5,05 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,42–4,29 (m, 3H), 4,29–4,12 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,62–3,37 (m, 10H), 3,30 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,91–2,79 (m, 1H), 2,65–2,49 (m, 3H), 2,40–2,25 (m, 4H), 2,07–1,89 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,79–1,69 (m, 2H), 0,87 (s, 9H). МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{44}H_{57}N_6O_{10}S$ $(M+H)^+$ 861,3851, найдено 861,3840, m/z рассчитано для $C_{44}H_{56}N_6O_{10}SNa$ $(M+Na)^+$ 883,3671, найдено 883,3683. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 861,0 [70%, $(M+H)^+$], 883,1 [90%, $(M+Na)^+$]. ВЭЖХ–МС (ИЭР-): m/z 859,0 [20%, $M-H^-$].

Схема синтеза 24:

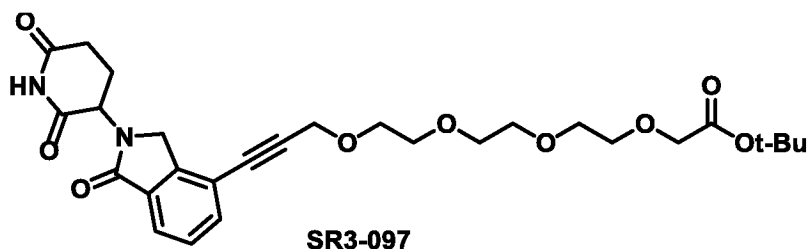


2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этан-1-ол (SR3-082). Спирт SR3-082 получали в виде бледно-желтого масла (2,49 г, 79%) с использованием триэтиленгликоля (4,49 мл, 33,62 ммоль), следуя тому же способу, который использовался для получения SR3-062. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,22 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,77–3,66 (m, 10H), 3,63 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,38 (bs, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 79,6, 74,6, 72,5, 70,6, 70,4, 70,3, 69,1, 61,7, 58,4. МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₉H₁₇O₄ (M+H)⁺ 189,1121, найдено 189,1126, *m/z* рассчитано для C₉H₁₆O₄Na (M+Na)⁺ 211,0941, найдено 211,0944. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 189,2 [60%, (M+H)⁺], 211,2 [70%, (M+Na)⁺].



трет-Бутил-3,6,9,12-тетраоксапентадек-14-иноат (SR3-096): трет-бутиловый эфир SR3-096 получали в виде бесцветного масла (0,606 г, 70%), следуя тому же методу, который использовался для получения SR3-066. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,21

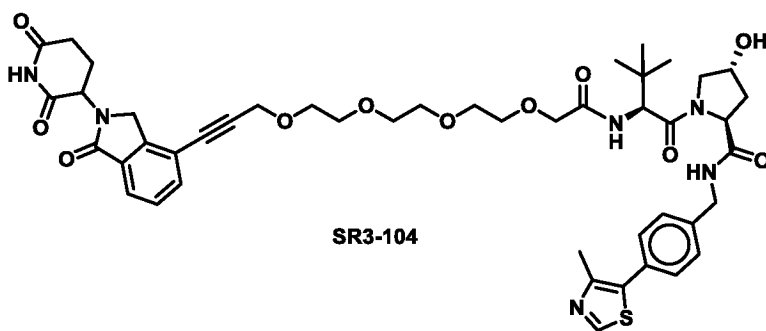
(m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,79–3,60 (m, 12H), 2,44 (t, $J = 2,5$ Гц, 1H), 1,48 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 169,8, 81,6, 79,8, 74,6, 70,8, 70,7, 70,5, 69,2, 69,2, 58,5, 28,2. МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 303,1802, найдено 303,1808, m/z рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 325,1622, найдено 325,1628. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 325,2 [100%, ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$].



трет-Бутил

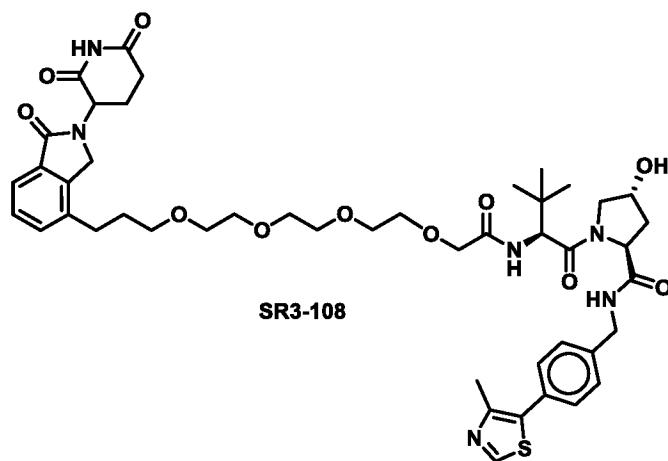
15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-

3,6,9,12-тетраоксапентадек-14-иноат (SR3-097): сложный эфир **SR3-097** получали в виде грязно-белого твердого вещества (0,134 г, 61%) с использованием триэтиленалкина **SR3-096** (0,123 г, 0,405 ммоль) и производного йод-леналидомида **SM2-081** (0,100 г, 0,270 ммоль), следуя методике, использованной для приготовления **SR3-072**. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,7$, 1,1 Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,7$, 1,0 Гц, 1H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J = 13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,50 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,62–3,44 (m, 11H), 2,92 (ddd, $J = 17,3$, 13,7, 5,5 Гц, 1H), 2,68–2,54 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO) δ 173,3, 171,4, 167,9, 144,4, 134,9, 132,6, 129,2, 123,9, 117,9, 91,8, 81,8, 81,1, 72,8, 70,3, 70,2, 70,1, 70,0, 69,2, 68,6, 60,7, 58,6, 52,1, 47,4, 31,7, 28,2, 22,8. МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 545,2494, найдено 545,2482, m/z рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 567,2313, найдено 567,2318. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 567,3 [100%, ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$]. ВЭЖХ–МС (ИЭР-): m/z 543,3 [100%, $\text{M}-\text{H}$].



(2S,4R)-1-((2S)-2-(трет-Бутил)-18-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азаоктадец-17-иноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (SR3-104): Алкин **SR3-**

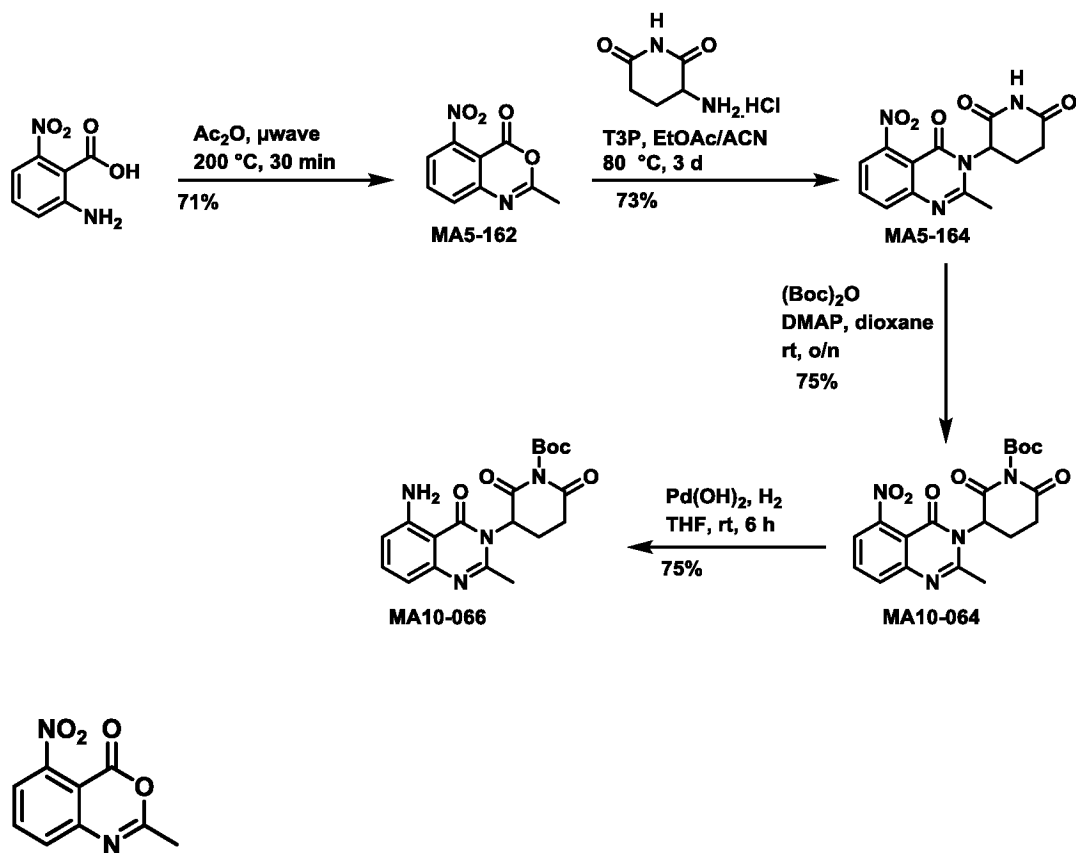
104 получали в виде белой пены (0,121 г, 73%), используя сложный *трет*-бутиловый эфир SR3-097 (0,100 г, 0,184 ммоль), следуя тому же двухстадийному методу, который использовался для получения алкина SR3-077. Аналитические данные для промежуточного SR3-102: ВЭЖХ–МС (ESI+): m/z 489,2 [40%, (M+H)⁺], 511,2 [100%, (M+Na)⁺]. ВЭЖХ–МС (ИЭР-): m/z 487,2 [20%, M-H⁻]. Аналитические данные для SR3-104: ВЭЖХ: >99% [t_R = 3,0 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47–7,34 (m, 4H), 5,20–5,11 (m, 2H), 4,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,53–4,40 (m, 4H), 4,40–4,30 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 15,8, 5,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,72–3,50 (m, 16H), 3,16 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,68–2,55 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09–1,96 (m, 2H), 1,96–1,85 (m, 1H), 0,94 (s, 9H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ 173,3, 172,2, 171,4, 169,6, 169,0, 167,9, 151,9, 148,2, 144,4, 139,9, 134,9, 132,5, 131,6, 130,1, 129,1, 127,9, 123,9, 117,9, 91,8, 81,7, 70,9, 70,3, 70,2, 70,1, 70,0, 69,3, 69,2, 66,8, 59,2, 58,5, 57,0, 56,1, 55,4, 54,1, 52,1, 47,4, 42,1, 38,4, 36,2, 31,7, 26,6, 22,8, 16,4. МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для C₄₆H₅₇N₆O₁₁S (M+H)⁺ 901,3801, найдено 901,3806, m/z рассчитано для C₄₆H₅₆N₆O₁₁SNa (M+Na)⁺ 923,3620, найдено 923,3618. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 901,4 [80%, (M+H)⁺], 923,4 [90%, (M+Na)⁺]. ВЭЖХ–МС (ИЭР-): m/z 899,3 [100%, M-H⁻].



(2*S*,4*R*)-1-((2*S*)-2-(*трет*-Бутил)-18-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азаоктадеканойл)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (SR3-108): имид SR3-108 получали в виде желтого твердого вещества (0,076 г, 85%) с использованием прекурсора алкина SR3-104 (0,090 г, 0,099 ммоль), следуя той же методике, что и SR3-078. ВЭЖХ: >97% [t_R = 3,2 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 7,51–

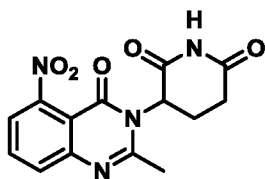
7,34 (m, 7H), 5,15 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,12 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,50–4,33 (m, 4H), 4,33–4,21 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,71–3,41 (m, 14H), 3,41–3,34 (m, 2H), 2,93 (ddd, $J = 18,0, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,71–2,58 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,42–2,34 (m, 1H), 2,14–1,95 (m, 2H), 1,95–1,87 (m, 1H), 1,87–1,74 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{46}H_{61}N_6O_{11}S$ $(M+H)^+$ 905,4114, найдено 905,4116, m/z рассчитано для $C_{46}H_{60}N_6O_{11}SNa$ $(M+Na)^+$ 927,3933, найдено 927,3923. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 905,4 [40%, $(M+H)^+$], 927,4 [100%, $(M+Na)^+$]. ВЭЖХ–МС (ИЭР-): m/z 903,4 [100%, $M-H$].

Схема синтеза 25:



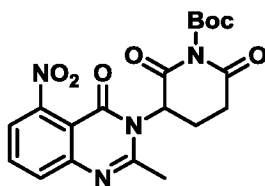
2-Метил-5-нитро-4H-бензо[d][1,3]оксазин-4-он (MA5-162): во флаконе для микроволновой реакции (10 мл) 2-амино-6-нитробензойная кислота (500 мг, 2,75 ммоль) и уксусный ангидрид (5 мл) нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 200 °C в течение 30 минут. После охлаждения избыток уксусного ангидрида выпаривали с получением темно-коричневого твердого вещества (~ 550 мг), которое растворяли в EtOAc (~ 5 мл). После добавления гексана (~ 10 мл) и обработки ультразвуком выпало светло-коричневое твердое вещество. Суспензию выдерживали при 4 °C в течение 1 ч и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали гексаном (~ 20 мл) и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета (402 мг, 71%). ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,06 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,93

(dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H). ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 229,1 (M+Na)⁺.



3- (2-Метил-5-нитро-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-дион (MA5-164):

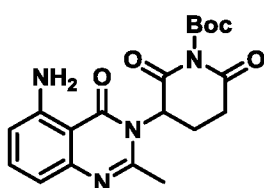
оксазинон **MA5-162** (4,30 г, 20,86 ммоль) и 3- гидрохлорид аминопиперидин-2,6-дион (3,78 г, 22,94 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (23 мл) во флаконе под давлением с последующим добавлением 50% раствора ангидрида пропанфосфоновой кислоты (раствор ТЗР) в EtOAc (26,55 г) под аргоном. Флакон герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 3 дней. После завершения реакции (по данным ТСХ) температуру снижали до 55°C и осторожно добавляли воду (30 мл) (наблюдали образование пузырьков). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут. Осадок отфильтровывали и промывали смесью ACN:вода (1:1, 30 мл × 2). Осадок сушили в течение ночи в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета (4,83 г, 73%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,06 (s, 1H), 7,98 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 5,34 (dd, $J = 12,0, 5,5$ Гц, 1H), 2,82 (ddd, $J = 17,8, 13,2, 3,3$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,63–2,53 (m, 2H), 2,24–2,12 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 317,2 (M+H)⁺.



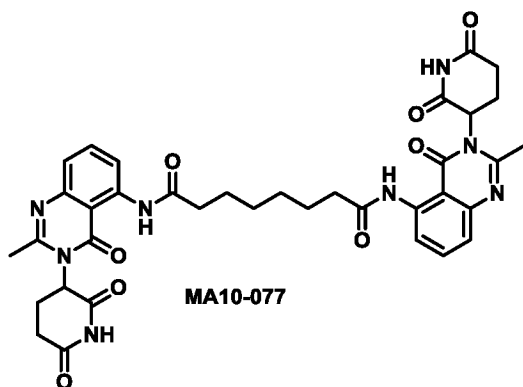
трет-Бутил 3- (2-метил-5-нитро-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-

диоксопиперидин-1-карбоксилат (MA10-064): глутаримид **MA5-164** (2,0 г, 6,32 ммоль) суспендировали в безводном диоксане (25 мл) и добавляли (Boc)₂O (2,76 г, 12,65 ммоль) и DMAP (92,1 мг, 0,76 ммоль) в атмосфере аргона. После 20 ч перемешивания при комнатной температуре ВЭЖХ-МС показала ~ 30% непрореагировавшего исходного материала. Добавляли дополнительно (Boc)₂O (1,38 г, 6,32 ммоль) и DMAP (92,1 г, 0,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов (теперь ТСХ показала только следы непрореагировавшего исходного материала). Неочищенную реакционную

смесь распределяли между EtOAc (150 мл × 2) и водой (~100 мл). Органический слой промывали рассолом (~50 мл) и упаривали. Полученное неочищенное твердое вещество растирали с использованием EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке продукта (1,92 г, 73%) (чистота 90% по данным ВЭЖХ-МС), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,92 (dd, $J = 8,3, 7,7$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Гц, 1H), 5,53 (dd, $J = 11,9, 5,6$ Гц, 1H), 2,94 (ddd, $J = 17,2, 14,0, 5,7$ Гц, 1H), 2,77–2,68 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,58–2,44 (m, 1H), 2,16 (dtd, $J = 12,8, 5,6, 2,4$ Гц, 1H), 1,41 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+): m/z 417,2 (M+H) $^+$, 833,3 (2M+H) $^+$.

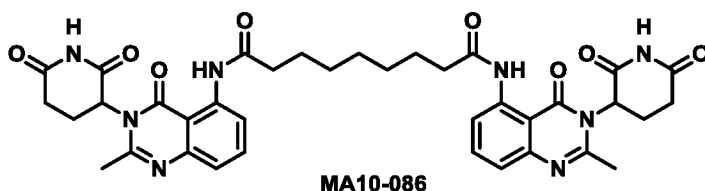


трет-Бутил-3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (MA10-066): нитроарен **MA10-064** (1,45 г, 3,48 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (20 мл) и перемешивали в атмосфере водорода (с использованием стандартного баллона для гидрирования) в присутствии Pd(OH) $_2$ (20% на угле, 244,5 мг, 0,35 ммоль) в течение 4 часов. Выпаривание растворителя и растирание из смеси EtOAc/гексан давали чистый продукт **MA10-066** в виде бежевого твердого вещества (1,01 г, 75%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,99 (dd, $J = 8,3, 7,6$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 2H), 7,83 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 2H), 5,60 (dd, $J = 11,9, 5,6$ Гц, 1H), 3,01 (ddd, $J = 17,2, 14,0, 5,7$ Гц, 1H), 2,79 (ddd, $J = 17,1, 4,5, 2,4$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65–2,53 (m, 1H), 2,27–2,18 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+): m/z 387,2 (M+H) $^+$.



N1,N8-бис(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-

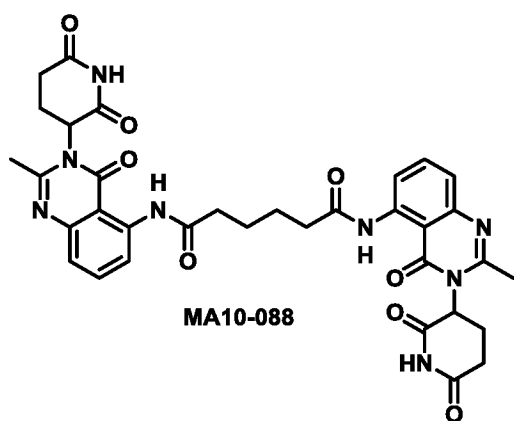
дигидрохиназолин-5-ил)октандиамида (MA10-077): в высушенном в духовке реакционном сосуде анилин **MA10-066** растворяли в сухом DCM (0,4 мл) и добавляли DIPEA (0,165 мл, 4,0 эквив.) при комнатной температуре. После 10 минут перемешивания при комнатной температуре добавляли субероилхлорид (0,25 М исходный раствор в DCM, 0,948 мкл, 2,20 эквивалента) (по каплям, ~ 50 минут) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Анализ ВЭЖХ-МС и ТСХ показал оставшиеся следы исходного материала. Выпаривание летучих компонентов и колоночную хроматографию на SiO₂ (градиент DCM-MeOH в качестве элюента) приводили к смешанным фракциям продуктов моно-дебок и бис-дебок. Все фракции объединяли и после упаривания обрабатывали смесью TFA:DCM (6 мл) в соотношении 1:1 в течение 2 часов. После завершения снятия защиты с Вос-группы (как показывает ТСХ) летучие компоненты выпаривали, а неочищенный продукт непосредственно подвергали колоночной хроматографии на SiO₂, элюируя смесью DCM/MeOH/TEA, хотя разделения не наблюдалось. Таким образом, неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ, элюируя MeOH-H₂O, 0,1% TFA, с получением указанного в заголовке соединения **MA10-077** в виде светло-желтого твердого вещества (51 мг, 30%). Примечание. В то время как ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР показали один продукт, ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ показали смесь диастереомеров. Метод ВЭЖХ 1: 96% [*t_R* = 16,3 мин, градиент 5-95% MeOH и воды (с 0,1% TFA), 20 мин], Метод ВЭЖХ 2: 99% [*t_{RI}* = 7,9 мин, *t_{R2}* = 8,8 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,72 (s, 2H), 11,07 (s, 2H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Гц, 2H), 7,75 (td, *J* = 8,2, 2,8 Гц, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,9, 3,0 Гц, 2H), 5,31 (dd, *J* = 11,7, 5,7 Гц, 2H), 2,85 (ddd, *J* = 16,4, 13,5, 5,6 Гц, 2H), 2,76–2,58 (m, 8H), 2,46–2,35 (m, 4H), 2,19 (ddd, *J* = 11,4, 6,5, 4,1 Гц, 2H), 1,70–1,47 (m, 5H), 1,40–1,23 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+): *m/z* 711,3 [(M+H)⁺], 356,2 [(M+2H)²⁺]. МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₆H₃₉N₈O₈ (M+H)⁺ 711,2885, найдено 711,2875.



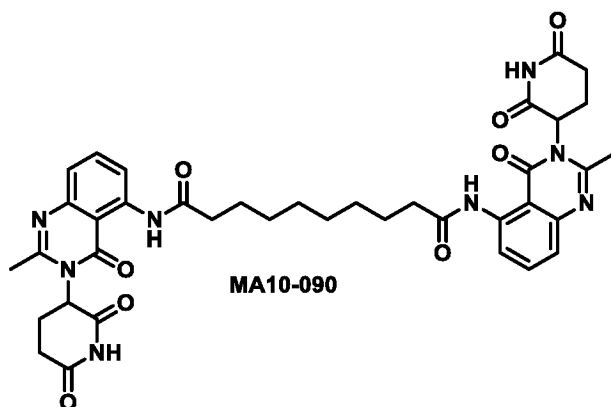
N1,N9-бис(3-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-

дигидрохиназолин-5-ил)нонандиамида (MA10-086): Это соединение получали реакцией азелаоилхлорида (0,25М в DCM, 0,942 мл) и **MA10-066** (200 мг, 2,2 эквив.) с использованием той же процедуры, что и для синтеза **MA10-077**. Полученный неочищенный Вос-защищенный промежуточный продукт непосредственно подвергали

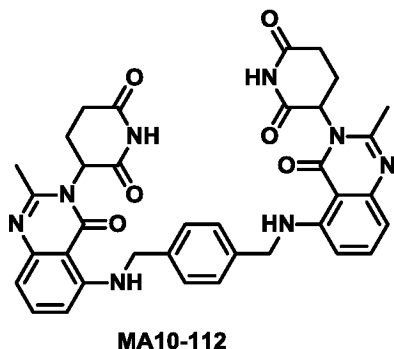
снятию защиты (перемешивали с 8 мл смеси TFA:DCM 1:1 при комнатной температуре в течение 3 часов). После выпаривания летучих неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, элюируя градиентом DCM-MeOH. Указанное в заголовке соединение MA10-086 получали в виде твердого вещества бежевого цвета (31 мг, 18%). ВЭЖХ: 97% [*t_R* = 16,9 мин, градиент 5-95% MeOH и воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,74 (s, 2H), 11,07 (s, 2H), 8,56 (ddd, *J* = 8,3, 2,4, 1,1 Гц, 2H), 7,76 (td, *J* = 8,1, 2,1 Гц, 3H), 7,27 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,1 Гц, 2H), 5,32 (dd, *J* = 11,7, 5,7 Гц, 2H), 2,92–2,81 (m, 2H), 2,74–2,61 (m, 9H), 2,45–2,33 (m, 4H), 2,23–2,15 (m, 2H), 1,69–1,51 (m, 5H), 1,35–1,22 (m, 6H). ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 725,3 [(M+Na)⁺], 747,3 [(M+H)⁺], 363,2 [(M+2H)²⁺]. МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₇H₄₀N₈O₈Na (M+Na)⁺ 747,2861, найдено 747,2850.



N1,N6-бис(3-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)адипамид (MA10-088): его получали реакцией адипоилхлорида (0,25M в DCM, 0,940 мл) и MA10-066 (200 мг, 2,2 эквив.) с использованием той же процедуры, что и для синтеза MA10-077. Неочищенный Вос-защищенный промежуточный продукт непосредственно подвергали снятию защиты (перемешивали с 10 мл смеси TFA:DCM 1:1 при комнатной температуре в течение 3 часов). После выпаривания летучих веществ неочищенный продукт очищали с использованием предварительной очистки, элюируя MeOH-H₂O, 0,1% TFA, с получением указанного в заголовке соединения MA10-088 в виде твердого вещества бежевого цвета (51 мг, 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,72 (d, *J* = 2,3 Гц, 2H), 11,07 (s, 2H), 8,55 (q, *J* = 6,7 Гц, 2H), 7,74 (q, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,32–7,20 (m, 2H), 5,32 (dd, *J* = 11,7, 5,6 Гц, 2H), 2,92–2,82 (m, 2H), 2,76–2,58 (m, 9H), 2,47–2,42 (m, 3H), 2,26–2,13 (m, 3H), 1,73–1,49 (m, 5H). Примечание: диастереомеры показывают дублеты/дублированные пики. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 683,3 [(M+H)⁺], 342,3 [(M+2H)²⁺]. МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₄H₃₄N₈O₈Na (M+Na)⁺ 705,2392, найдено 705,2390.



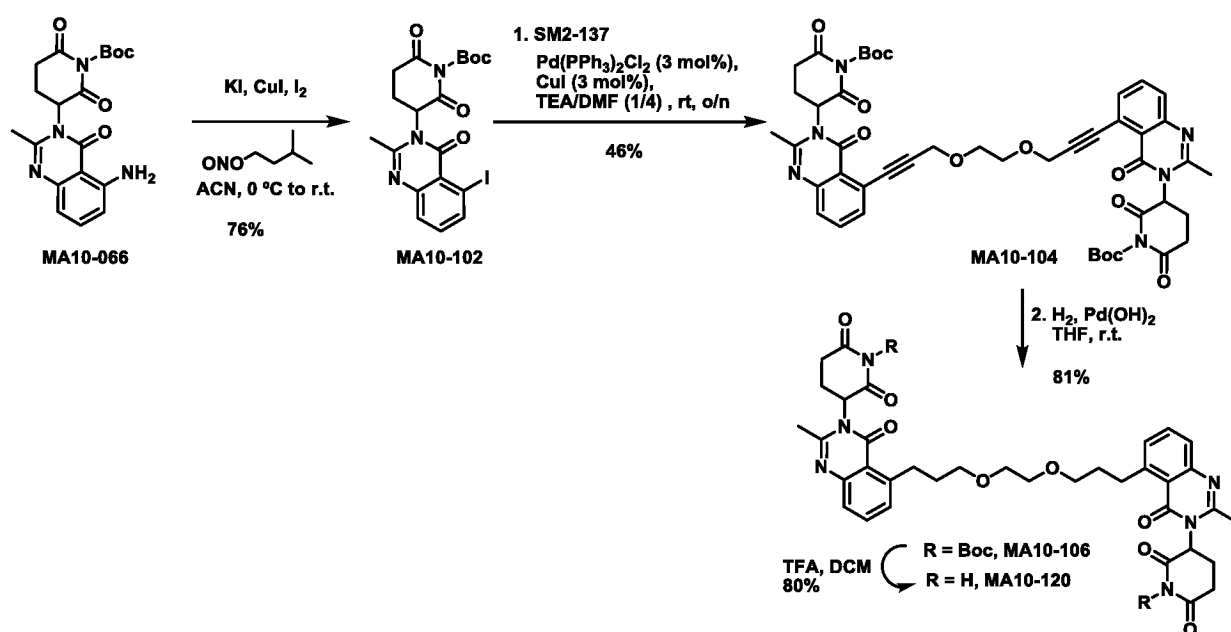
***N*1,*N*10-бис(3-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)декандиамид (MA10-090):** это соединение получали реакцией себацилхлорида (0,25М в DCM, 0,937 мл) и MA10-066 (200 мг, 2,2 эквив.) с использованием той же процедуры, что и для синтеза MA10-077. Неочищенный Вос-защищенный промежуточный продукт непосредственно подвергали снятию защиты (т.е. перемешивали с 10 мл смеси TFA:DCM 1:1 при комнатной температуре в течение 3 часов). После выпаривания летучих неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, элюируя градиентом DCM-МеОН. Указанное в заголовке соединение MA10-090 получали в виде не совсем белого твердого вещества (43 мг, 25%). ВЭЖХ: 95% [*t_R* = 17,5 мин, градиент 5-95% МеОН и воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,76 (s, 2H), 11,03 (s, 1H), 8,65–8,49 (m, 2H), 7,75 (td, *J* = 8,2, 1,6 Гц, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,85–2,78 (m, 2H), 2,75–2,66 (m, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,61–2,57 (m, 2H), 2,41–2,34 (m, 4H), 2,23–2,11 (m, 2H), 1,67–1,55 (m, 4H), 1,33–1,23 (m, 9H). ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 739,4 [(M+H)⁺], 370,2 [(M+2H)²⁺]. МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₈H₄₂N₈O₈Na (M+Na)⁺ 761,3018, найдено 761,3013.



3,3'-(((1,4-Фениленбис(метилен))бис(азандиил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (MA10-112): К 1,4-бис(бромметил)бензолу (20 мг, 1 эквив.) и MA10-066 (64,4 мг, 2,2 эквив.) в сухом ацетонитриле (0,6 мл) добавляли

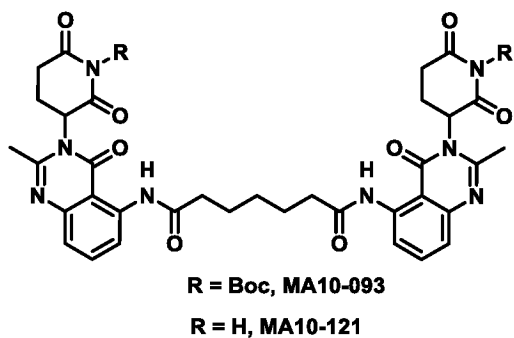
йодид калия (5 мг, 0,4 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80 °С в течение 2 часов с последующим нагреванием при 100 °С в течение 1 дополнительного часа. После того, как не удалось очистить желаемый продукт с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюент: MeOH, вода, 0,1% муравьиная кислота). Указанное в заголовке соединение МА10-112 получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета (14 мг, 27%). ВЭЖХ: 96% [*t_R* = 17,3 мин, градиент 5-95% MeOH и воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,97 (s, 2H), 8,75 (dt, *J* = 6,7, 3,2 Гц, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,31 (brs, 4H), 6,65 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,45 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 5,18 (dd, *J* = 11,5, 5,8 Гц, 2H), 4,41 (d, *J* = 5,8 Гц, 4H), 2,82 (ddd, *J* = 16,2, 13,4, 5,4 Гц, 2H), 2,70–2,57 (m, 4H), 2,56 (s, 6H), 2,20–2,11 (m, 2H). ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 675,3 [(M+H)⁺], 338,2 [(M+2H)²⁺]. МСВР (ESI+): *m/z* рассчитанное для C₃₆H₃₅N₈O₆ (M+H)⁺ 675,2674, найдено 675,2658.

Схема синтеза 26:



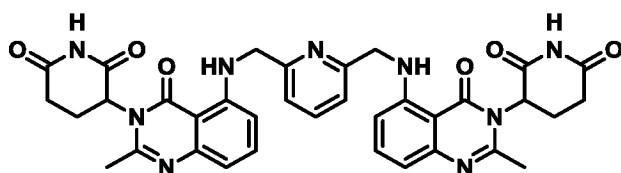
3,3'-(((Этан-1,2-диилбис(окси))бис (пропан-3,1-диил))бис (2-метил-4-оксохиназолин-5,3 (4H) -диил))бис (пиперидин-2,6-дион) (МА10-120): йодоарен МА10-102 был синтезирован из МА10-066 (Схема 25). Вос-защищенный глутаримид МА10-066 (0,129 ммоль, 50,00 мг) растворяли в ацетонитриле (1,5 мл) и йодиде калия (26,00 мг, 0,155 ммоль), йодиде меди(I) (29,6 мг, 0,155 ммоль) и йоде (39,4 мг, 0,155 ммоль) добавляли при 0 °С. Затем в течение 20 мин по каплям добавляли изоамилнитрит при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0 °С, а затем нагревают до

комнатной температуры. Реакция завершалась примерно через 2 часа (по данным ТСХ). К смеси добавляли насыщенный NH_4Cl (10 мл), затем смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Полученное твердое вещество растирали с DCM с получением MA10-102 (49 мг, 76%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MA10-102 ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 498 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. Бис-алкин MA10-104 синтезировали посредством Pd-опосредованного связывания MA10-102 и SM2-137 с применением процедуры, использованной для получения предшественника SM2-143. Бис-алкин MA10-104 (48 мг, 46%) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 877 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. Гидрирование бис-алкина MA10-104 с использованием гидроксида палладия (20% на угле) под баллоном водорода при комнатной температуре предоставили бис-Вос-производное MA10-106 в виде не совсем белого твердого вещества (36 мг, 81%). MA10-106 ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 885 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. Бис-Вос-производное MA10-106 растворяли в сухом DCM (1 мл) и к раствору добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ВЭЖХ–МС подтвердила полное потребление исходного материала. Растворитель и TFA упаривали. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюент: MeOH, вода, 0,1% муравьиная кислота) с получением указанного в заголовке соединения MA10-120 в виде не совсем белого твердого вещества (21 мг, 80%). ВЭЖХ: 98% [t_R = 16,5 мин, градиент 5-95% MeOH и воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,01 (s, 2H), 7,66 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 5,21 (dd, J = 11,6, 5,7 Гц, 2H), 3,51–3,46 (m, 5H), 3,42–3,33 (m, 5H), 3,21–3,12 (m, 4H), 2,89–2,79 (m, 2H), 2,68–2,63 (m, 1H), 2,62 (s, 6H), 2,57–2,52 (m, 1H), 2,18–2,11 (m, 2H), 1,78–1,67 (m, 4H). ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 685,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 343,2 $[(\text{M}+2\text{H})^{2+}]$. МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_8$ $(\text{M}+\text{Na})^+$ 707,2800, найдено 707,2785.



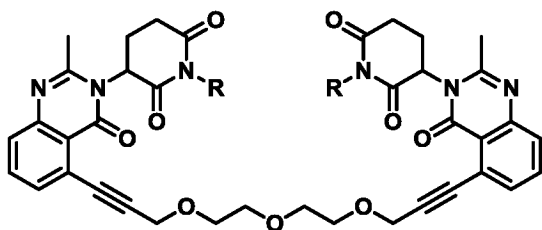
N1,N7-бис(3-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)гептандиамида (MA10-121): бис-(Вос-глутаримид) MA10-093

получали из МА10-066 и пимелоилхлорида аналогично процедуре, описанной для МА10-90. Указанное в заголовке соединение МА10-121 получали снятием защиты с промежуточного соединения МА10-093 (36 мг, 1 эквив.) с использованием TFA:DCM (1:1, 2 мл) по методике, аналогичной описанной для МА10-120. Неочищенный продукт растирали с использованием EtOAc и гексана с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (15 мг, 31%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,73 (brs, 2H), 11,06 (s, 2H), 8,54 (dd, $J = 8,3, 4,4$ Гц, 2H), 7,75 (td, $J = 8,2, 3,0$ Гц, 2H), 7,27 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Гц, 2H), 5,31 (dd, $J = 11,7, 5,7$ Гц, 2H), 2,84 (ddd, $J = 16,4, 13,7, 5,6$ Гц, 2H), 2,74–2,67 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,62–2,54 (m, 2H), 2,41 (dd, $J = 8,1, 6,3$ Гц, 4H), 2,18 (ddt, $J = 11,8, 5,9, 3,3$ Гц, 2H), 1,64 (p, $J = 7,4$ Гц, 4H), 1,38 (q, $J = 7,7, 5,3$ Гц, 2H). ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 697,3 [(M+H) $^+$]. МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_8\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$ 719,2548, найдено 719,2539.



МА10-126

3,3'-(((Пиридин-2,6-диилбис(метилен)))бис(азандиил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (МА10-126): его получали реакцией 2,6-бис(бромметил)пиридина (30 мг, 1 эквив.) и МА10-066 (96,3 мг, 2,2 эквив.) с использованием описанной процедуры для синтеза МА10-112. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюент: MeOH, вода 0,1% муравьиная кислота). Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (3,9 мг, 5%). ВЭЖХ: 93% [$t_R = 15,3$ мин, градиент 5-95% MeOH и воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 676,3 [(M+H) $^+$], 338,8 [(M+2H) $^{2+}$].



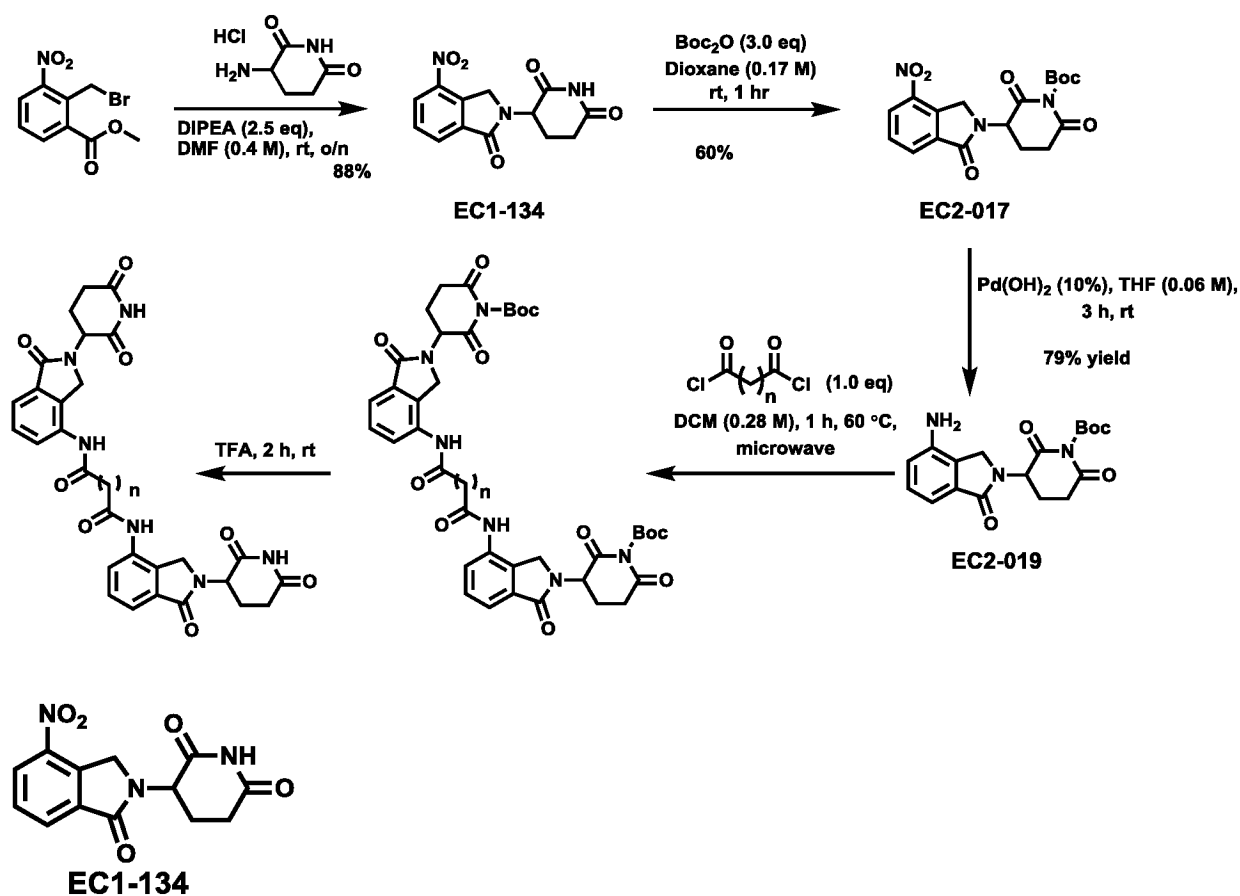
R = Boc, МА10-132

R = H, МА10-153

3,3'-((((Оксибис (этан-2,1-диил)))бис(окси))бис(проп-1-ин-3,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (МА10-153): димер МА10-132

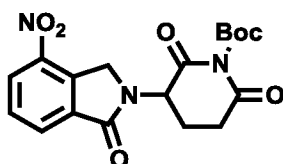
получали с использованием МА10-102 и SM2-137, аналогично процедуре, описанной для прекурсора SM2-143. МА10-132 ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 921,4 $[(M+H)^+]$. Димер МА10-153 синтезировали путем снятия защиты с Вос-промежуточного соединения МА10-132 (10,33 мг, 0,11 ммоль) с использованием TFA:DCM (1:1, 2 мл) по аналогичной методике, описанной для МА10-120. Неочищенную смесь растирали с DCM и гексаном с получением указанного в заголовке соединения МА10-153 в виде светло-желтого твердого вещества (6,2 мг, 77%). ВЭЖХ: 98% [t_R = 14,5 мин, градиент 5-95% MeOH и воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 11,02 (s, 2H), 7,73 (td, J = 7,9, 2,0 Гц, 2H), 7,59–7,54 (m, 4H), 5,23 (dd, J = 11,5, 5,6 Гц, 2H), 4,44 (s, 4H), 3,59 (t, J = 4,7 Гц, 8H), 2,89–2,78 (m, 2H), 2,69–2,56 (m, 10H), 2,20–2,10 (m, 2H). ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 721,4 $[(M+H)^+]$, 361,3 $[(M+2H)^{2+}]$. МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{38}H_{36}N_6O_9NH_4$ ($M+NH_4$) $^+$ 738,2882, найдено 738,2868.

Схема синтеза 27:



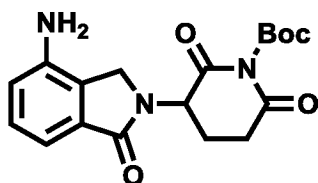
3- (4-Нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (EC1-134): метил 2-(бромметил)-3-нитробензоат (4,0 г, 14,6 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-

аминопиперидин-2,6-диона.HCl (3,4 г, 20,4 ммоль, 1,4 экв.) и DIPEA (6,4 мл, 2,5 экв.) в сухом DMF (37 мл), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при 50°C в течение ночи. Образовавшуюся пурпурную суспензию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растирали с MeOH (*ca.* 20 мл), фильтровали и дополнительно промывали MeOH (3 × 10 мл) с получением 3-(4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона (EC1-134) в виде серого твердого вещества (3,7 г, 88%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Гц, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,19 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,92 (d, *J* = 19,2 Гц, 1H), 4,81 (d, *J* = 19,2 Гц, 1H), 2,98–2,86 (m, 1H), 2,67–2,53 (m, 2H), 2,07–1,99 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР-): *m/z* 288,2 [100%, (M-H)⁺], 576,1 [20%, (2M-2H)²⁺]. (Смотри WO2013/126394.).



EC2-017

Трет-бутил-3-(4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-017): глутаримид 3-(4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион EC1-134 (2,0 г, 6,9 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в сухом диоксане (20 мл), затем добавляли DMAP (168 мг, 0,2 экв.) и смесь перемешивали под Аргоном 2-3 минуты. По каплям добавляли раствор Boc₂O (4,5 г, 20,7 ммоль, 3,0 экв.) в сухом диоксане (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл), и две фазы разделяли. Органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc: гексан, 1% Et₃N) с получением *трет*-бутил-3-(4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-017) (1,5 г, 56%) в виде оранжевой пены. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,27 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,20 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,73 (d, *J* = 19,2 Гц, 1H), 4,62 (d, *J* = 19,2 Гц, 1H), 2,96–2,87 (m, 1H), 2,63–2,54 (m, 1H), 2,50–2,37 (m, 1H), 1,92–1,82 (m, 1H), 1,27 (s, 9H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 290,1 [60%, (M-Boc+H)⁺], 412,2 [60%, (M+Na)⁺], 801,3 [100%, (2M+Na)⁺].

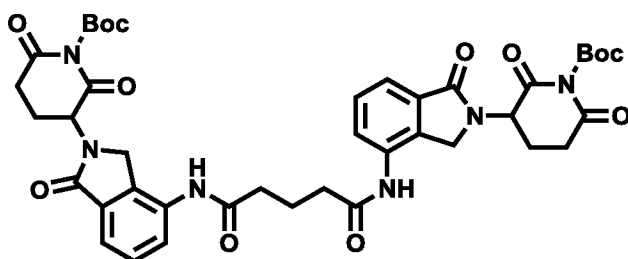
**EC2-019**

Трет-бутил-3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-019): суспензию $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10% на углеводе, 253 мг 0,1 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) дегазировали в течение 15 минут, систему вакуумировали и снова заполняли H_2 (3 раза), а затем выдерживали в атмосфере H_2 в течение 5 минут. Дегазированный раствор *трет*-бутил 3-(4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-017) (1,4 г, 3,60 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (50 мл) медленно добавляли к суспензии и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 3 часов. Суспензию фильтровали через Celite® (ca. 2 дюйма) и промывали ТГФ (ca. 50 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc: гексан, 1% Et_3N) с получением *трет*-бутил 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат EC2-019 (1,1 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,20 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,35 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 3,20–3,09 (m, 1H), 2,86–2,77 (m, 1H), 2,44–2,32 (m, 1H), 2,15–2,06 (m, 1H), 1,49 (s, 9H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 260,2 [100%, (M-Boc+H) $^+$], 719,3 [80%, (2M+H) $^+$], 741,3 [20%, (2M+Na) $^+$].

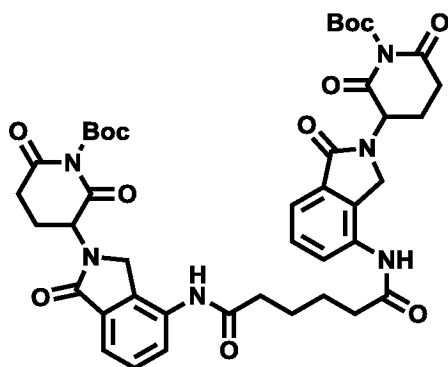
Общая процедура А:

Трет-бутил-3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат EC2-019 (150 мг, 0,42 ммоль, 2,1 экв.) суспендировали в сухом CH_2Cl_2 (1,5 мл), добавляли *бис*-ацилхлорид (0,2 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (70 мкл, 0,42 ммоль, 2,1 экв.), и суспензию нагревали в микроволновом реакторе при 60 °C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc: гексан, 1% Et_3N) с получением соответствующего Boc-защищенного димера.

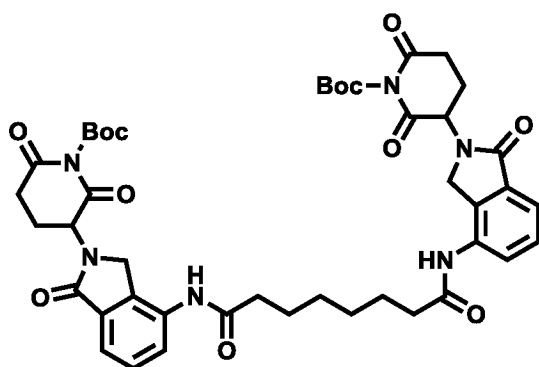
Ди-трет-бутил-3,3'-((гептандионилбис(азандирил)бис(1-оксоизоиндолин-4,2-дирил)бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (ЕС1-139): Это было получено в виде белого твердого вещества (101 мг, 60%) из пимелоилхлорида (39 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в соответствии с общей методикой А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,54–7,44 (m, 4H), 5,39 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Гц, 2H), 4,42 (dd, *J* = 17,4, 4,6 Гц, 2H), 4,36 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 3,17–3,08 (m, 2H), 2,83–2,75 (m, 2H), 2,49–2,34 (m, 6H), 2,13–2,02 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,44–1,35 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 643,3 [75%, (M-2Вос+H)⁺], 865,3 [100%, (M+Na)⁺].



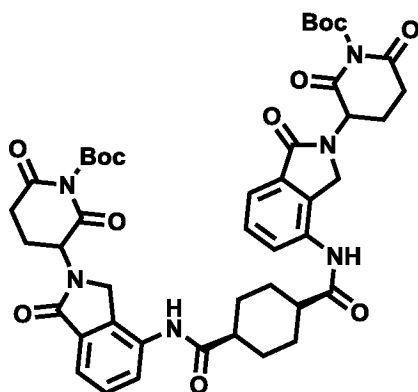
Ди-трет-бутил-3,3'-((глютароилбис(азандирил)бис(1-оксоизоиндолин-4,2-дирил)бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (ЕС1-143): Это было получено в виде белого твердого вещества (113 мг, 69%) из глютарилхлорида (26 мкл, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в соответствии с общей методикой А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (s, 2H), 8,00–7,88 (m, 2H), 7,60–7,52 (m, 4H), 5,44 (ddd, *J* = 13,5, 5,4, 1,4 Гц, 2H), 4,48 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 4,42 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 3,16–3,21 (m, 2H), 2,82–2,86 (m, 2H), 2,54–2,42 (m, 4H), 2,18–2,08 (m, 2H), 2,08–1,97 (m, 2H), 1,54 (s, 18H), 1,36–1,26 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 615,3 [85%, (M-2Вос+H)⁺], 837,4 [100%, (M+Na)⁺].

**EC1-142**

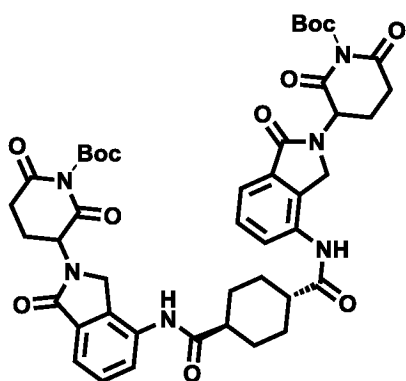
Ди-трет-бутил 3,3'-((адилоилбис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-142): Его получали в виде белого твердого вещества (92 мг, 56%) из адилоилхлорида (29 мкл, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), Следуя общей методике А. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (s, 2H), 7,91 (dd, J = 7,4, 1,5 Гц, 2H), 7,61–7,52 (m, 4H), 5,45 (dd, J = 13,4, 5,1 Гц, 2H), 4,49 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 4,42 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 3,26–3,13 (m, 2H), 2,89–2,78 (m, 2H), 2,54–2,40 (m, 5H), 2,17–2,10 (m, 1H), 1,78–1,71 (m, 3H), 1,54 (s, 18H), 1,38–1,27 (m, 3H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 629,3 [100%, (M-2Boc+H) $^+$], 851,3 [100%, (M+Na) $^+$].

**EC1-140**

Ди-трет-бутил 3,3'-((октандиолбис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат) (EC1-140): Его получали в виде белого твердого вещества (108 мг, 63%) из субероилхлорида (36 мкл, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей методике А. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (dd, J = 7,5, 1,6 Гц, 2H), 7,55–7,45 (m, 4H), 5,39 (dd, J = 13,4, 5,1 Гц, 2H), 4,42 (d, J = 17,5 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 17,5 Гц, 2H), 3,18–3,09 (m, 2H), 2,83–2,74 (m, 2H), 2,48–2,41 (m, 2H), 2,41–2,34 (m, 4H), 2,15–2,04 (m, 2H), 1,68–1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,41–1,34 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 657,3 [100%, (M-2Boc+H) $^+$], 879,4 [100%, (M+Na) $^+$].

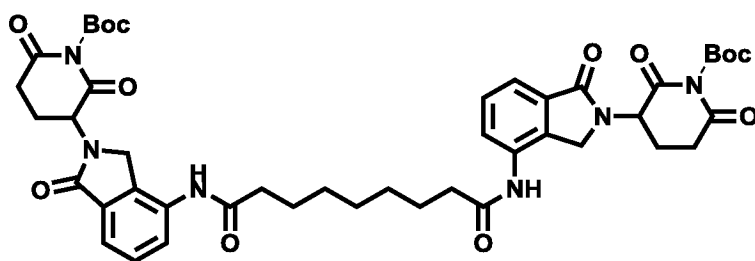
**EC1-146**

Ди-*трет*-бутил 3,3'-(((*cis*-циклогексан-1,4-дикарбонил)бис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат) (EC1-146): Его получали в виде белого твердого вещества (110 мг, 64%) из *cis*-циклогексан-1,4-дикарбонилдихлорида (42 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей методике А. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (s, 2H), 7,89 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Гц, 2H), 7,61–7,52 (m, 4H), 5,45 (dd, $J = 12,8, 5,6$ Гц, 2H), 4,49 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 4,42 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 3,25–3,14 (m, 2H), 2,90–2,80 (m, 2H), 2,72–2,66 (m, 2H), 2,55–2,47 (m, 2H), 2,20–2,01 (m, 2H), 2,11–2,01 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,54 (s, 18H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 655,3 [80%, $(\text{M}-2\text{Boc}+\text{H})^+$], 877,4 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$].

**EC1-147**

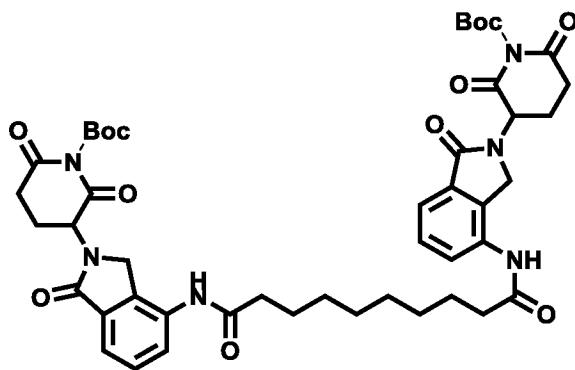
Ди-*трет*-бутил 3,3'-(((*транс*-циклогексан-1,4-дикарбонил)бис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-147): Его получали в виде белого твердого вещества (30 мг, 50%) из EC2-019 (50 мг, 0,14 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH_2Cl_2 (0,5 мл), DIPEA (24 мкл, 0,14 ммоль, 2,1 экв.) и *транс*-циклогексан-1,4-дикарбонил дихлорида (15 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей методике А. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (s, 2H), 7,87 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 2H), 7,55–7,48 (m, 4H), 5,40 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Гц, 2H), 4,44 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 4,38 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 3,21–3,10 (m, 3H), 2,86–2,77 (m, 2H), 2,49–2,40 (m,

4H), 2,15–2,05 (m, 2H), 2,05–1,92 (m, 4H), 1,56–1,51 (m, 2H), 1,50 (s, 18H), 1,29–1,23 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 655,3 [100%, (M-2Boc+H)⁺], 877,4 [40%, (M+Na)⁺].



EC1-144

Ди-трет-бутил-3,3'-((нонандионилбис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-144): Это было получено в виде бледно-желтого твердого вещества (26 мг, 43%) из EC2-019 (50 мг, 0,14 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH₂Cl₂ (0,5 мл), DIPEA (24 мкл, 0,14 ммоль, 2,1 экв.) и азелаоилхлорид (14 мкл, 0,07 ммоль, 1,0 экв.), следуя Процедуре А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Гц, 2H), 7,55–7,43 (m, 4H), 5,39 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Гц, 2H), 4,42 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 4,35 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 3,20–3,07 (m, 3H), 2,85–2,75 (m, 2H), 2,48–2,29 (m, 7H), 2,16–2,01 (m, 2H), 1,66–1,57 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,39–1,29 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 671,3 [80%, (M-2Boc+H)⁺], 893,4 [100%, (M+Na)⁺].



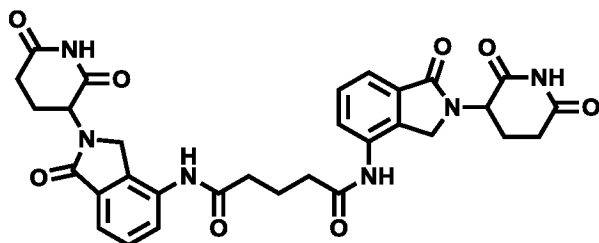
EC1-145

Ди-трет-бутил-3,3'-((декандионилбис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-145): Это было получено в виде не совсем белого твердого вещества (28 мг, 45%) из EC2-019 (50 мг, 0,14 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH₂Cl₂ (0,5 мл), DIPEA (24 мкл, 0,14 ммоль, 2,1 экв.) и себацилхлорида (11 мкл, 0,07 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей методике А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Гц, 2H), 7,56–7,43 (m, 4H), 5,39 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Гц, 2H), 4,42 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 4,35 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 3,20–3,07 (m, 2H), 2,84–2,75 (m, 2H), 2,48–2,30 (m, 7H), 2,13–2,04 (m, 2H), 1,68–1,56 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,36–1,20 (m, 7H); ВЭЖХ–МС

(ИЭР+): m/z 685,4 [60%, (M-2Вос+H)⁺], 907,4 [100%, (M+Na)⁺].

Общая процедура В:

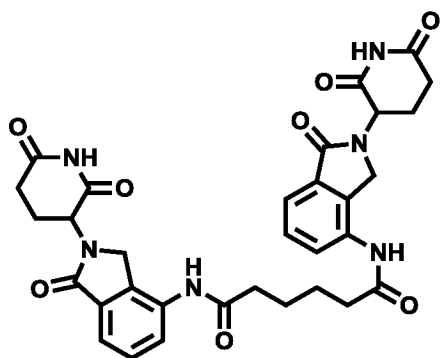
Вос-защищенный димер (0,1 ммоль) растворяли в TFA (2 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. TFA удаляли при пониженном давлении, и образовавшийся остаток очищали растиранием с MeOH, получая конечное производное бис-глутаримида.



EC1-148

*N*¹,*N*⁵-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)глутарамид

(EC1-148): Это было получено в виде белого твердого вещества (84 мг, 99%) из **EC1-143** (113 мг, 0,14 ммоль), в соответствии с общей процедурой В. $M_p = 236^\circ\text{C}$ (дек); ВЭЖХ: 98% [$t_R = 6,8$ мин, градиент MeOH-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 2H), 9,82 (s, 2H), 7,85 (ddd, $J = 7,1, 3,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,59–7,44 (m, 4H), 5,14 (ddd, $J = 13,3, 5,1, 2,5$ Гц, 2H), 4,40 (dd, $J = 17,6, 2,9$ Гц, 2H), 4,34 (dd, $J = 17,6, 1,5$ Гц, 2H), 2,95–2,87 (m, 2H), 2,65–2,54 (m, 2H), 2,49–2,42 (m, 4H), 2,38–2,23 (m, 2H), 2,05–1,89 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 615,2 [100%, (M+H)⁺]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для C₃₁H₃₀N₆O₈ 615,2125 (M+H)⁺, найдено 615,1999.

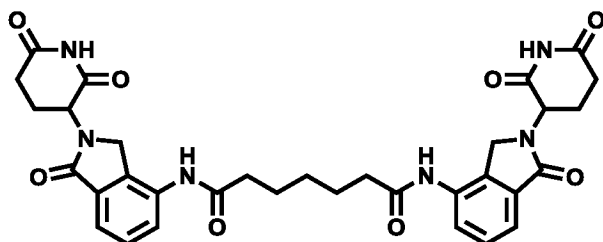


EC1-149

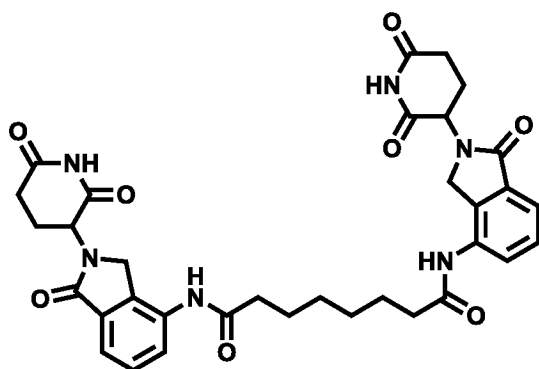
*N*¹,*N*⁶-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)адипамид

(EC1-149): Это было получено в виде белого твердого вещества (68 мг, 99%) из **EC1-142** (90 мг, 0,11 ммоль), в соответствии с общей процедурой В. $M_p = 260^\circ\text{C}$ (дек.); ВЭЖХ: 99% [$t_R = 6,8$ мин, градиент MeOH-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц,

ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 2H), 9,80 (s, 2H), 7,82 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Гц, 2H), 7,54–7,46 (m, 4H), 5,14 (ddd, $J = 13,3, 5,1, 1,4$ Гц, 2H), 4,40 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 4,34 (dd, $J = 17,5, 1,6$ Гц, 2H), 2,96–2,87 (m, 2H), 2,67–2,54 (m, 2H), 2,46–2,28 (m, 6H), 2,07–1,97 (m, 2H), 1,73–1,63 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 629,2 [80%, (M+H)⁺], 651,3 [100%, (M+Na)⁺]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для C₃₂H₃₂N₆O₈ 651,2174 (M+Na)⁺, найдено 651,2159.

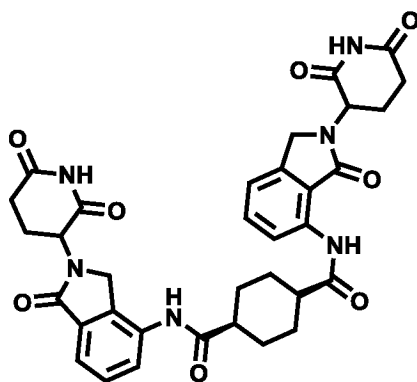
**EC1-141**

*N*¹,*N*⁷-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)гептандиамид (**EC1-141**): Это было получено в виде белого твердого вещества (72 мг, 94%) из **EC1-139** (100 мг, 0,12 ммоль), следуя общей процедуре В. Мр = 260°C (дек.); ВЭЖХ: 96% [$t_R = 6,9$ мин, градиент МеОН-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 2H), 9,77 (s, 2H), 7,82 (dt, $J = 7,5, 1,4$ Гц, 2H), 7,55–7,43 (m, 4H), 5,14 (dd, $J = 13,3, 5,2$ Гц, 2H), 4,39 (dd, $J = 17,5, 2,8$ Гц, 2H), 4,34 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 2,97–2,86 (m, 2H), 2,67–2,54 (m, 2H), 2,42–2,29 (m, 6H), 2,05–1,97 (m, 2H), 1,70–1,61 (m, 4H), 1,45–1,35 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 643,2 [100%, (M+H)⁺], 665,2 [20%, (M+Na)⁺]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для C₃₃H₃₄N₆O₈ 665,2330 (M+Na)⁺, найдено 665,2329.

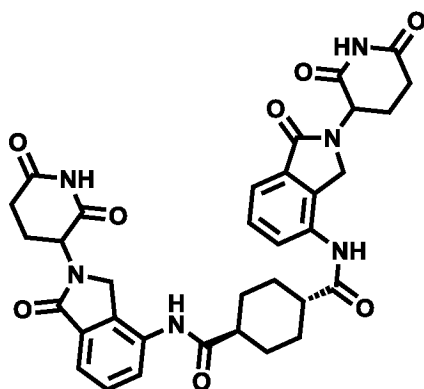
**EC1-150**

*N*¹,*N*⁸-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)октандиамид (**EC1-150**): Это получали в виде белого твердого вещества (78 мг, 99%), из **EC1-140** (105 мг, 0,12 ммоль), следуя общей процедуре В. Мр = 260°C (дек.); ВЭЖХ: 98% [$t_R = 6,8$ мин, градиент МеОН-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02

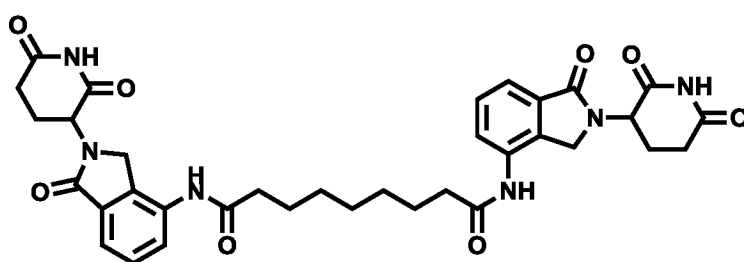
(s, 2H), 9,77 (s, 2H), 7,82 (dd, $J = 7,3, 1,6$ Гц, 2H), 7,54–7,43 (m, 4H), 5,15 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J = 17,6$ Гц, 2H), 4,34 (d, $J = 17,6$ Гц, 2H), 2,98–2,85 (m, 2H), 2,67–2,53 (m, 2H), 2,42–2,27 (m, 6H), 2,08–1,98 (m, 2H), 1,71–1,56 (m, 4H), 1,45–1,27 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 657,3 [100%, $(M+H)^+$], 679,3 [40%, $(M+Na)^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{34}H_{36}N_6O_8$ 679,2487 $(M+Na)^+$, найдено 679,2480.

**EC1-153**

(Цис)- N^1 -(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)- N^4 -(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид (EC1-153): Это получали в виде белого твердого вещества (14 мг, 16%) из EC1-146 (110 мг, 0,13 ммоль), после растирания с MeOH (3 раза, примерно 6 мл), следуя общей процедуре В. $mp = 263^\circ C$ (дек.); ВЭЖХ: 100% [$t_R = 6,8$ мин, градиент MeOH - вода 5% - 95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 2H), 9,68 (s, 2H), 7,80 (dt, $J = 7,1, 1,6$ Гц, 2H), 7,53–7,47 (m, 4H), 5,15 (dd, $J = 13,3, 5,3$ Гц, 2H), 4,40 (d, $J = 17,4$ Гц, 2H), 4,34 (dd, $J = 17,4, 1,6$ Гц, 2H), 2,98–2,86 (m, 2H), 2,67–2,54 (m, 6H), 2,42–2,30 (m, 1H), 2,08–1,91 (m, 6H), 1,68 (d, $J = 12,4$ Гц, 3H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 655,3 [60%, $(M+H)^+$], 677,3 [60%, $(M+Na)^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{34}H_{34}N_6O_8$ 655,2511 $(M+Na)^+$, найдено 655,2505.

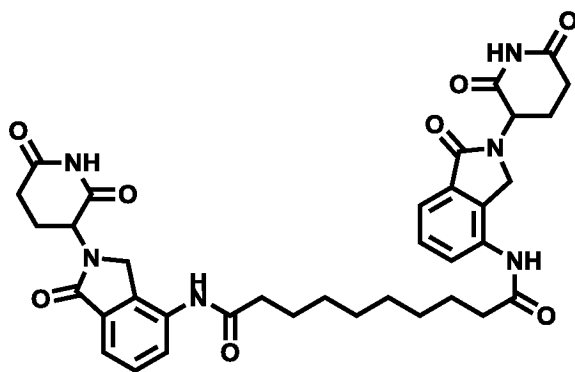
**EC1-154**

(Транс)- N^1,N^4 -бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид (EC1-154): Это получали в виде бледно-желтого твердого вещества (21 мг, 91%) из EC1-147 (30 мг, 0,04 ммоль), в соответствии с общей процедурой В, $M_p = 263^\circ\text{C}$ (дек.); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,03 (s, 2H), 9,76 (s, 2H), 7,84 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 2H), 7,59–7,40 (m, 4H), 5,16 (dd, $J = 13,3, 5,2$ Гц, 2H), 4,41 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 4,35 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 2,98–2,88 (m, 2H), 2,68–2,56 (m, 2H), 2,48–2,44 (m, 2H), 2,41–2,33 (m, 2H), 2,12–1,90 (m, 5H), 1,59–1,47 (m, 3H), 1,30–1,21 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 655,2 [40%, $(\text{M}+\text{H})^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_8$ 655,2509 $(\text{M}+\text{H})^+$, найдено 655,2485.



EC1-151

N^1,N^9 -бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)нонандиамид (EC1-151): Это получали в виде желтого твердого вещества (20 мг, 99%) из EC1-144 (26 мг, 0,03 ммоль), в соответствии с общей процедурой В; $M_p = 196\text{--}198^\circ\text{C}$; ВЭЖХ: 94% [$t_R = 13,2$ мин, MeOH 95% и вода 5% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,02 (s, 2H), 9,76 (s, 2H), 7,81 (dd, $J = 7,3, 1,7$ Гц, 2H), 7,56–7,44 (m, 4H), 5,15 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 4,33 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 2,97–2,84 (m, 2H), 2,67–2,56 (m, 2H), 2,44–2,30 (m, 6H), 2,10–1,97 (m, 2H), 1,68–1,56 (m, 4H), 1,40–1,26 (m, 6H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 693,4 [40%, $(\text{M}+\text{Na})^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8$ 693,2643 $(\text{M}+\text{Na})^+$, найдено 693,2640.

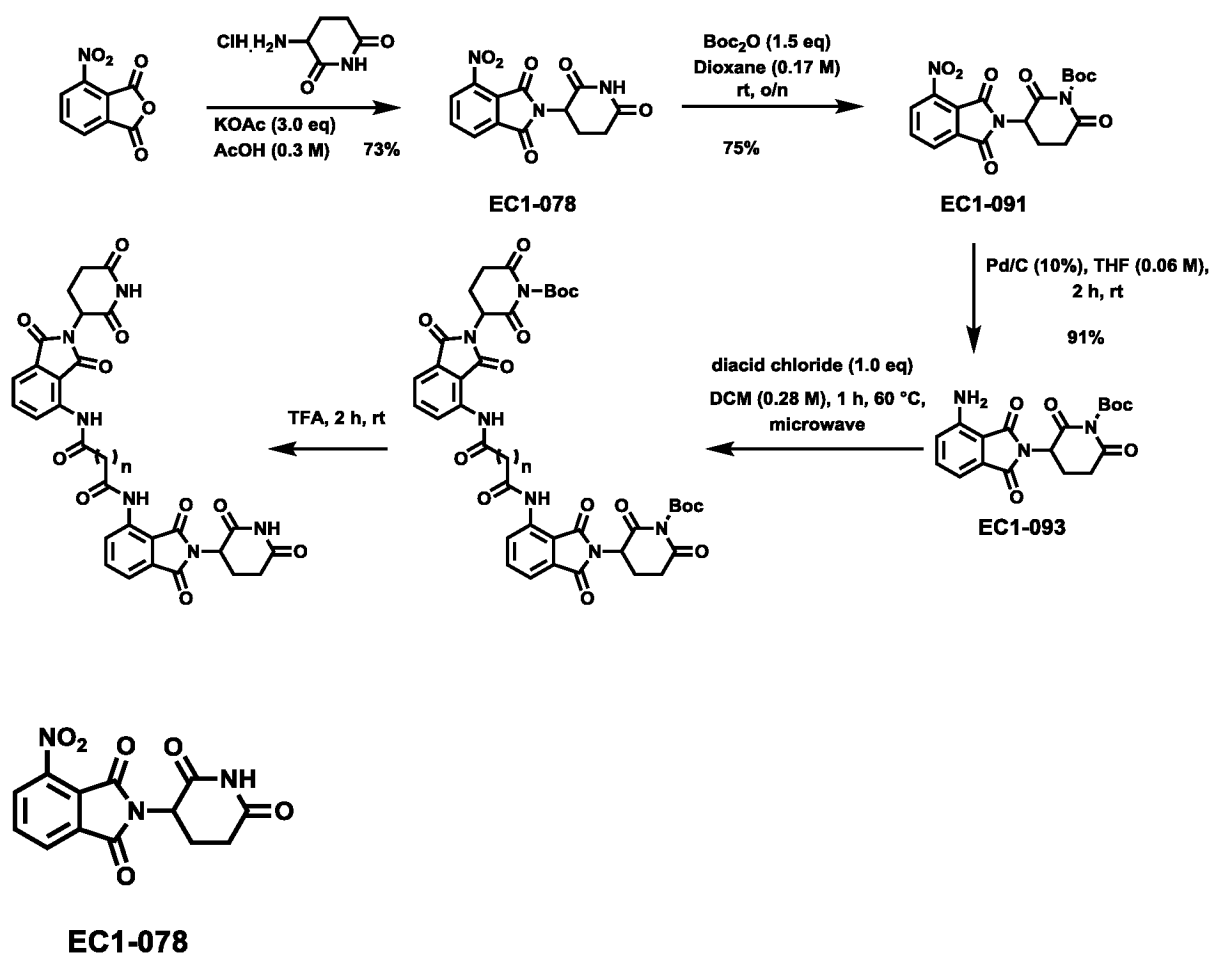


EC1-152

N^1,N^{10} -бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)декандиамид

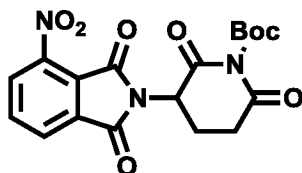
(EC1-152): Это получали в виде желтого твердого вещества (21 мг, 95%) из EC1-145 (28 мг, 0,03 ммоль), в соответствии с общей процедурой В. Мр = 227°C (дек.); ВЭЖХ: 89% [t_R = 13,7 мин, MeOH 95% и вода 5% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 2H), 9,76 (s, 2H), 7,81 (dd, J = 7,3, 1,7 Гц, 2H), 7,55–7,42 (m, 4H), 5,15 (dd, J = 13,3, 5,2 Гц, 2H), 4,39 (d, J = 17,5 Гц, 2H), 4,33 (d, J = 17,5 Гц, 2H), 2,98–2,88 (m, 2H), 2,68–2,56 (m, 2H), 2,40–2,29 (m, 5H), 2,09–1,98 (m, 2H), 1,67–1,56 (m, 4H), 1,40–1,17 (m, 9H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 685,4 [100%, (M+H) $^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_8$ 707,2800 (M+Na) $^+$, найдено 707,2799.

Схема синтеза 28:



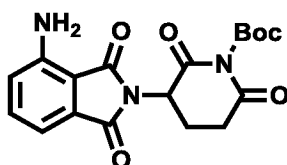
2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-нитроизоиндолин-1,3-дион (EC1-078): 4-Нитроизобензофуран-1,3-дион (2,0 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к смеси 3-аминопиперидин-2,6-диона.HCl (1,9 г, 11 ммоль, 1,1 экв.) и ацетата калия (2,9 г, 30 ммоль, 3,0 экв.) в уксусной кислоте (30 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Образовавшееся аморфное твердое вещество перемешивали в H₂O (ca 30 мл) в течение 1 часа с получением коричневого твердого вещества, которое

фильтровали и сушили в высоком вакууме при 60°C в течение 1 часа. Твердое вещество использовали без дополнительной очистки (2,4 г, 73%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,18 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,6, 0,9$ Гц, 1H), 8,13 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,21 (dd, $J = 13,0, 5,4$ Гц, 1H), 2,85–2,80 (m, 1H), 2,67–2,58 (m, 1H), 2,58–2,51 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 304,2 [100%, (M+H) $^+$]. (См. US 9365640.)



EC1-091

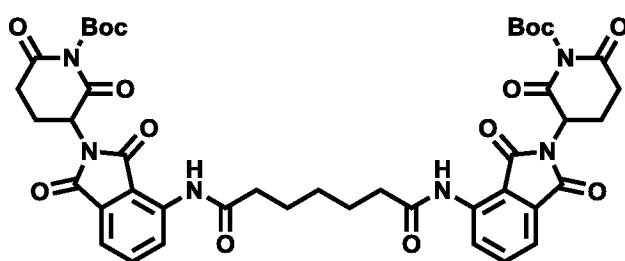
Трет-бутил-3-(4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC1-091): 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-нитроизоиндолин-1,3-дион (EC1-078) (2,0 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.), ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,1 г, 9,8 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (78 мг, 0,6 ммоль, 0,1 экв.) перемешивали в диоксане (12 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (ca. 30 мл) и промывали H_2O (ca. 30 мл). Органическую фазу собирали, промывали рассолом (ca. 30 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc: гексан, 1% Et_3N) с получением *трет*-бутил-3-(4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC1-091) (2,0 г, 75%) в виде желтой пены. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Гц, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,6, 0,9$ Гц, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,1, 7,5$ Гц, 1H), 5,50 (dd, $J = 13,0, 5,3$ Гц, 1H), 3,11–3,07 (m, 1H), 2,82–2,78 (m, 1H), 2,66–2,53 (m, 1H), 2,18–2,08 (m, 1H), 1,49 (s, 9H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): m/z 829,2 [30%, (2M+Na) $^+$], 402,2 [100%, (M–H) $^+$]. (See Man, H.-W., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13:3415-3417, 2003.)



EC1-093

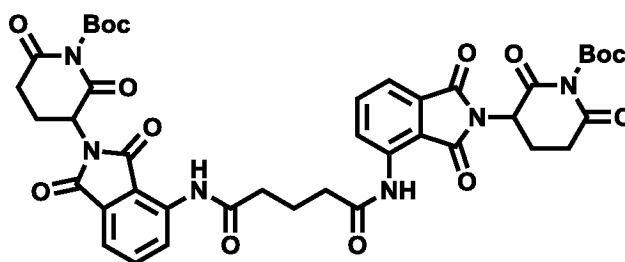
трет-Бутил 3-(4-амино-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC1-093): суспензию палладия (10%) на углероде (531 мг, 0,1 экв.) в сухом ТГФ (5 мл) дегазировали в течение 15 минут, систему вакуумировали и повторно заполняли H_2 (3 раза), а затем выдерживали в атмосфере H_2 в течение 5 минут. Дегазированный раствор *трет*-бутил-3-(4-нитро-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-

диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC1-091) (2,0 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (5 мл) медленно добавляли к суспензии и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 2 часов. Суспензию фильтровали через Celite® (ca. 2 дюйма) и промывали ТГФ (50 мл). Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая темно-зеленое твердое вещество (1,7 г, 91%), которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,49 (dd, $J = 8,5, 7,0$ Гц, 1H), 7,06–7,00 (m, 2H), 6,56 (s, 2H), 5,33 (dd, $J = 13,0, 5,4$ Гц, 1H), 3,13–3,10 (m, 1H), 2,82–2,79 (m, 1H), 2,65–2,59 (m, 1H), 2,03–2,09 (m, 1H), 1,49 (s, 9H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 274,2 [100%, (M-Boc+H) $^+$], 769,3 [50%, (2M+Na) $^+$]. (См. WO2017/197055.)



EC1-114

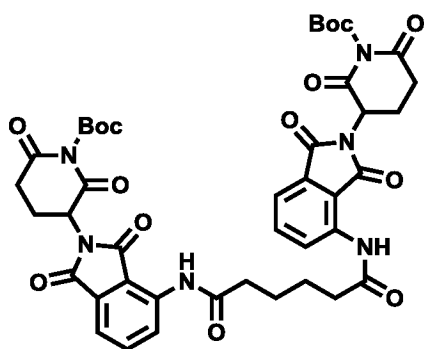
Ди-*tert*-бутил 3,3'-((гептандиоилбис(азандиил))бис(1,3-диоксоизоиндолине-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат) (EC1-114): Это получали в виде желтого твердого вещества (46 мг, 20%) из EC1-093 (200 мг, 0,54 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH_2Cl_2 (2,0 мл), DIPEA (92 мкл, 0,54 ммоль, 2,1 экв.) и пимелоилхлорида (53 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,72 (brs, 2H), 8,47 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,84 (dd, $J = 8,3, 7,2$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 5,43 (dd, $J = 13,0, 5,4$ Гц, 2H), 3,13–3,10 (m, 2H), 2,84–2,79 (m, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,52–2,43 (m, 2H), 2,12–2,08 (m, 2H), 1,71–1,67 (m, 2H), 1,63–1,51 (m, 2H), 1,49 (s, 18H), 1,46–1,35 (m, 2H), 1,34–1,20 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 671,3 [40%, (M-2Boc+H) $^+$], 893,3 [100%, (M+Na) $^+$].



EC1-108

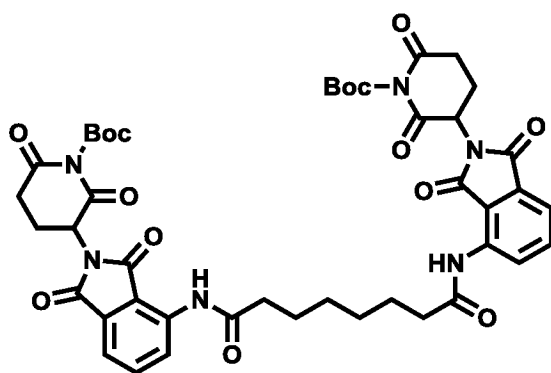
Ди-*tert*-бутил 3,3'-((глутароилбис(азандиил))бис(1,3-диоксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-108): Это получали в виде

желтого твердого вещества (20 мг, 18%), из EC1-093 (100 мг, 0,27 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH_2Cl_2 (1,0 мл), DIPEA (46 мкл, 0,27 ммоль, 2,1 экв.) и глутарилхлорида (17 мкл, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (s, 2H), 8,47 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Гц, 2H), 7,85 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Гц, 2H), 7,64 (dd, $J = 7,3, 0,8$ Гц, 2H), 5,43 (dd, $J = 13,0, 5,3$ Гц, 2H), 3,12–3,08 (m, 2H), 2,85–2,74 (m, 2H), 2,63–2,55 (m, 4H), 2,14–2,10 (m, 2H), 2,04–1,93 (m, 2H), 1,49 (s, 18H), 1,31–1,21 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 643,2 [40%, (M-2Boc+H) $^+$], 865,3 [100%, (M+Na) $^+$].



EC1-115

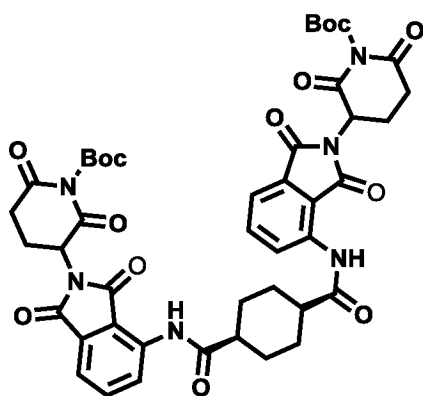
Ди-*трет*-бутил 3,3'-((адилоилбис(азандирил))бис(1,3-диоксоизоиндолин-4,2-дирил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-115): Это получали в виде желтого твердого вещества (10 мг, 4%), из EC1-093 (200 мг, 0,54 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH_2Cl_2 (2,0 мл), DIPEA (92 мкл, 0,54 ммоль, 2,1 экв.) и адилоилхлорида (38 мкл, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,72 (s, 2H), 8,48 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,84 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Гц, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,3, 0,8$ Гц, 2H), 5,43 (dd, $J = 13,0, 5,3$ Гц, 2H), 3,13–3,09 (m, 2H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,67–2,58 (m, 2H), 2,57–2,52 (m, 2H), 2,16–2,08 (m, 1H), 1,74–1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,36–1,04 (m, 3H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 657,1 [50%, (M-2Boc+H) $^+$], 879,3 [100%, (M+Na) $^+$].



EC1-122

Ди-*трет*-бутил 3,3'-((октандиолбис(азандирил))бис(1,3-диоксоизоиндолине-4,2-дирил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат) (EC1-122): Это получали в виде

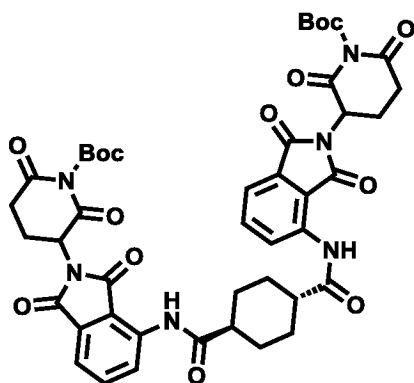
желтого твердого вещества (60 мг, 52%) из EC1-093 (100 мг, 0,27 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH_2Cl_2 (1,0 мл), DIPEA (46 мкл, 0,27 ммоль, 2,1 экв.) и субероилхлорида (26 мкл, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,70 (s, 2H), 8,47 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Гц, 2H), 7,84 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Гц, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,3, 0,8$ Гц, 2H), 5,43 (dd, $J = 13,8, 5,5$ Гц, 2H), 3,11 (ddd, $J = 17,5, 13,8, 5,5$ Гц, 2H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,67–2,57 (m, 2H), 2,50–2,48 (m, 3H), 2,16–2,08 (m, 1H), 1,66–1,62 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,43–1,35 (m, 4H), 1,28–1,24 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 685,3 [60%, $(\text{M}-2\text{Boc}+\text{H})^+$], 907,3 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$].



EC1-126

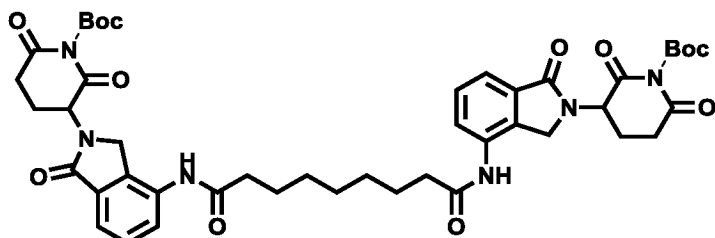
Ди-трет-бутил 3,3'-(((цис-циклогексан-1,4-дикарбонил)бис(азандиил))бис(1,3-диоксоизоиндолине-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-126):

Это получали в виде желтого твердого вещества (35 мг, 31%) из EC1-093 (100 мг, 0,27 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH_2Cl_2 (1,0 мл), DIPEA (46 мкл, 0,27 ммоль, 2,1 экв.) и *цис*-циклогексан-1,4-дикарбонил дихлорид (27 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (s, 2H), 8,51 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,84 (ddd, $J = 8,3, 7,4, 4,9$ Гц, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,4, 0,7$ Гц, 2H), 5,44 (dd, $J = 13,5, 5,4$ Гц, 2H), 3,10 (ddd, $J = 17,4, 13,5, 5,5$ Гц, 2H), 2,85–2,69 (m, 3H), 2,63–2,59 (m, 1H), 2,12–2,09 (m, 1H), 2,05–2,00 (m, 3H), 1,80–1,77 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,28–1,21 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР-): m/z 881,3 [30%, $(\text{M}-\text{H})^+$].

**EC1-128**Ди-*трет*-бутил3,3'-(((*транс*-циклогексан-1,4-

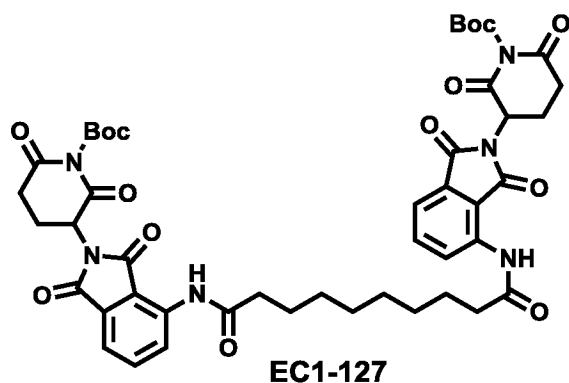
дикарбонил)бис(азандиил))бис(1,3-диоксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-

диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-128): Это получали в виде желтого твердого вещества (52 мг, 45%) из EC1-093 (100 мг, 0,27 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH₂Cl₂ (1,0 мл), DIPEA (46 мкл, 0,27 ммоль, 2,1 экв.) и *транс*-циклогексан-1,4-дикарбонил дихлорида (27 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,79 (s, 2H), 8,48 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,86 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Гц, 2H), 7,65 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Гц, 2H), 5,45 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Гц, 2H), 3,11 (ddd, *J* = 17,5, 13,5, 5,6 Гц, 2H), 2,86–2,78 (m, 2H), 2,68–2,53 (m, 6H), 2,13–2,08 (m, 4H), 1,57–1,53 (m, 3H), 1,49 (s, 18H), 1,20–1,24 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 683,3 [20%, (M-2Boc+H)⁺], 905,4 [40%, (M+Na)⁺].

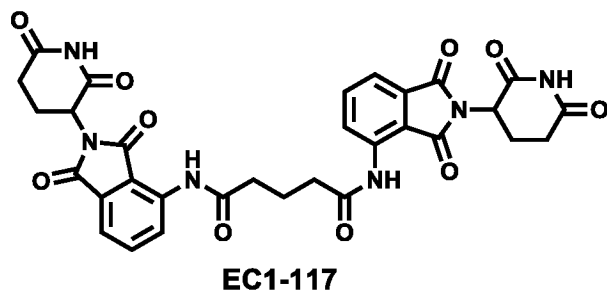
**EC1-123**Ди-*трет*-бутил

3,3'-(((нонандионилбис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-

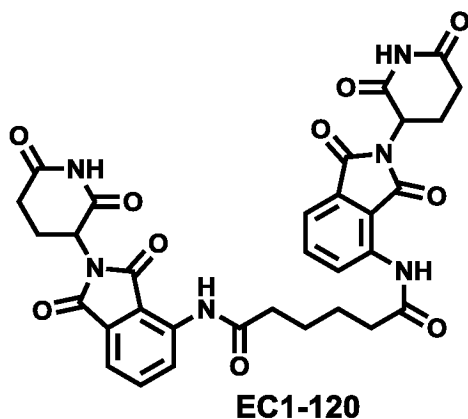
диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC1-123): Это получали в виде бледно-желтого твердого вещества (59 мг, 51%), из EC1-093 (100 мг, 0,27 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH₂Cl₂ (1,0 мл), DIPEA (46 мкл, 0,27 ммоль, 2,1 экв.) и азелаонилхлорида (26 мкл, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,70 (s, 2H), 8,47 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Гц, 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Гц, 2H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Гц, 2H), 5,43 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Гц, 2H), 3,11 (ddd, *J* = 17,5, 13,5, 5,5 Гц, 2H), 2,83–2,79 (m, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,49–2,46 (m, 4H), 2,16–2,08 (m, 1H), 1,68–1,59 (m, 5H), 1,49 (s, 18H), 1,38–1,34 (m, 6H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 699,3 [20%, (M-2Boc+H)⁺], 921,4 [100%, (M+Na)⁺].



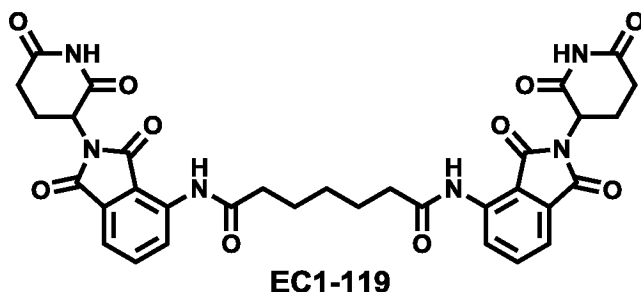
Ди-*tert*-бутил 3,3'-((декандиоилбис(азандиил))бис(1,3-диоксоизоиндолине-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат) (EC1-127): Это получали в виде желтого твердого вещества (11 мг, 9%) из EC1-093 (100 мг, 0,27 ммоль, 2,1 экв.), сухого CH₂Cl₂ (1,0 мл), DIPEA (46 мкл, 0,27 ммоль, 2,1 экв.) и себацилхлорида (21 мкл, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,78 (s, 2H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Гц, 2H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,7 Гц, 2H), 5,44 (dd, *J* = 13,5, 5,5 Гц, 2H), 3,10 (ddd, *J* = 17,4, 13,5, 5,5 Гц, 2H), 2,86–2,69 (m, 5H), 2,67–2,54 (m, 3H), 2,15–2,09 (m, 1H), 2,00–1,92 (m, 4H), 1,83–1,78 (m, 5H), 1,49 (s, 18H), 1,29–1,22 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР-): *m/z* 935,4 [20%, (M+Na)⁺], 911,3 [20%, (M-H)⁺].



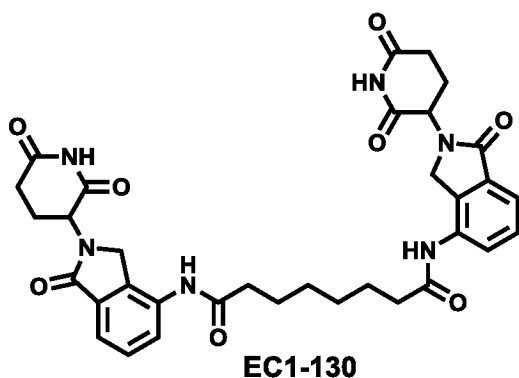
***N*¹,*N*⁵-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)глутарамид (EC1-117):** Это получали в виде желтого твердого вещества (10 мг, 66%) из EC1-108 (20 мг, 0,024 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей процедуре В. ВЭЖХ: 98% [*t*_R = 14,6 мин, градиент MeOH-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,05 (s, 2H), 9,67 (s, 2H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Гц, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,05 (dd, *J* = 13,5, 5,5 Гц, 2H), 2,80 (ddd, *J* = 17,1, 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,56–2,37 (m, 7H), 2,00–1,85 (m, 5H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 643,2 [100%, (M+H)⁺], 665,2 [60%, (M+Na)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₁H₂₆N₆O₁₀ 665,1603 (M+Na)⁺, найдено 665,1600.



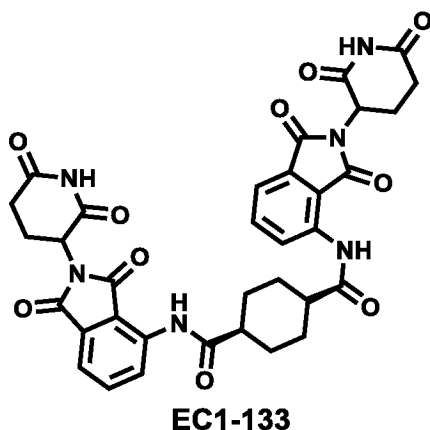
*N*¹,*N*⁶-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)адипамид (**EC1-120**): Это получали в виде желтого твердого вещества (42 мг, 71%) из EC1-115 (8 мг, 0,01 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей процедуре В. ВЭЖХ: 86% [*t*_R = 14,9 мин, градиент MeOH-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,14 (s, 2H), 9,71 (s, 2H), 8,52–8,44 (m, 2H), 7,83 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,14 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,0, 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,66–2,52 (m, 5H), 2,50–2,46 (m, 1H), 2,10–2,02 (m, 2H), 1,75–1,71 (m, 3H), 1,27–1,05 (m, 3H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 657,2 [40%, (M+H)⁺], 679,3 [100%, (M+Na)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₂H₂₈N₆O₁₀ 679,1759 (M+Na)⁺, найдено 679,1763.



*N*¹,*N*⁷-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)гептандиамид (**EC1-119**): Это получали в виде желтого твердого вещества (28 мг, 82%) из EC1-114 (46 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей процедуре В. ВЭЖХ: 96% [*t*_R = 15,5 мин, градиент MeOH-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,14 (s, 2H), 9,71 (s, 2H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 5,15 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 16,9, 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,67–2,53 (m, 4H), 2,50–2,45 (m, 4H), 2,12–2,05 (m, 2H), 1,72–1,64 (m, 4H), 1,40–1,50 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 671,2 [100%, (M+H)⁺], 693,2 [20%, (M+Na)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₃H₃₀N₆O₁₀ 693,1916 (M+Na)⁺, найдено 693,1920.

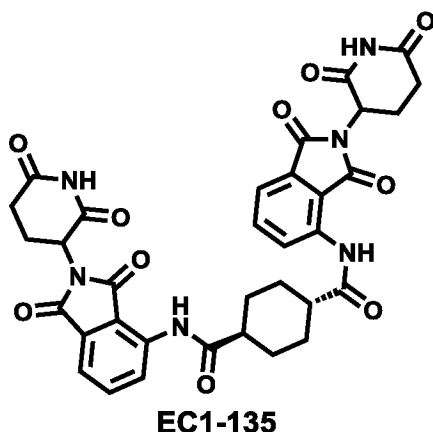


***N*¹,*N*⁸-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)октандиами́д (EC1-130):** Это получали в виде желтого твердого вещества (40 мг, 99%), из EC1-122 (56 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.), следуя общей процедуре В. ВЭЖХ: 100% [*t*_R = 16,1 мин, градиент MeOH-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 2H), 9,70 (s, 2H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 5,15 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,0, 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,66–2,53 (m, 3H), 2,50–2,47 (m, 5H), 2,10–2,05 (m, 2H), 1,70–1,65 (m, 4H), 1,43–1,34 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 685,3 [100%, (M+H)⁺], 707,2 [80%, (M+Na)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₄H₃₆N₆O₈ 679,2487 (M+Na)⁺, найдено 679,2480.

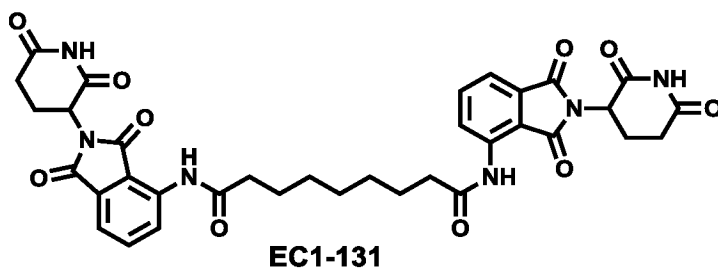


(*cis*)-*N*¹,*N*⁴-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид (EC1-133): Это получали в виде желтого твердого вещества (20 мг, 99%) из EC1-126 (110 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), после растирания с MeOH (3 раза, *ca* 6 мл), следуя модифицированной общей процедуре В. ВЭЖХ: 95% [*t*_R = 15,7 мин, градиент MeOH-вода 5%-95% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Гц, 1H), 5,15 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,89 (ddd, *J* = 17,0, 13,8, 5,4 Гц, 2H), 2,79–2,73 (m, 2H), 2,66–2,53 (m, 4H), 2,11–2,05 (m, 2H), 2,0–1,91 (m, 3H), 1,81–1,75 (m, 3H), 1,29–1,12 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 683,2 [40%, (M+H)⁺], 705,3 [30%, (M+Na)⁺];

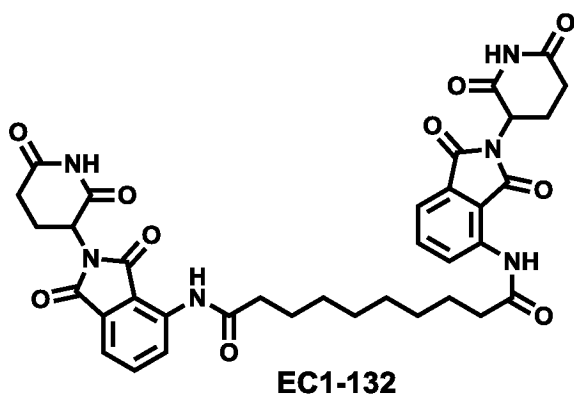
МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{34}H_{30}N_6O_{10}$ 705,1916 $(M+Na)^+$, найдено 705,1916.



(*trans*)- N^1,N^4 -бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)циклогексан-1,4-дикарбоксимид (EC1-135): Это было получено в виде бледного твердого вещества (35 мг, 92%) из EC1-128 (50 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой В, ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,16 (s, 2H), 9,78 (s, 2H), 8,48 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,85 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 5,16 (dd, $J = 13,5, 5,5$ Гц, 2H), 2,90 (ddd, $J = 17,1, 13,5, 5,5$ Гц, 2H), 2,60–2,50 (m, 6H), 2,20–2,10 (m, 6H), 1,61–1,50 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 683,2 [40%, $(M+H)^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{34}H_{30}N_6O_{10}$ 705,1916 $(M+Na)^+$, найдено 705,1913.

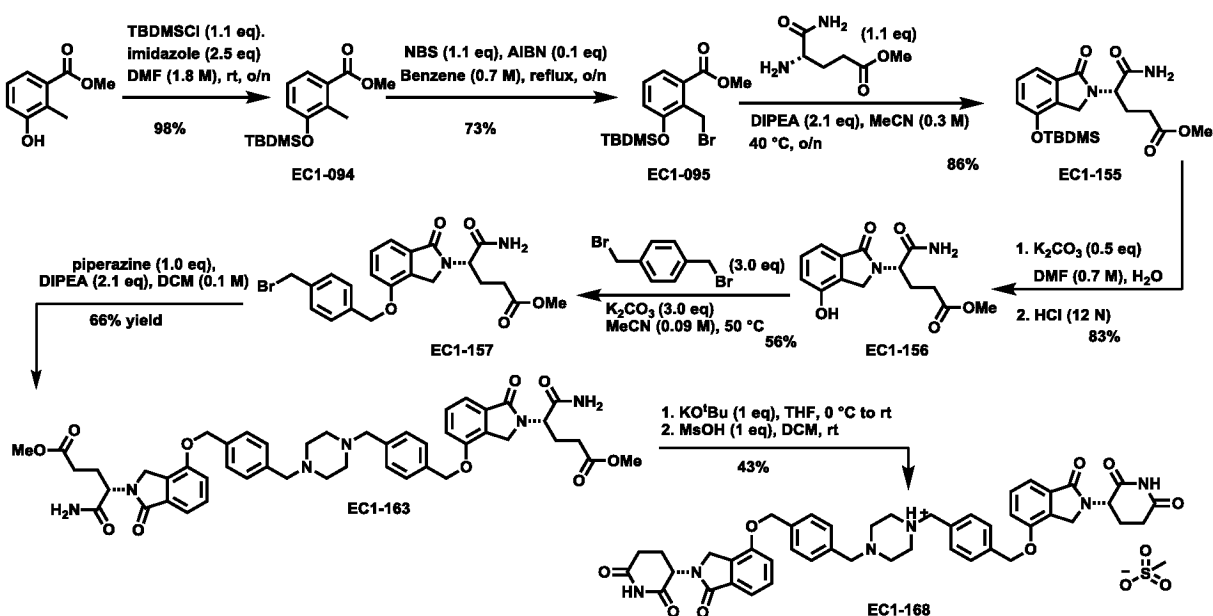


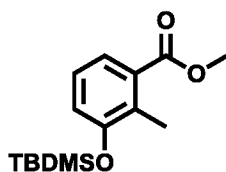
N^1,N^9 -бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)нонандиамид (EC1-131): Это получали в виде желтого твердого вещества (35 мг, 99%) из EC1-123 (49 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой В. ВЭЖХ: 99% [$t_R = 16,7$ мин, MeOH 95% и вода 5% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,15 (s, 2H), 9,69 (s, 2H), 8,47 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 5,15 (dd, $J = 13,5, 5,4$ Гц, 2H), 2,90 (ddd, $J = 17,1, 13,5, 5,4$ Гц, 2H), 2,66–2,54 (m, 4H), 2,50–2,35 (m, 5H), 2,02–2,15 (m, 2H), 1,69–1,58 (m, 4H), 1,39–1,34 (m, 5H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 699,3 [20%, $(M+H)^+$], 721,2 [20%, $(M+Na)^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $C_{35}H_{34}N_6O_{10}$ 721,2229 $(M+Na)^+$, найдено 721,2236.



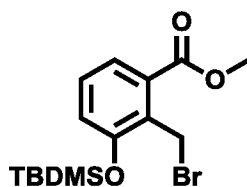
***N*¹,*N*¹⁰-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)декандиамид (EC1-132):** Это получали в виде желтого твердого вещества (5 мг, 77%) из EC1-127 (9 мг, 0,01 ммоль, 1,0 экв.), в соответствии с общей процедурой В. ВЭЖХ: 98% [*t*_R = 17,2 мин, MeOH 95% и вода 5% (с 0,1% TFA), 20 мин]; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 2H), 9,69 (s, 2H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 7,4 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,15 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,0, 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,67–2,53 (m, 4H), 2,50–2,48 (m, 4H), 2,12–1,98 (m, 2H), 1,70–1,62 (m, 3H), 1,11–1,35 (m, 9H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 713,4 [60%, (M+H)⁺], 735,3 [80%, (M+Na)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₆H₃₆N₆O₁₀ 735,2385 (M+Na)⁺, найдено 735,2396.

Схема синтеза 29:



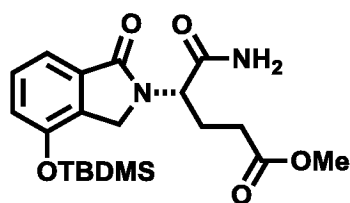
**EC1-094**

Метил-3 - ((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбензоат (EC1-094): *Трет*-бутилдиметилсилилхлорид (2,0 г, 13 ммоль, 1,1 экв.) добавляли при 0 °С к раствору метил-3-гидрокси -2-метилбензоата (2,0 г, 12 ммоль, 1,0 экв.) и имидазола (2,0 г, 30 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (7 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали ледяной H₂O (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая метил 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбензоат (EC1-094) в виде бледно-желтой коричневой жидкости (3,3 г, 98%), которую использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,13 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 281,3 [100%, (M+H)⁺], 303,2 [80%, (M+Na)⁺]. (Смотри WO2018/85247.)

**EC1-095**

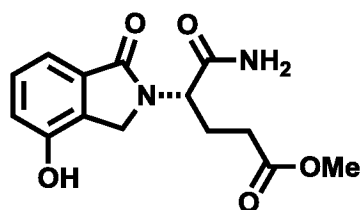
Метил 2- (бромметил)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бензоат (EC1-095): *N*-Бромсукцинимид (2,3 г, 13 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору метил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбензоата (EC1-094) (3,3 г, 12 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила (194 мг, 1,2 ммоль, 0,1 экв.) в бензоле (20 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Суспензию охлаждали до комнатной температуры, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc:гексан) с получением метил-2-(бромметил)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бензоата (EC1-095) в виде желтого масла (3,1 г, 73%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 4,78 (s,

2H), 3,68 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 381,1 и 383,1 [100%, (M+Na)⁺], 741,2 и 743,2 [20%, (2M+Na)⁺]. (Смотри WO2018/85247.)



EC1-155

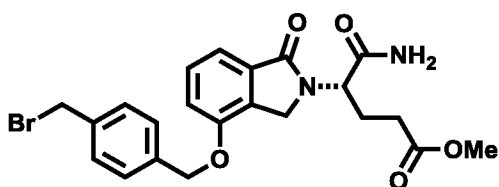
Метил (S) -5-амино-4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (EC1-155): Метил(S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат (610 мг, 3,1 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 2-(бромметил)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бензоата (EC1-095) (1,0 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл). Затем добавляли DIPEA (1,2 мл, 5,6 ммоль, 2,1 экв.) и суспензию перемешивали при 40 °С в течение ночи. Суспензию охлаждали до комнатной температуры, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и 1 М HCl (20 мл). Органическую фазу промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл), рассолом (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH:CH₂Cl₂) с получением метил (S)-5-амино-4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (EC1-155-B3, EC2-151) в виде желтого масла (520 мг, 46%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 0,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 4,49 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Гц, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,09 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,07–2,01 (m, 2H), 1,99–1,91 (m, 1H), 1,86–1,76 (m, 1H), 0,75 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 407,2 [100%, (M+H)⁺], 835,5 [50%, (2M+H)⁺]. (Смотри WO2018/85247.)



EC1-156

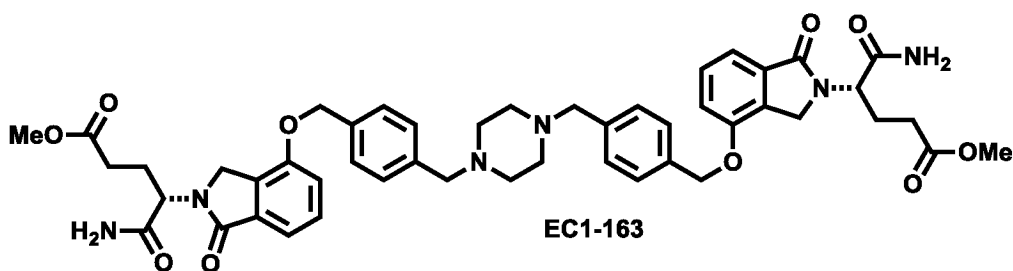
Метил (S) -5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (EC1-156): Карбонат калия (510 мг, 3,7 ммоль, 0,5 экв.) добавляли к раствору метил (S)-5-амино-4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (EC1-155) (3,0 г, 7,4 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) и H₂O (1 мл), и реакционная смесь

перемешивалась при комнатной температуре в течение 40 минут. Добавляли соляную кислоту (12 н., 0,6 мл, 7,4 ммоль, 1,0 экв.) и ацетонитрил (10 мл), суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи, получая метил (*S*)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (EC1-156) (2,1 г, 99%) в виде густого оранжевого масла, которое использовали на следующем этапе без очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,5, 0,8 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 4,71 (dd, *J* = 10,5, 4,8 Гц, 1H), 4,46 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 4,30 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,28–2,22 (m, 2H), 2,21–2,13 (m, 1H), 2,09–1,97 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): *m/z* 293,2 [100%, (M+H)⁺], 315,1 [100%, (M+Na)⁺], 607,2 [80%, (2M+Na)⁺], 291,1 [100%, (M–H)⁺]. (Смотри WO2014/39960.)

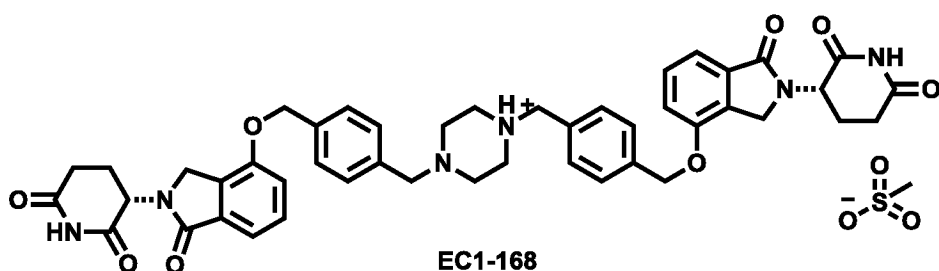


EC1-157

Метил (*S*)-5-амино-4-(4-((4-(бромметил)бензил окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (EC1-157): Карбонат калия (141 мг, 1,02 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору (*S*)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (EC1-156) (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (4 мл), затем 1,4-бис (бромметил) бензол (269 мг, 1,02 ммоль, 3,0 экв.), и реакционная смесь перемешивалась при 50°C в течение 2 часов. Неочищенный остаток суспендировали в смеси 1:1 (MeOH:CH₂Cl₂, 10 мл), фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH:CH₂Cl₂) с получением метил (*S*)-5-амино-4-(4-((4-(бромметил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (EC1-157) в виде бледно-желтого масла (90 мг, 56%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,58 (s, 1H), 7,51–7,42 (m, 5H), 7,29 (ddd, *J* = 8,1, 5,5, 0,8 Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,76–4,69 (m, 3H), 4,55 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 4,43 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,30–2,16 (m, 3H), 2,12–2,04 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 971,2 и 973,2 [50%, (2M+Na)⁺]. (См. US2018/224435.)



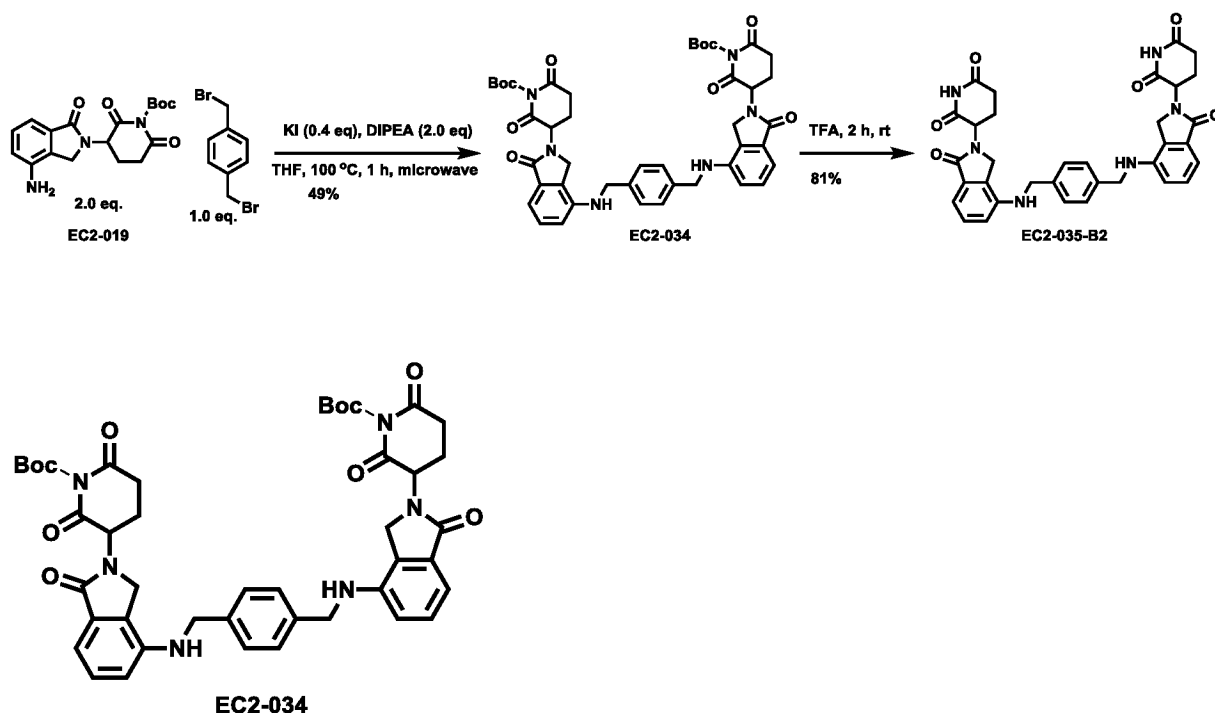
Диметил 4,4'-((((пиперазин-1,4-диилбис(метилден))бис(4,1-фенилен))бис(метилден))бис(окси))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))(4*S*,4'*S*)-бис(5-амино-5-оксопентаноат) (EC1-163): Пиперазин (18 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору метилового эфира (*S*)-5-амино-4-(4 -((4-(бромметил) бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (EC1-157) (200 мг, 0,42 ммоль, 2,1 экв.) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) с последующим добавлением DIPEA (73 мкл, 2,1 экв.) и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (10 мл). Органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-20% MeOH: CH₂Cl₂) с получением диметил 4,4'-((((пиперазин-1,4-диилбис(метилден))бис(4,1-фенилен))бис(метилден))бис(окси))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))(4*S*,4'*S*)-бис(5-амино-5-оксопентаноата) (EC1-163) (120 мг, 66%) как бледно-желтое твердое вещество. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (s, 2H), 7,48–7,41 (m, 6H), 7,35–7,27 (m, 8H), 7,18 (s, 2H), 5,22 (s, 4H), 4,72 (dd, *J* = 10,5, 4,9 Гц, 2H), 4,53 (d, *J* = 17,7 Гц, 2H), 4,40 (d, *J* = 17,7 Гц, 2H), 3,50 (s, 4H), 2,46–2,29 (m, 6H), 2,28–2,22 (m, 3H), 2,23–2,15 (m, 2H), 2,11–2,03 (m, 3H), 1,28–1,22 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 875,4 [100%, (M+H)⁺].



(4-(4-(((2-((*S*)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)-114-пиперазин-1-ил)(4-(((2-((*S*)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)фенил)метилимметилсульфонат (EC1-168): раствор KO^tBu (24 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл) медленно добавляли к раствору диметил-4,4'-((((пиперазин-1,4-диилбис(метилден))бис(4,1-фенилен))бис(метилден))бис(окси))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))(4*S*,4'*S*)-бис(5-амино-5-

оксопентаноат) (EC1-163) (95 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (1,0 мл) при 0 °С и перемешивали в течение 30 минут. Соляную кислоту (0,2 мл 1,0 М водного раствора) медленно добавляли при той же температуре, а затем смесь подщелачивали насыщ. NaHCO_3 (10 мл). Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением свободного основания EC1-168 (35 мг). Свободное основание EC1-168 (35 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в MeOH (5 мл), добавляли метилсульфоновую кислоту (2,9 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпаривание растворителя давало конечный сульфонат (EC1-168) в виде бледно-желтого твердого вещества (39 мг, 43% за две стадии).; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 2H), 9,45 (s, 1H), 7,67–7,39 (m, 8H), 7,35 - 7,25 (m, 6H), 5,34 - 5,19 (m, 4H), 5,12 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 2H), 4,42 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 4,34 (brs, 2H), 4,26 (d, $J = 17,5$ Гц, 2H), 3,62–3,44 (m, 3H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,97–2,86 (m, 4H), 2,65–2,54 (m, 3H), 2,47–2,36 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,04–1,95 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 811,4 [100%, $(\text{M}+\text{H})^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_8$ 811,3450 $(\text{M}+\text{H})^+$, найдено 811,3448.

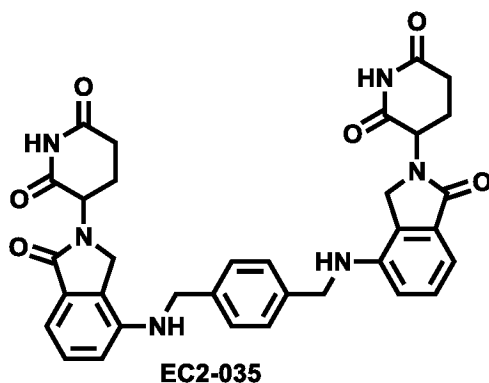
Схема синтеза 30:



Ди-трет-бутил

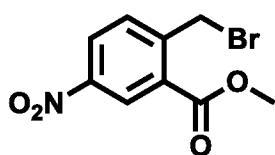
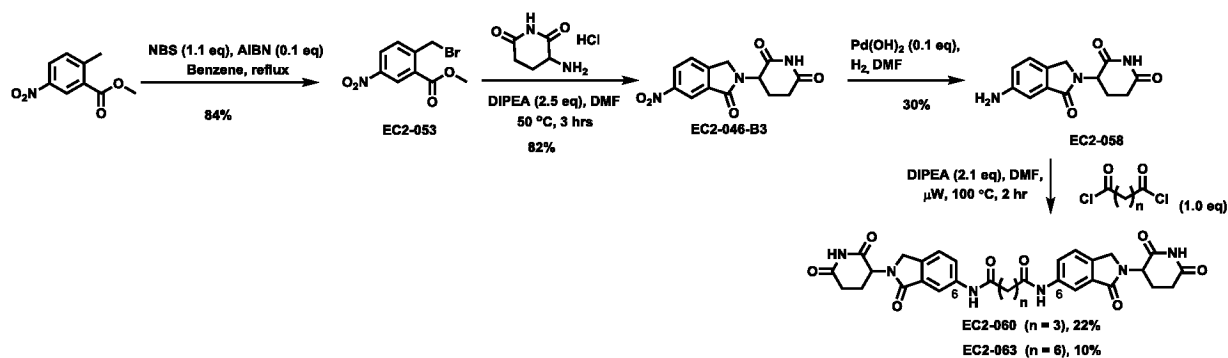
3,3'-(((1,4-фениленбис(метилен))бис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-034): 1,4-Бис(бромметил)бензол (70 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к суспензии трет-бутил-3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-019) (200

мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.). Затем добавляли йодид калия (40 мг, 0,22 ммоль, 0,4 экв.) в ТГФ (1,2 мл) и DIPEA (94 мкл, 0,56 ммоль, 2,0 экв.), и суспензию нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc: гексан, 1% Et₃N) с получением *ди-трет--бутил-3,3'-(((1,4-фениленбис(метилден))бис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат)* (EC2-157, EC2-034-B2) (104 мг, 47%) как бледно-желтое твердое вещество. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,34 (s, 4H), 7,20 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,40–6,33 (m, 2H), 5,35 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Гц, 2H), 4,40–4,28 (m, 6H), 4,19 (d, *J* = 17,1 Гц, 2H), 3,15 (ddd, *J* = 18,2, 13,5, 5,6 Гц, 2H), 2,86–2,78 (m, 2H), 2,44–2,33 (m, 2H), 2,14–2,07 (m, 2H), 1,49 (s, 18H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 621,3 [100%, (M–2Вос+H)⁺], 721,4 [100%, (M–Вос+H)⁺], 843,3 [100%, (M+Na)⁺].



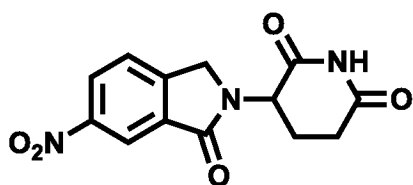
3,3'-(((1,4-фениленбис(метилден))бис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (EC2-035-B2 или EC2-183): *ди-трет--бутил 3,3'-(((1,4-фениленбис(метилден))бис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат)*(EC2-034) (170 мг, 0,20 ммоль) растворяли в TFA (2 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. TFA удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH (3 × 5 мл), получая конечный димер (EC2-035) в виде бледно-желтого твердого вещества (100 мг, 81%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,08 (s, 2H), 7,40 (s, 4H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,40 (s, 2H), 5,18 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Гц, 2H), 4,46–4,40 (m, 4H), 4,36 (d, *J* = 17,2 Гц, 2H), 4,24 (d, *J* = 17,2 Гц, 2H), 3,06–2,92 (m, 2H), 2,74–2,65 (m, 2H), 2,47–2,30 (m, 2H), 2,15–2,07 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): *m/z* 621,2 [100%, (M+H)⁺] и 619,0 [10%, (M–H)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₄H₃₂N₆O₈ 643,2276 (M+Na)⁺, найдено 643,2254.

Схема синтеза 31:



EC2-053

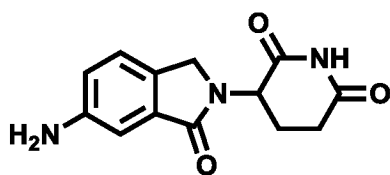
Метил 2-(бромметил)-5-нитробензоат (EC2-053): *N*-бромсукцинимид (5,0 г, 28 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору метил 2-метил-5-нитробензоата (5,0 г, 25 ммоль, 1,0 экв.) и AIBN (410 мг, 2,5 ммоль, 0,1 экв.) в бензоле (40 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Суспензию охлаждали до комнатной температуры, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc: гексан) с получением метил 2-(бромметил)-5-нитробензоата (EC2-053) в виде твердого вещества не совсем белого цвета (5,9 г, 84%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,59 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,43 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+): m/z 296,0 и 298,0 [40%, (M+Na)⁺]. (См. WO2017/197056.)



EC2-046

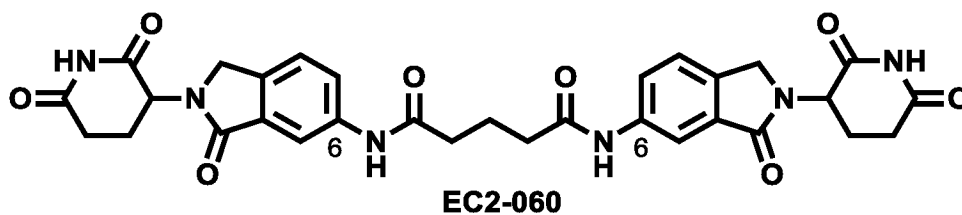
3- (6-Нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (EC2-046-B3): 3-аминопиперидин-2,6-дион.HCl (420 мг, 2,6 ммоль, 1,4 экв.) добавляли к раствору метил 2-(бромметил)-5-нитробензоата EC2-053 (500 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл), DIPEA (0,8 мл, 4,6 ммоль, 2,5 экв.), и суспензию перемешивали при 50 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали при пониженном

давлении. Остаток растирали с MeOH (50 мл), фильтровали и дополнительно промывали MeOH (50 мл) с получением 3-(6-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (EC2-046) в виде пурпурного твердого вещества (340 мг, 65%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,51 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J = 13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J = 18,6$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J = 18,6$ Гц, 1H), 2,99–2,87 (m, 1H), 2,67–2,59 (m, 1H), 2,48–2,36 (m, 1H), 2,10–2,03 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): m/z 290,0 [100%, (M+H) $^+$], 601,2 [100%, (2M+Na) $^+$], 288,1 [100%, (M–H) $^+$]. (Смотри WO2017/197056.)

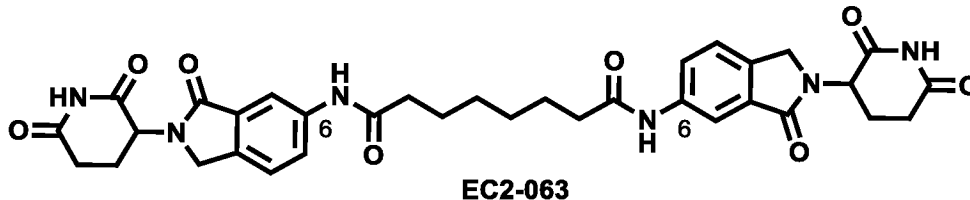


EC2-058

3- (6-Амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (EC2-058): суспензию Pd(OH) $_2$ (10% на угле, 366 мг, 0,1 экв.) в безводном ДМФ (45 мл) дегазировали в течение 15 минут, систему вакуумировали и повторно заполняли H $_2$ (3 раза), а затем выдерживали в атмосфере H $_2$ в течение 5 минут. Дегазированный раствор 3-(6-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (EC2-046) (1,5 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF (45 мл) медленно добавляли к суспензии и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H $_2$. Суспензию фильтровали через Celite® (ca. 2 дюйма) и промывали EtOAc (ca. 50 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0-20% MeOH:CH $_2$ Cl $_2$) с получением 3-(6-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (EC2-058) (400 мг, 30%) в виде пурпурного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,04 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 2,66–2,55 (m, 2H), 2,41–2,33 (m, 1H), 2,04–1,93 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): m/z 260,1 [100%, (M+H) $^+$], 519,2 [100%, (2M+H) $^+$], 258,2 [100%, (M–H) $^+$]. (Смотри WO2017/197056.)

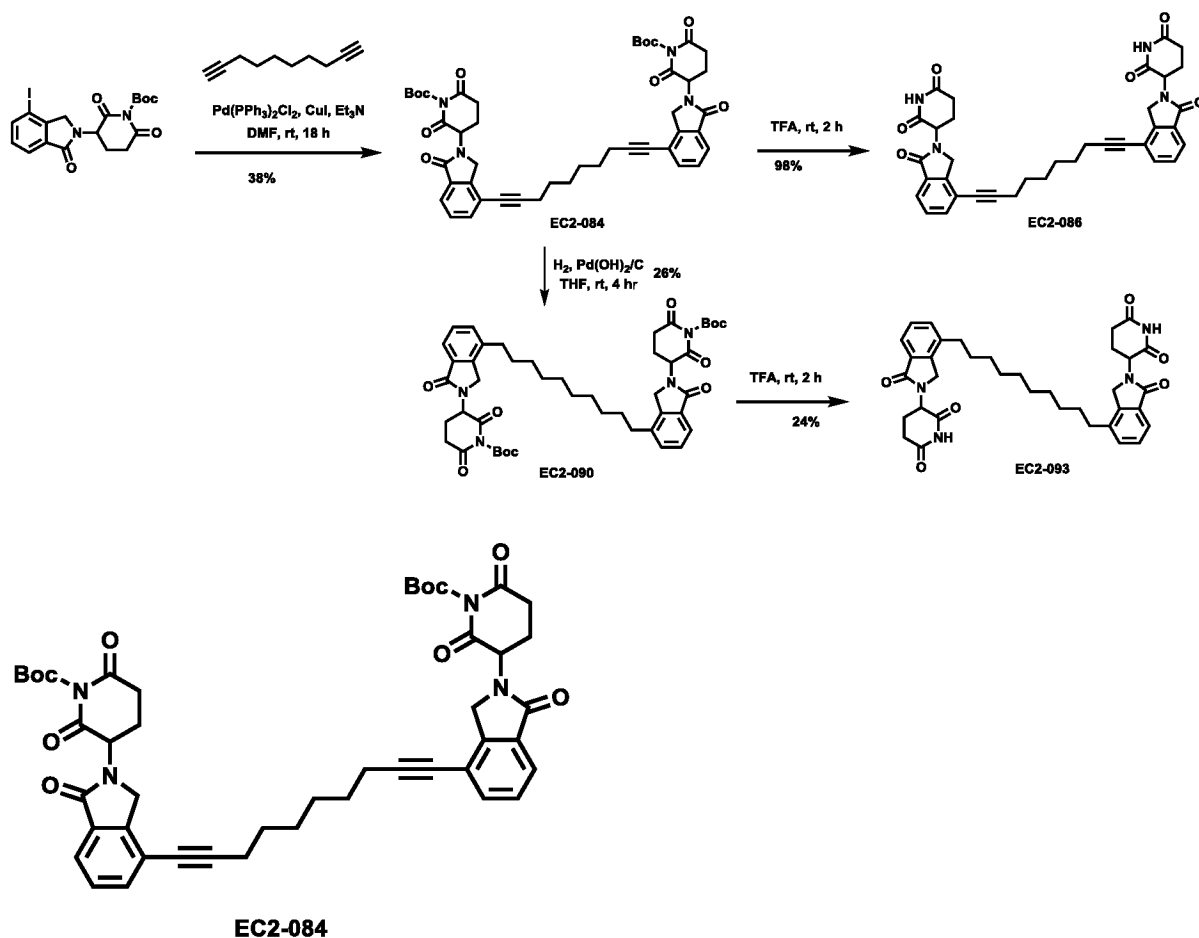


*N*¹,*N*⁵-бис(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)глутарамид (**EC2-060**): глутарилхлорид (12 мкл, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (33 мкл, 0,19 ммоль, 2,1 экв.) добавляли к суспензии 3-(6-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**EC2-058**) (50 мг, 0,19 ммоль, 2,1 экв.) в ДМФ (0,5 мл), и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 2 часов. Затем добавляли метанол (5 мл) и образовавшийся осадок собирали фильтрацией. Растирание с метанолом (5 × 5 мл) давало конечный димер (**EC2-060**) в виде не совсем белого твердого вещества (12 мг, 22%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (s, 2H), 10,17 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 7,77–7,67 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 5,10 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Гц, 2H), 4,40 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 4,28 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 2,96–2,87 (m, 2H), 2,66–2,57 (m, 2H), 2,47–2,36 (m, 6H), 2,09–1,89 (m, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): *m/z* 615,3 [20%, (M+H)⁺] и 613,4 [40%, (M–H)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₁H₃₀N₆O₈ 615,2198 (M+H)⁺, найдено 615,2187.



*N*¹,*N*⁸-бис(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)октандиамид (**EC2-063**): субероилхлорид (34 мкл, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (66 мкл, 0,39 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к суспензии 3-(6-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**EC2-058**) (100 мг, 0,39 ммоль, 2,1 экв.) в ДМФ (1,0 мл), и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc:гексан, затем 0–2% MeOH:CH₂Cl₂) с получением конечного димера (**EC2-063**) в виде не совсем белого твердого вещества (12 мг, 10%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (s, 2H), 10,10 (s, 2H), 8,10 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,71 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 5,09 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Гц, 2H), 4,40 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 4,27 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 2,96–2,85 (m, 2H), 2,67–2,56 (m, 2H), 2,44–2,30 (m, 6H), 2,06–1,97 (m, 2H), 1,68–1,57 (m, 4H), 1,41–1,29 (d, *J* = 24,1 Гц, 4H); МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₄H₃₆N₆O₈ 657,2667 (M+H)⁺, найдено 657,2666.

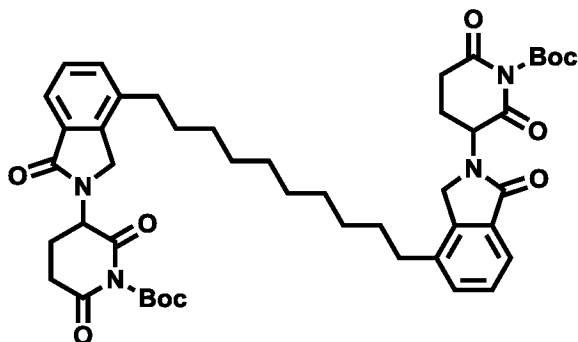
Схема синтеза 32:



Ди-*tert*-бутил 3,3'-(дека-1,9-диин-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-084):

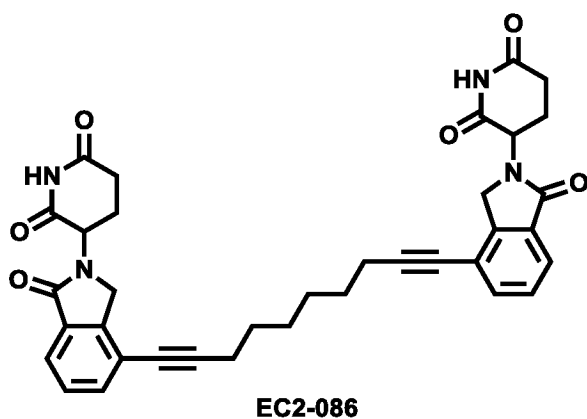
Бис(трифенилфосфин)дихлорид палладия (II) (4,4 мг, 0,06 ммоль) и йодид меди (I) (1 мг, 0,06 ммоль) растворяли в безводном DMF (1 мл) и через смесь барботировали аргон в течение *ca.* 10 минут. *Трет*-бутил-3-(4-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль, 2,1 экв.) и дека-1,9-диин (17 мкл, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением ТЕА (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, неочищенный остаток разбавляли EtOAc (~10 мл) и фильтровали через короткую пробку из Celite®. Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc: гексан, 1% Et₃N) с получением ди-*tert*-бутил-3,3'-(дека-1,9-диин-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-084) в виде бледно-желтого твердого вещества (31 мг, 38%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,71 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (td, *J* = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 5,36 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Гц, 2H), 4,48 (dd, *J* = 17,6, 3,1 Гц, 2H), 4,32 (d, *J* = 17,6 Гц,

2H), 3,19–3,07 (m, 2H), 2,83–2,74 (m, 3H), 2,60–2,53 (m, 2H), 2,12–2,04 (m, 2H), 1,68–1,55 (m, 4H), 1,53–1,50 (m, 2H), 1,48 (s, 18H), 1,32–1,22 (s, 3H), 0,89–0,81 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 619,3 [100%, (M-2Boc+H)⁺], 841,4 [100%, (M+Na)⁺].

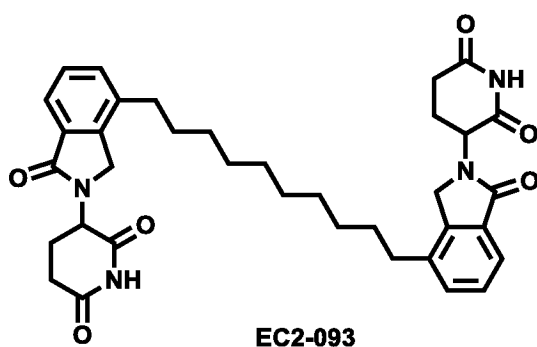


EC2-090

Ди-*трет*-бутил-3,3'-(декан-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-090): суспензия Pd(OH)₂ (10% на угле, 20 мг, 0,1 экв.) в безводном ТГФ (5 мл) дегазировали в течение 15 минут, систему вакуумировали и повторно заполняли H₂ (3 раза), а затем выдерживали в атмосфере H₂ в течение 5 минут. Дегазированный раствор ди-*трет*-бутил-3,3'-(дека-1,9-диин-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-084) (64 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (5 мл) медленно добавляли к суспензии и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов в атмосфере H₂. Суспензию фильтровали через Celite® (ca. 2 дюйма) и промывали EtOAc (ca. 10 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc:гексан) с получением ди-*трет*-бутил 3,3'-(декан-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-090) (17 мг, 26%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,75–7,69 (m, 2H), 7,65–7,62 (m, 2H), 7,55–7,51 (m, 2H), 5,36 (d, *J* = 13,2, 5,4 Гц, 2H), 4,45 (d, *J* = 17,1Hz, 2H), 4,31–4,24 (m, 2H), 3,16–3,09 (m, 3H), 2,80–2,70 (m, 6H), 2,28–2,18 (m, 6H), 2,12–2,03 (m, 5H), 2,12–2,04 (m, 5H), 1,28–1,23 (m, 3H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): m/z 627,4 [100%, (M-2Boc+H)⁺], 649,3 [50%, (M-2Boc+Na)⁺], 625,2 [100%, (M-2Boc-H)⁺].



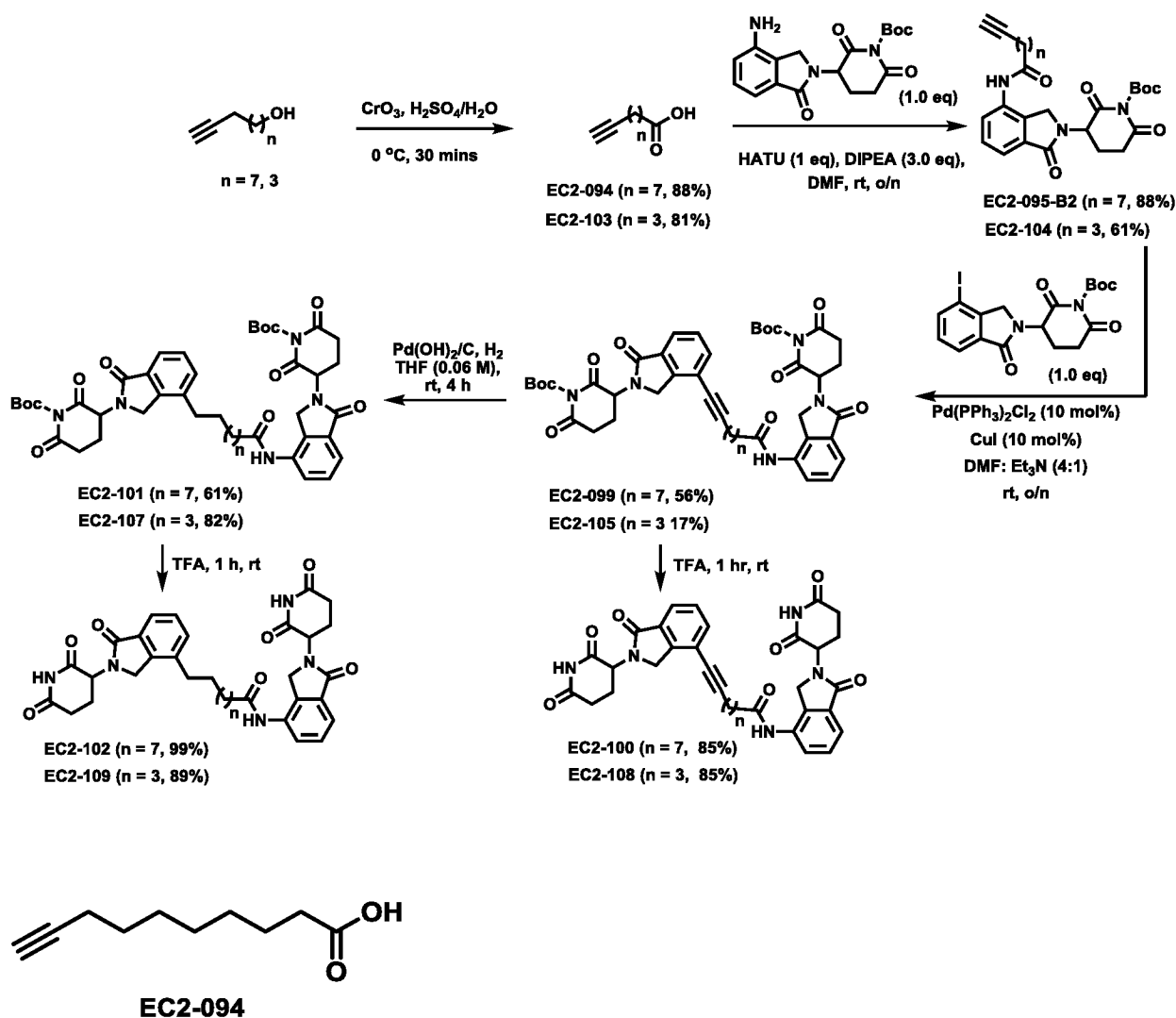
3,3'-(Дека-1,9-диин-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (EC2-086): ди-*трет*-бутил-3,3'-(дека-1,9-диин-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-084) (30 мг, 0,036 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в TFA (2,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH (2×5 мл) с получением конечного димера (EC2-086) в виде бледно-желтого твердого вещества (22 мг, 98%). ВЭЖХ: 96% [t_R = 16,6 мин, градиент MeOH - вода 5%-95% (с 0,1% TFA)], 20 мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 2H), 7,70 (ddd, J = 7,7, 2,6, 1,0 Гц, 2H), 7,62 (ddd, J = 7,7, 2,2, 1,0 Гц, 2H), 7,50 (td, J = 7,6, 2,3 Гц, 2H), 5,14 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 2H), 4,45 (dd, J = 17,6, 3,6 Гц, 2H), 4,31 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 2,95–2,86 (m, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,48–2,34 (m, 4H), 2,02–(m, 2H), 1,67–1,45 (m, 8H), 1,24 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 619,2 [50%, (M+H) $^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$ 641,2371 (M+Na) $^+$, найдено 641,2361.



3,3'-(Декан-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (EC2-093): ди-*трет*-бутил-3,3'-(декан-1,10-диилбис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (EC2-090) (17 мг, 0,027 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в TFA (1,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH (2×5 мл) и гексаном (2×5 мл) с получением конечного димера (EC2-093) в виде белого твердого

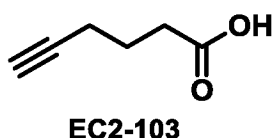
вещества (4 мг, 24%). ВЭЖХ: >95% [$t_R = 17,4$ мин, градиент MeOH - вода 5%-95% (с 0,1% TFA)], 20 мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 2H), 7,56 (dd, $J = 4,9, 3,7$ Гц, 2H), 7,48–7,43 (m, 4H), 5,13 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 2H), 4,46 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 4,30 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 2,93 (ddd, $J = 18,1, 13,7, 5,4$ Гц, 2H), 2,67–2,60 (m, 4H), 2,47–2,34 (m, 2H), 2,07–1,96 (m, 2H), 1,59 (s, 4H), 1,38–1,18 (m, 14H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 649,3 [40%, (M+Na) $^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$ 649,2997 (M+Na) $^+$, найдено 649,2985.

Схема синтеза 33:

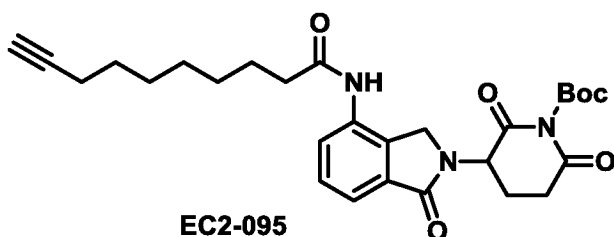


Дек-9-иновая кислота (ЕС2-094): реагент Джонса (2 М, 1,78 мл, 3,56 ммоль, 1,1 экв.) добавляли по каплям к раствору дек-9-ин-1-ола (500 мг, 3,24 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (32 мл) при 0°C, и реакционную смесь оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 30 минут. Ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл), две

фазы разделяли и органическую фазу промывали NaHCO_3 (3×20 мл). Водную фазу собирали, подкисляли добавлением 1 М HCl до $\text{pH} = 1$ и остаток повторно экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Эти органические экстракты сушили (MgSO_4) и растворитель выпаривали, получая дец-9-иновую кислоту (EC2-094) (480 мг, 88%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3-d) δ 2,28 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,11 (td, $J = 7,1$, 2,7 Гц, 2H), 1,87 (t, $J = 2,7$ Гц, 1H), 1,57 (p, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,50–1,41 (m, 2H), 1,38–1,20 (m, 6H). (Смотри Morcillo, et al., *J. Org. Chem.*, 76:2277-81, 2011.)

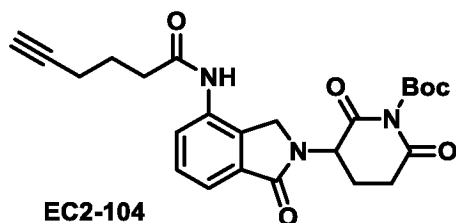


Гекс-5-иновая кислота (EC2-103): ее получали тем же способом, что и EC2-094, из гекс-5-ин-1-ола (318 мг, 3,24 ммоль, 1,0 экв.) с получением гекс-5-иновой кислоты (EC2-103) (293 мг, 81%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3-d) δ 2,45 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,23 (td, $J = 6,9$, 2,7 Гц, 2H), 1,91 (t, $J = 2,7$ Гц, 1H), 1,80 (p, $J = 7,1$ Гц, 2H). (Смотри Earl; V., *J. Org. Chem.*, 49:4786-4800, 1984.)

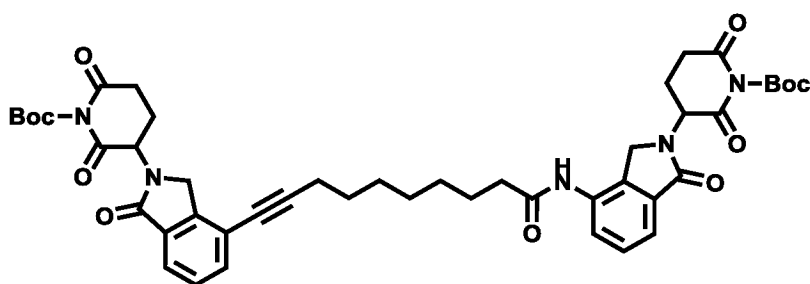


Трет-бутил 3-(4-(дек-9-инамидо)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-095): трет-бутил 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-019) (128 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и дек-9-иновую кислоту (EC2-094) (90 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (3 мл). Затем добавляли HATU (140 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (192 мкл, 1,1 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали NH_4Cl (10 мл), NaHCO_3 (2×10 мл), рассолом (10 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил3-(4-(дец-9-инамидо)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-095-B2, EC2-098) (174 мг, 95%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,2$, 1,7 Гц, 1H), 7,55–7,47 (m, 2H), 5,39 (dd, $J = 13,4$, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J = 17,4$ Гц,

1H), 3,14 (ddd, $J = 18,2, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,85–2,76 (m, 1H), 2,74–2,72 (m, 1H), 2,39–2,34 (m, 1H), 2,21–2,06 (m, 4H), 1,66–1,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47–1,21 (m, 9H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 410,2 [100%, (M–Boc+H)⁺].

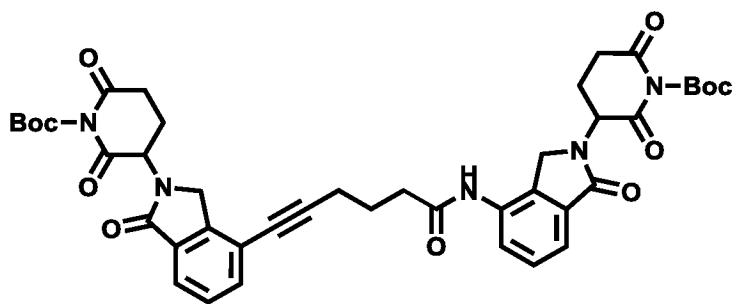


Трет-бутил-3-(4-(гекс-5-инамидо)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-104): Трет-бутил-3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-019) (256 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) и гекс-5-иновую кислоту (EC2-103) (123 мг, 1,1 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (6 мл). Затем добавляли HATU (280 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (384 мкл, 1,1 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали NH₄Cl (10 мл), NaHCO₃ (2 × 10 мл), рассолом (10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с MeOH (10 мл) с получением трет-бутил-3-(4-(гекс-5-инамидо)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (**EC2-104**) (194 мг, 61%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,56–7,47 (m, 2H), 5,39 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 3,20–3,09 (m, 1H), 2,83 (t, $J = 2,7$ Гц, 1H), 2,49–2,46 (m, 1H), 2,25 (td, $J = 7,0, 2,6$ Гц, 2H), 2,14–2,05 (m, 1H), 1,79 (p, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,32–1,20 (m, 2H), 0,90–0,80 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 354,2 [30%, (M–Boc+H)⁺], 929,4 [40%, (2M+Na)⁺].



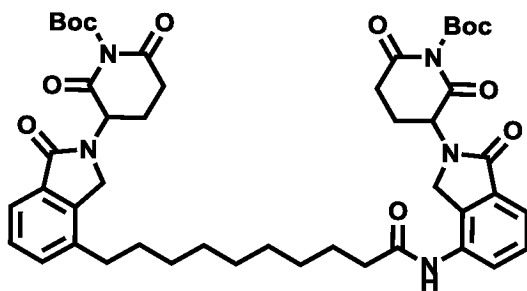
Трет-бутил-3-(4-(10-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-10-оксodeк-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-099): Его получали таким же способом, как

EC2-084 из *трет*-бутил-3-(4-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (38 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил-3-(4-(дец-9-инамидо)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-095) (50 мг, 0,1 ммоль, 1,2 экв.) с получением *трет*-бутил-3-(4-(10-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-10-оксодек-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-099) в виде бледно-желтого твердого вещества (38 мг, 56%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,66–7,60 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 7,4, 3,1$ Гц, 1H), 7,52–7,49 (m, 1H), 5,38 (td, $J = 13,2, 5,1$ Гц, 2H), 4,48 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,44–4,29 (m, 3H), 3,20–3,08 (m, 2H), 2,84–2,74 (m, 2H), 2,64 (q, $J = 1,9$ Гц, 1H), 2,46–2,33 (m, 3H), 2,14–2,04 (m, 2H), 1,56–1,67 (m, 3H), 1,495 (s, 9H), 1,493 (s, 9H), 1,47–1,42 (m, 2H), 1,40–1,22 (m, 6H), 0,90–0,83 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 652,3 [100%, (M–2Boc+H) $^+$], 774,3 [80%, (M–Boc +Na) $^+$], 874,2 [80%, (M+Na) $^+$].



EC2-105

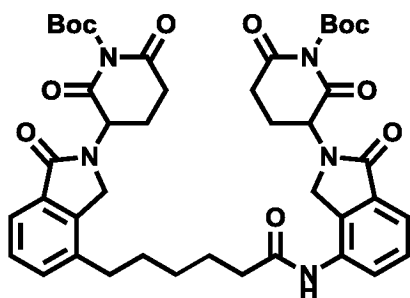
***Трет*-бутил 3-(4-(6-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-6-оксогекс-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-105):** Это было приготовлено так же, как EC2-084 из *трет*-бутил 3-(4-йодо-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (72 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил 3-(4-(гекс-5-инамидо)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-104) (83 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) с получением *трет*-бутил 3-(4-(6-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-6-оксогекс-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-105) в виде белого твердого вещества (14 мг, 17%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 7,83 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,74–7,70 (m, 1H), 7,68–7,60 (m, 2H), 7,58–7,51 (m, 2H), 5,36 (td, $J = 14,1, 5,1$ Гц, 2H), 4,53–4,31 (m, 4H), 3,17–3,08 (m, 2H), 2,84–2,71 (m, 2H), 2,65–2,55 (m, 2H), 2,43–2,34 (m, 2H), 2,13–2,00 (m, 2H), 1,98–1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,31–1,21 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): m/z 818,3 [30%, (M+Na) $^+$], 794,4 [50%, (M–H) $^+$].



EC2-101

Трет-бутил 3-(4-(10-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-10-оксодецил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-101): Это было приготовлено так же, как EC2-090 из трет-бутил 3-(4-(10-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-10-оксодек-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-099) (17 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) с получением трет-бутил 3-(4-(10-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-10-оксодецил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-101) (12 мг, 71%) в виде белого твердого вещества, которое было использовано на следующем этапе без дополнительной очистки.

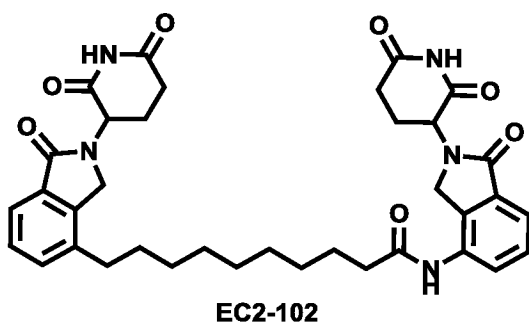
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,81 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,72–7,60 (m, 2H), 7,59–7,54 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 5,43 (ddd, $J = 17,9, 13,3, 5,1$ Гц, 2H), 4,55 (d, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,50–4,36 (m, 3H), 3,25–3,15 (m, 2H), 2,91–2,81 (m, 2H), 2,74–2,67 (m, 2H), 2,63–2,59 (m, 2H), 2,51–2,45 (m, 2H), 2,44–2,38 (m, 2H), 2,19–2,10 (m, 2H), 1,70–1,62 (m, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 1,43–1,27 (m, 7H), 0,95–0,88 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 656,4 [20%, $(\text{M}-2\text{Boc}+\text{H})^+$], 878,4 [20%, $(\text{M}+\text{Na})^+$].



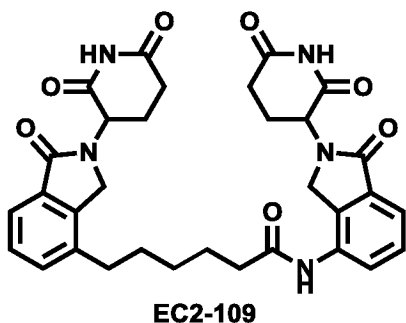
EC2-107

Трет-бутил 3-(4-(6-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-6-оксогексил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-107): Это было приготовлено так же, как EC2-090 из трет-бутил 3-(4-(6-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-4-ил)амино)-6-оксогекс-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-105) (8 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) с получением *трет*-бутил 3-(4-(6-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-6-оксогексил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилата (EC2-107) (17 мг, 82%) в виде белого твердого вещества, которое было использовано на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,59–7,49 (m, 4H), 5,48–5,36 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,49–4,37 (m, 3H), 3,90–3,81 (m, 2H), 3,65–3,15 (m, 2H), 2,90–2,81 (m, 2H), 2,77–2,67 (m, 2H), 2,48–2,40 (m, 2H), 2,18–2,09 (m, 2H), 1,77–1,69 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 1,49–1,41 (m, 2H), 1,37–1,26 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 600,3 [20%, (M–2Вос+H) $^+$], 822,3 [40%, (M+Na) $^+$].

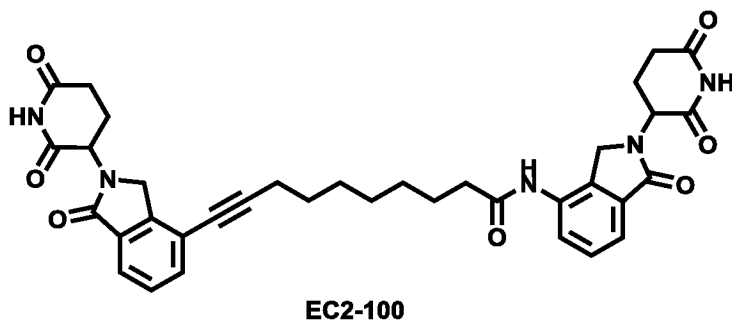


N,10-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)деканамид (EC2-102): *Трет*-бутил 3-(4-(10-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-10-оксодецил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-101) (12 мг, 0,01 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в TFA (2,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH (2 × 5 мл) с получением конечного димера (EC2-102) в виде белого твердого вещества (9 мг, 99%). ВЭЖХ: 98% [$t_R = 19,8$ мин, градиент MeOH-вода 20%-95% (с 0,1% TFA)], 20 мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,59–7,53 (m, 2H), 7,51–7,46 (m, 2H), 7,41–7,35 (m, 1H), 5,07 (ddd, $J = 13,0, 7,3, 5,1$ Гц, 2H), 4,38 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,31–4,20 (m, 3H), 2,85 (ddd, $J = 17,9, 13,0, 5,4$ Гц, 2H), 2,61–2,53 (m, 2H), 2,32–2,25 (m, 5H), 1,99–1,90 (m, 2H), 1,58–1,48 (m, 3H), 1,28–1,13 (m, 10H), 0,82–0,75 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): m/z 656,3 [40%, (M+H) $^+$] и 654,3 [100%, (M–H) $^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7$ 678,2898 (M+Na) $^+$, найдено 678,2880.



***N*,6-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)гексанами́д**

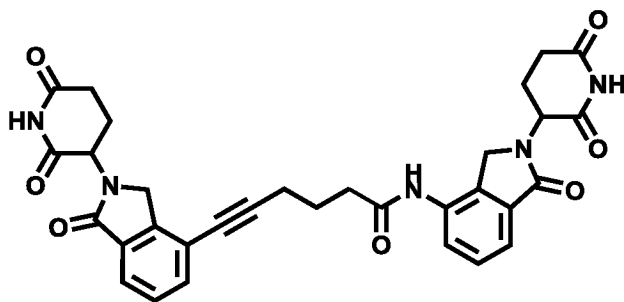
(EC2-109): *Трет*-бутил 3-(4-(6-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-6-оксогексил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-107) (17 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в TFA (2,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH (2 × 5 мл) с получением конечного димера (EC2-109) в виде белого твердого вещества (11 мг, 85%). ВЭЖХ: 96% [t_R = 16,3 мин, градиент MeOH-вода 20%-95% (с 0,1% TFA)], 20 мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,82–7,78 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 6,7, 1,9 Гц, 1H), 7,53–7,42 (m, 4H), 5,17–5,09 (m, 2H), 4,47 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,38–4,28 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,7, 5,4 Гц, 2H), 2,70–2,56 (m, 5H), 2,40–2,33 (m, 3H), 2,06–1,97 (m, 1H), 1,71–1,62 (m, 3H), 1,43–1,35 (m, 2H), 1,27–1,21 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 600,3 [100%, (M+H) $^+$], 622,2 [40%, (M+Na) $^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для C₃₂H₃₃N₅O₇ 600,2453 (M+H) $^+$, найдено 600,2477.



***N*,10-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)дек-9-инами́д**

(EC2-100): *трет*-бутил 3-(4-(10-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-10-оксодек-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (EC2-099) (8 мг, 0,009 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в TFA (1,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH (2 × 5 мл) с получением конечного димера (EC2-100) в виде белого твердого вещества (5 мг, 85%).

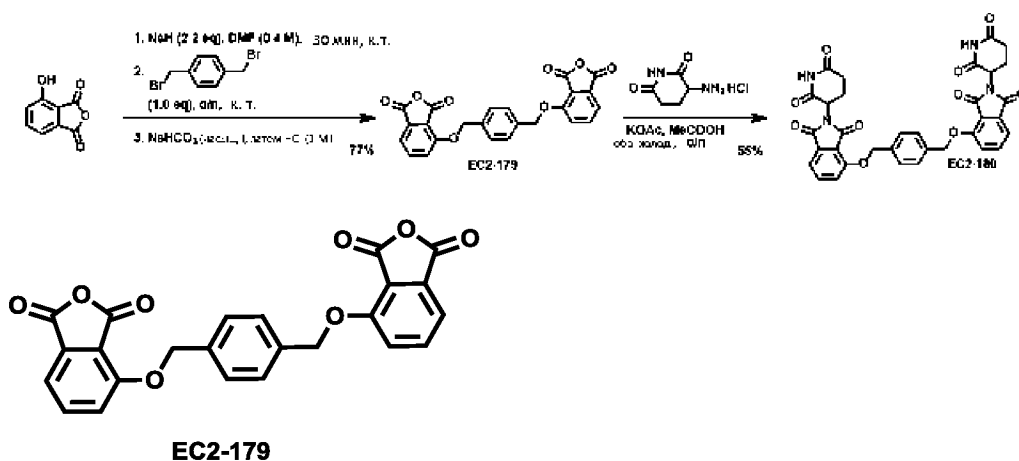
ВЭЖХ: 98% [t_R = 19,8 мин, градиент MeOH-вода 20%-95% (с 0,1% TFA)], 20 мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,66–7,60 (m, 2H), 7,54–7,47 (m, 2H), 5,18–5,11 (m, 2H), 4,45 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,39–4,27 (m, 3H), 2,97–2,86 (m, 2H), 2,66–2,56 (m, 2H), 2,39–2,30 (m, 5H), 2,07–1,96 (m, 2H), 1,67–1,55 (m, 3H), 1,51–1,41 (m, 2H), 1,40–1,20 (m, 6H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 652,4 [20%, (M+H) $^+$], 674,3 [20%, (M+Na) $^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$ 674,2585 (M+Na) $^+$, найдено 674,2602.



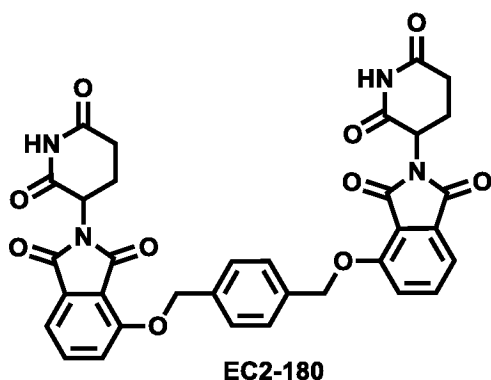
EC2-108

***N*,6-бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)гекс-5-инамид (EC2-108):** *трет*-бутил 3-(4-(6-((2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-6-оксогекс-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат (EC2-105) (14 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в TFA (2,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с MeOH (2 × 5 мл) с получением конечного димера (EC2-108) в виде бледно-желтого твердого вещества (10 мг, 93%). ВЭЖХ: 97% [t_R = 15,8 мин, градиент MeOH - вода 20% - 95% (с 0,1% TFA)], 20 мин; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 10,98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,81 (ddd, J = 7,6, 3,2, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (dt, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,67–7,60 (m, 2H), 7,56 (ddd, J = 7,6, 5,1, 3,4 Гц, 1H), 7,53–7,47 (m, 1H), 5,13 (ddd, J = 12,8, 7,4, 5,4 Гц, 2H), 4,47 (dd, J = 17,8, 3,5 Гц, 1H), 4,40–4,29 (m, 3H), 2,96–2,88 (m, 2H), 2,66–2,54 (m, 4H), 2,46–2,30 (m, 2H), 2,06–1,89 (m, 3H), 1,30–1,23 (m, 2H), 0,90–0,81 (m, 1H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): m/z 596,2 [100%, (M+H) $^+$], 618,2 [30%, (M+Na) $^+$]; МСВР (ИЭР+): m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7$ 596,2140 (M+H) $^+$, найдено 596,2118.

Схема синтеза 34:



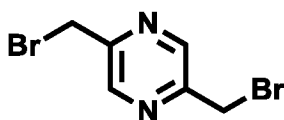
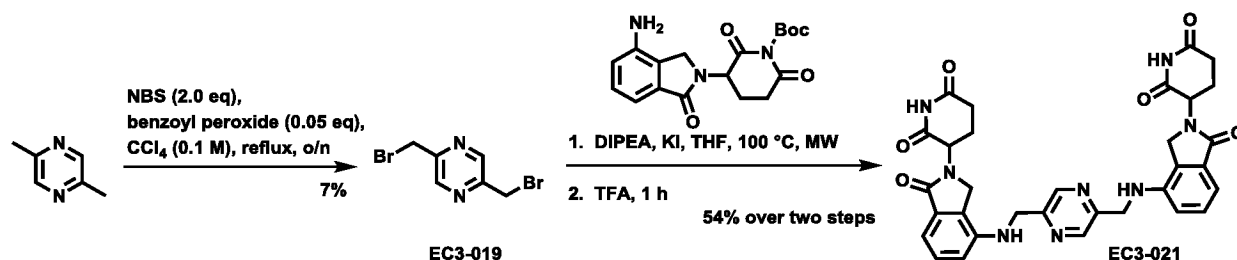
4,4'-((1,4-Фениленбис(метилен))бис(окси))бис(изобензофуран-1,3-дион) (EC2-179): Гидрид натрия (60%, 120 мг, 3,1 ммоль, 2,2 экв.) добавляли к раствору 4-гидроксиизобензофуран-1,3-диона (500 мг, 3,1 ммоль, 2,2 экв.) в ДМФ (7 мл) при 0°C и смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Затем добавляли бис-бромид 1,4-бис (бромметил)бензол (377 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (20 мл), насыщ. NaHCO₃ (20 мл), 1 М HCl (20 мл), рассол (20 мл), сухой (MgSO₄) и растворитель удаляли при пониженном давлении, чтобы получить 4,4'-((1,4-фениленбис(метилен))бис(окси))бис(изобензофуран-1,3-дион) (EC2-179) (472 мг, 77%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,4, 7,4 Гц, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,57 (s, 4H), 5,45 (s, 4H).



4,4'-((1,4-Фениленбис(метилен))бис(окси))бис(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион) (EC2-180): 4,4'-((1,4-Фениленбис(метилен))бис(окси))бис(изобензофуран-1,3-дион) (EC2-179) (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона.HCl (83 мг, 0,51

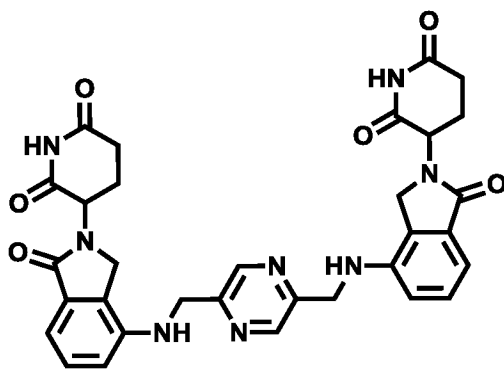
ммоль, 2,2 экв.) и ацетата калия (135 мг, 1,38 ммоль, 6,0 экв.) в ледяной уксусной кислоте (1,0 мл), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 120°C в течение ночи. Образовавшуюся пурпурную суспензию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растирали с MeOH (*ca.* 10 мл), фильтровали и дополнительно промывали MeOH (3 × 10 мл) с получением конечного димера (EC2-180) в виде серого твердого вещества (82 мг, 55%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,12 (s, 2H), 7,83 (t, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,56 (s, 4H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 5,40 (s, 4H), 5,10 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 2H), 2,95–2,81 (m, 2H), 2,66–2,53 (m, 4H), 2,09–1,99 (m, 2H); МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₄H₂₆N₄O₁₀ 668,1987 (M+NH₄)⁺, найдено 668,1976.

Схема синтеза 35:



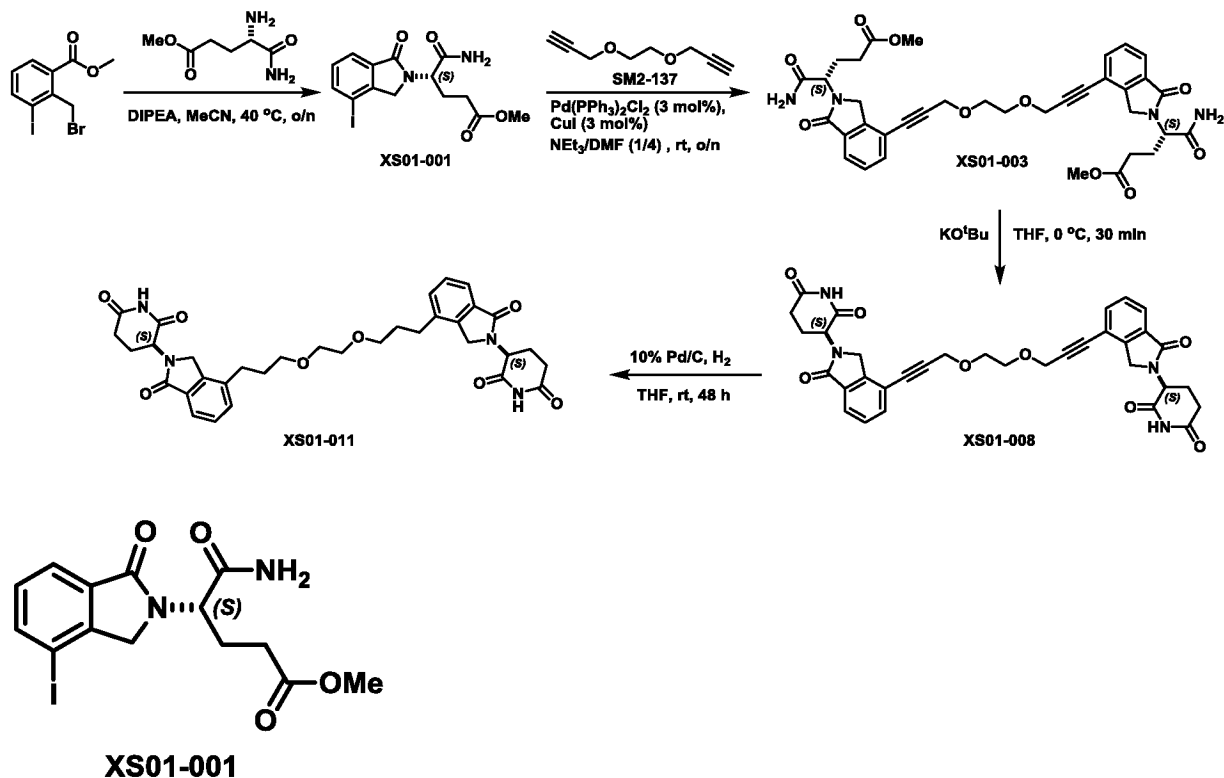
EC3-019

2,5-бис(бромметил)пиразин (EC3-019): 2,5-Диметилпиразин (500 мг, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) и *N*-бромсукцинимид (1,6 г, 9,2 ммоль, 2,0 экв.) суспендировали в CCl₄ (50 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 45 минут. Затем добавляли пероксид бензоила тремя порциями (25 мг, 22 мг и 15 мг) через 1 час, 4 часа и 4 часа перемешивания соответственно. После полного добавления пероксида реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, образовавшееся твердое вещество фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc: гексан) с получением 2,5-бис(бромметил)пиразина (EC3-019) в виде белого твердого вещества (85 мг, 7%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃-*d*) δ 8,60 (s, 2H), 4,49 (s, 4H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 265,0 и 267,0 [50%, (M+H)⁺]. (См. Guo, et al. *Biorg. Med. Chem.* 1041-1058, 2000.)

**EC3-021**

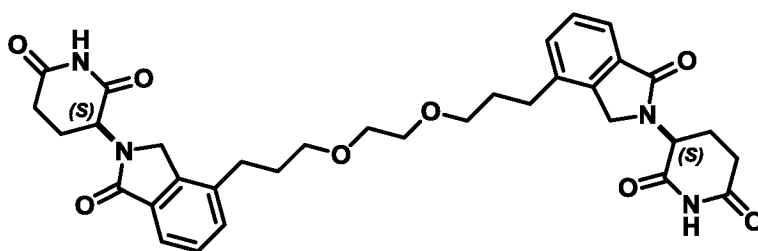
3,3'-(((Пиразин-2,5-диилбис(метилен))бис(азандиил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (EC3-021): 2,5-бис(бромметил)пиразин (EC3-019) (34 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору *трет*-бутил 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1- карбоксилата (EC2-040) (100 мг, 0,28 ммоль, 2,1 экв.) в ТГФ (0,6 мл) с последующим добавлением йодида калия (19 мг, 0,11 ммоль, 0,4 экв.) и DIPEA (47 мкл, 0,28 ммоль, 2,1 экв.) и суспензию нагревают в микроволновой печи при 100 °С в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0-20% MeOH:CH₂Cl₂, 1% Et₃N) с получением смеси (моно- и *бис*-Вос) защищенных и незащищенных димеров (101 мг). Смесь растворяли в TFA (2,0 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (0-20% MeOH:CH₂Cl₂, 1% Et₃N) с получением конечного димера (EC3-021) в виде бледно-желтого твердого вещества (44 мг, 54%). ВЭЖХ: 96% [*t_R* = 2,4 мин, градиент MeOH - вода 5%-95% (с 0,1% TFA)], 20 мин; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,01 (s, 2H), 8,62 (s, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,45 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 5,12 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Гц, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,8 Гц, 4H), 4,32 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 4,20 (d, *J* = 17,0 Гц, 2H), 2,93 (ddd, *J* = 17,3, 13,5, 5,4 Гц, 2H), 2,69–2,57 (m, 2H), 2,40–2,26 (m, 2H), 2,10–1,98 (m, 2H); ВЭЖХ–МС (ИЭР+) и (ИЭР–): *m/z* 623,4 [50%, (M+H)⁺] и 621,3 [20%, (M–H)⁺]; МСВР (ИЭР+): *m/z* рассчитано для C₃₂H₃₀N₈O₆ 623,2361 (M+H)⁺, найдено 623,2357.

Схема синтеза 36:



Метил(*S*) -5-амино-4-(4-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (XS01-001): Метил 2-(бромметил)-3-йодбензоат (1,00 г, 2,82 ммоль) и метил (*S*) -4,5-диамино-5-оксопентаноат (609 мг, 3,09 ммоль) суспендировали в MeCN (30 мл), и к смеси медленно добавляли DIPEA (765 мг, 5,92 ммоль). Затем смесь перемешивали при 40°C в атмосфере аргона в течение ночи. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме и к остатку добавляли H₂O (20 мл) и дихлорметан (20 мл). Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (3 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка сырого материала хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в дихлорметане) давала метил (*S*)-5-амино-4-(4-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (XS01-001) (640 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. Мр: 65 °C (дек); ВЭЖХ 79% (*t_R* = 10,7 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,77 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Гц, 1H), 4,42–4,22 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,26–2,17 (m, 1H), 2,16–2,02 (m, 1H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 403.1 (M+H)⁺.

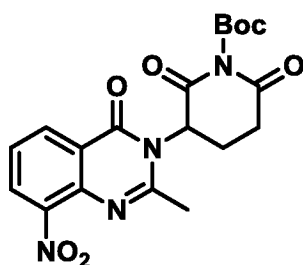
диил))(4*S*,4'*S*)-бис(5-амино-5-оксопентаноату) (XS01-003) (300 мг, 0,436 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали 30 мин. Для гашения реакции добавляли соляную кислоту (~ 1 мл 1*M*_{водн.} раствора). Добавляли гидроксид аммония, чтобы довести pH до 11. Органический растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме. Добавляли метанол (10 мл) и твердое вещество отфильтровывали из раствора с получением (3*S*,3'*S*)-3,3'-(((этан-1,2-диилбис(окси))бис(проп-1-ин-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (XS01-008) (172 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. Мр: 256°C (дек); ВЭЖХ 81% (t_R = 10,8 мин, CH₃ОН в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,01 (s, 2H), 7,84–7,60 (m, 4H), 7,55 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 5,14 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 2H), 4,54–4,42 (m, 6H), 4,35 (d, J = 17,8 Гц, 2H), 3,74 (s, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,01 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 623.3 (M+H)⁺.



XS01-011

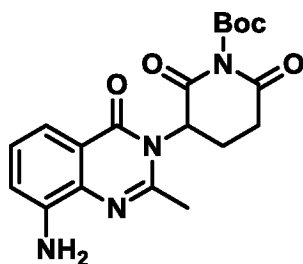
(3*S*,3'*S*)-3,3'-(((этан-1,2-диилбис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолине-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (XS01-011): Бис-алкин XS01-008 (100 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли к суспензии палладия на угле (10 мг 10% Pd/C) в ТГФ (2 мл). Раствор перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита, который промывали ТГФ. Растворитель из объединенного фильтрата и промывки удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая (3*S*,3'*S*)-3,3'-(((этан-1,2-диилбис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(1-оксоизоиндолин-4,2-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (XS01-011) (31 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,9% (t_R = 7,00 мин, CH₃ОН в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 235 °C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 2H), 7,57 (dd, J = 6,0, 2,6 Гц, 2H), 7,49–7,36 (m, 4H), 5,13 (dd, J = 13,4, 5,1 Гц, 2H), 4,45 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 4,30 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,44–3,36 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Гц, 4H), 2,63–2,52 (m, 2H), 2,48–2,30 (m, 2H), 2,06–1,90 (m, 2H), 1,91–1,74 (m, 4H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 631,4 (M+H)⁺; МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₄H₃₉N₄O₈ (M+H)⁺ 631,2762, найдено 631,2761.

Охлажденную суспензию фильтровали и промывали пиридином. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе под вакуумом. Полученную смесь перемешивали в (1М) HCl (48 мл), этилацетате (24 мл) и диэтиловом эфире (24 мл) в течение 2 часов. Суспензию фильтровали и промывали H₂O (24 мл) и этилацетатом (24 мл), получая черное твердое вещество, которое перемешивали с метанолом (20 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество фильтровали и промывали метанолом с получением 3-(2-метил-8-нитро-4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил)пиперидин-2,6-диона (1,77 г, 35%) в виде черного твердого вещества. ВЭЖХ 99,9% (t_R = 6,95 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,66 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 11,6, 5,7 Гц, 1H), 2,94–2,76 (m, 1H), 2,73–2,56 (m, 5H), 2,22 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 317,1 (M+H)⁺.

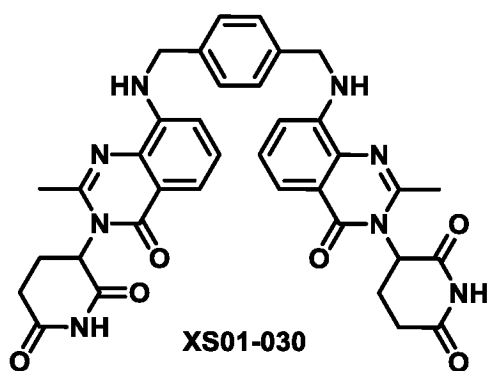


XS01-018

Трет-бутил 3-(2-метил-8-нитро-4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (XS01-018): 3-(2-Метил-8-нитро-4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил)пиперидин-2,6-дион (XS01-016) (1,84 г, 5,82 ммоль), ди-*трет*-бутил дикарбонат (1,91 г, 8.73 ммоль) и DMAP (71 мг, 0,58 ммоль) суспендировали в диоксане (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая неочищенный остаток. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл), промывали H₂O (3 × 10 мл) и рассолом (3 × 10 мл), сушили (Na₂SO₄) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (8 мл), через 30 минут образовывалось твердое вещество, фильтровали и осторожно промывали смесью метанол/гексан (9/1) с получением *трет*-бутил-3-(2-метил-8-нитро-4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (XS01-018) (1,82 г, 75%) в виде черного твердого вещества. ВЭЖХ 87,2% (t_R = 11,33 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,46–8,14 (m, 2H), 7,67 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,62 (dd, J = 11,8, 5,6 Гц, 1H), 3,10–2,95 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,50 (s, 9H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 417,2 (M+H)⁺.

**XS01-022**

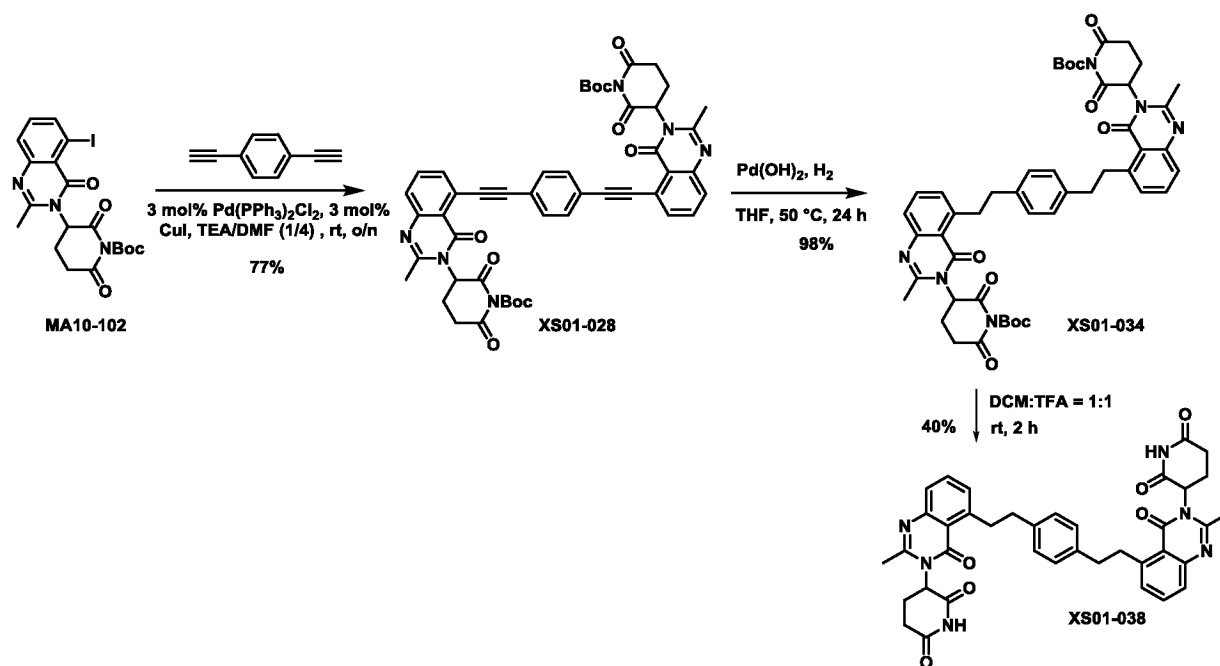
Трет-бутил 3-(8-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (XS01-022): Трет-бутил 3-(2-метил-8-нитро-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (XS01-018): (1,80 г, 4,33 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли к суспензии гидроксида палладия (20% на угле, 210 мг) в ТГФ (50 мл). Раствор перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита, который промывали ТГФ. Растворитель из объединенного фильтрата и промывки удаляли с помощью роторного испарителя в вакууме, получая трет-бутил-3-(8-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (XS01-022) (1,63 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 91,7% ($t_R = 10,55$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,26–7,09 (m, 2H), 6,98 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,49 (dd, $J = 11,7, 5,7$ Гц, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80–1,72 (m, 1H), 1,50 (s, 9H); ВЭЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 387,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**XS01-030**

3,3'-(((1,4-Фениленбис(метилен))бис(азандирил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-8,3(4H)-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (XS01-030): трет-бутил 3-(8-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (XS01-022) (100 мг, 0,258 ммоль), 1,4-бис(бромметил)бензол (33 мг, 0,123 ммоль) и йодид калия (8 мг, 0,05 ммоль) суспендировали в ТГФ (1 мл), к раствору добавляли DIPEA (45 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 часов, 100 °С в течение 2 часов и 120 °С в течение 1 часа в микроволновом реакторе. За реакцией следили с помощью ВЭЖХ-МС. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме и к остатку

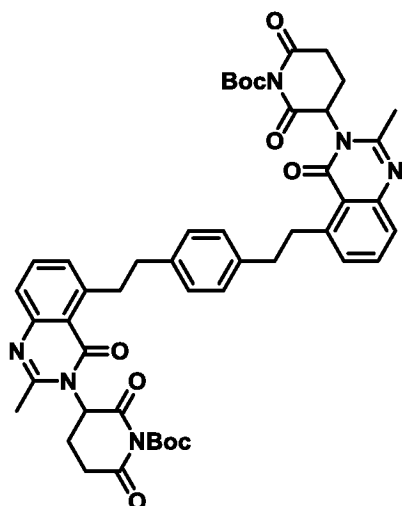
добавляли воду (10 мл) и дихлорметан (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (3×10 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Этот неочищенный остаток растворяли в смеси DCM:TFA = 4:1 (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли на ротаторном испарителе в вакууме. К остатку добавляли дихлорметан (10 мл) и смесь промывали насыщ. Раствор NaHCO_3 (3×10 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (2 мл), и MeOH (20 мл) использовали для растирания с получением XS01-030 (25 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. Мр: 230°C (дек); ВЭЖХ 98% ($t_R = 7,00$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11,01 (s, 2H), 7,31 (s, 4H), 7,22–6,99 (m, 4H), 6,81–6,51 (m, 2H), 5,24 (dd, $J = 11,4, 5,7$ Гц, 2H), 4,46 (d, $J = 6,3$ Гц, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,71–2,53 (m, 10H), 2,16 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 675,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 675,2674, найдено 675,2622.

Схема синтеза 38:



Ди-трет-бутил 3,3'-((1,4-фениленбис(этилен-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (XS01-028):
трет-бутил 3-(5-йодо-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (MA10-112) (100 мг, 0,201 ммоль), **1,4-диэтинилбензол** (11,5 мг, 0,091 ммоль) и **бис(трифенилфосфин) палладий (II) дихлорид** (1,9 мг, 0,0027 ммоль) растворяли в смеси TEA/DMF (2,5 мл, 1:4, об./об.). Раствор дегазировали в течение 10 мин и добавляли йодид

меди (I) (0,52 мг, 0,0027 ммоль) в атмосфере аргона. Пробирку закрывали, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (3×10 мл) и рассолом (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Дихлорметан и гексан использовали для растирания с получением ди-*трет*-бутил-3,3'-((1,4-фениленбис(этин-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4*H*)-диил)) бис бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (XS01-028) (60 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. ВЭЖХ 83,4% ($t_R = 13,55$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,83 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,76–7,60 (m, 8H), 5,53 (dd, $J = 11,7, 5,7$ Гц, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,66 (m, 8H), 2,31–2,15 (m, 2H), 1,50 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 865,4 (M+H) $^+$.



XS01-034

Ди-*трет*-бутил

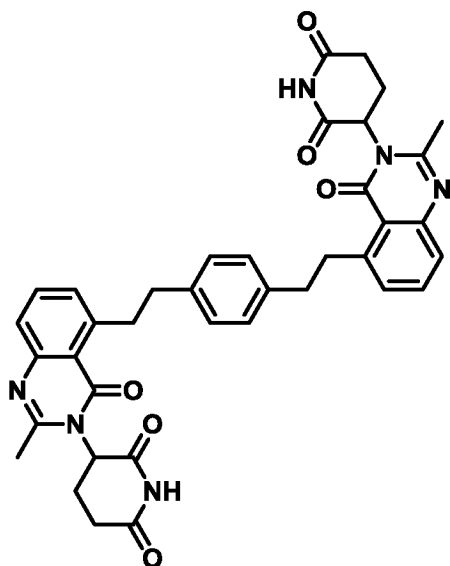
3,3'-((1,4-фениленбис(этан-2,1-диил))бис(2-метил-4-

оксохиназолин-5,3(4*H*)-диил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат) (XS01-034):

Ди-*трет*-бутил 3,3'-((1,4-фениленбис(этин-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4*H*)-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат) (XS01-028) (60 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли к суспензии гидроксида палладия (20% на угле, 10 мг) в ТГФ (2 мл). Раствор перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при 50 °С. Смесь фильтровали через слой целита, который промывали ТГФ. Растворитель из объединенного фильтрата и промывки удаляли с помощью роторного испарителя в вакууме, получая ди-*трет*-бутил-3,3'-((1,4-фениленбис(этан-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3 (4*H*)-диил))бис(2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат)(XS01-034) (59 мг, 98%) в виде желтого твердого вещества. ВЭЖХ 86,4% ($t_R = 13,85$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA

вода 5%~95% в 20 мин); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,75–7,54 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,31–7,15 (m, 2H), 7,17–7,00 (s, 4H), 5,50–5,42 (m, 2H), 3,64–3,55 (m, 2H), 3,52–3,42 (m, 4H), 3,17–2,94 (m, 4H), 2,87–2,66 (m, 8H), 2,64 (s, 6H), 2,22 (m, 2H), 1,24 (s, 18H). ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 873,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ди-трет-бутил 3,3'-((1,4-фениленбис(этан-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат)

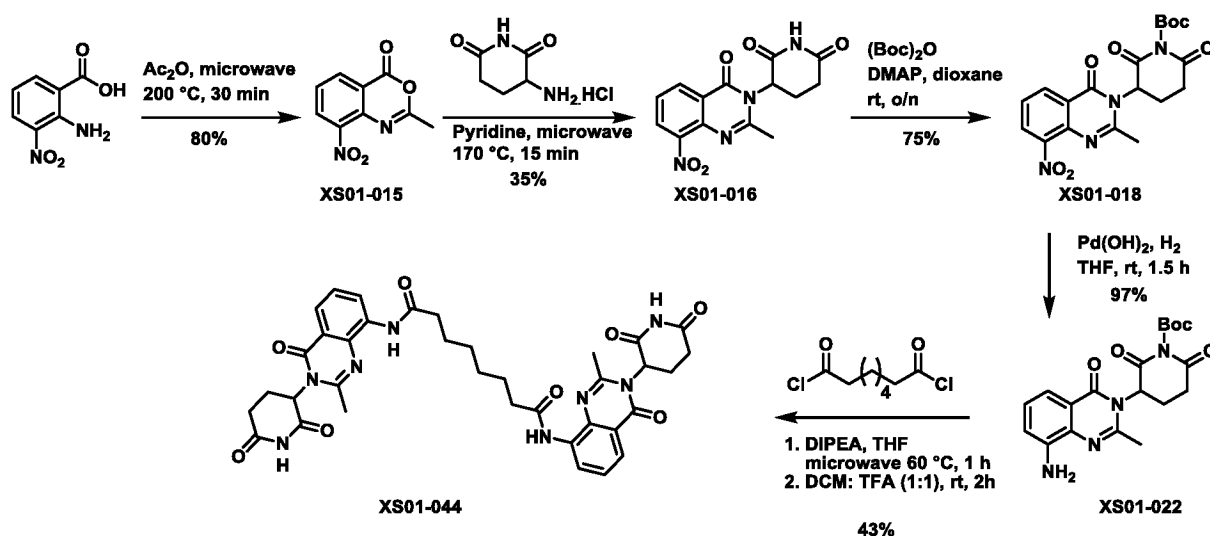


XS01-038

3,3'-((1,4-фениленбис(этан-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (XS01-038): Ди-трет-бутил 3,3'-((1,4-фениленбис(Этан-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(2,6-диоксопиперидине-1-карбоксилат) (XS01-034) (60 мг, 0,068 ммоль) растворяли в смеси DCM:TFA (2 мл, 1:1 об./об.), и раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. ВЭЖХ и ТСХ показали, что реакция завершилась. Растворитель удаляли ротаторным испарением в вакууме, добавляли дихлорметан (5 мл) и смесь промывали насыщ. раствором NaHCO_3 (3×5 мл) и соевым раствором (2×5 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (1 мл) и растирали с MeOH, получая 3,3'-((1,4-фениленбис(этан-2,1-диил))бис(2-метил-4-оксохиназолин-5,3(4H)-диил))бис(пиперидин-2,6-дион) (XS01-038) (18 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 95,5% ($t_R = 15,35$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 221 °С (дек); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,05 (s, 2H), 7,65 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 2H), 7,20 (dd, $J = 7,5, 1,3$ Гц, 2H), 7,09 (s, 4H), 5,23 (dd, $J = 11,5, 5,8$ Гц, 2H), 3,50–3,34 (m, 4H), 2,94–2,78 (m, 2H), 2,78–2,70 (m, 4H), 2,63 (s, 10H), 2,25–2,12 (m, 2H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 673,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; МСВР

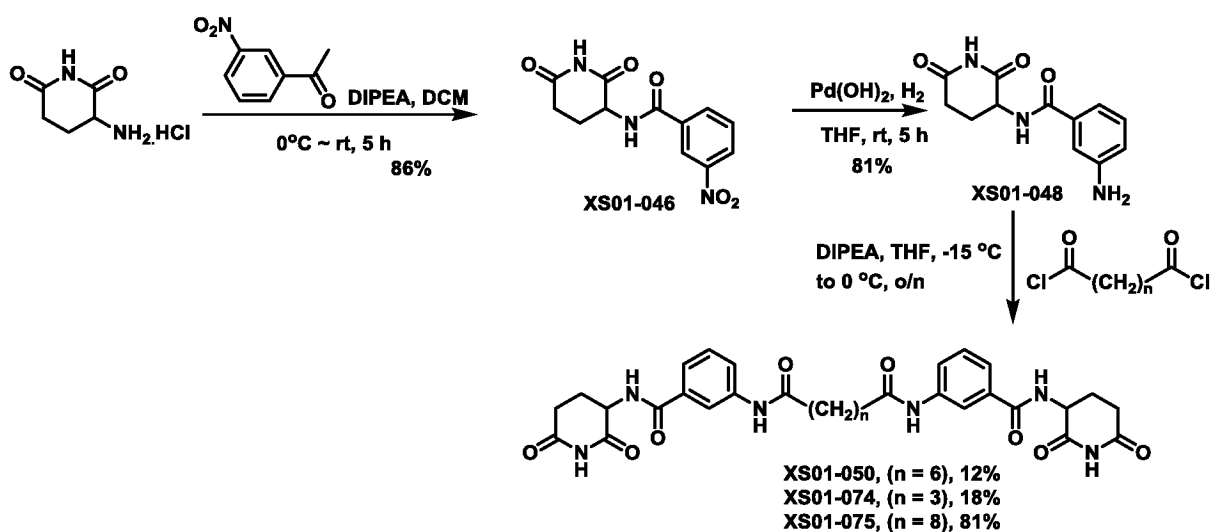
(ИЭР+) m/z рассчитано для $C_{38}H_{36}N_6NaO_6$ ($M+Na$)⁺ 695,2589, найдено 695,2581.

Схема синтеза 39:



N^1,N^8 -бис(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)октандиамид (XS01-044): Трет-бутил-3-(8-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-карбоксилат (XS01-022) (133 мг, 0,344 ммоль) и DIPEA (64 мг, 0,497 ммоль) растворяли в ТГФ (1,8 мл) во флаконе для микроволновой печи. К раствору добавляли октандиоилдихлорид (35 мг, 0,164 ммоль). Пробирку закрывали, и реакционную смесь нагревали при 60°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, добавляли дихлорметан (10 мл). Органический слой промывают водой (3 × 10 мл) и рассолом (3 × 10 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт растворяли в смеси DCM:TFA (6 мл, 1:1 об./об.) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая сырой продукт, который растворяли в ТГФ (1 мл). К раствору добавляли метанол для осаждения твердого вещества, которое фильтровали и сушили с получением N^1,N^8 -бис(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)октандиамида (XS01-044) (50 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 98,4% (t_R = 12,49 мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); M_p : 206°C (дек); ^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,05 (s, 2H), 9,56 (s, 2H), 8,63 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 5,29 (dd, J = 11,6, 5,7 Гц, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,64–2,52 (m, 8H), 2,18 (m, 2H), 1,74–1,58 (m, 4H), 1,50–1,35 (m, 4H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 711,3 ($M+H$)⁺; МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для $C_{36}H_{38}N_8NaO_8$ ($M+Na$)⁺ 733,2705, найдено 733,2700.

Схема синтеза 40:

***N*(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-нитробензамид****(XS01-046):**

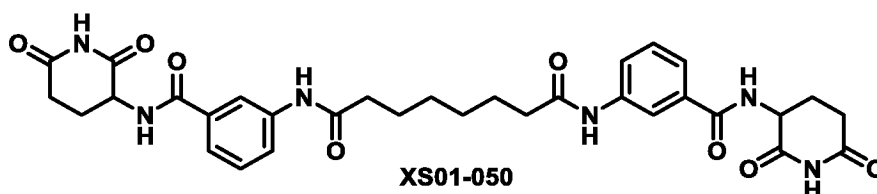
3-

нитробензоилхлорид (270 мг, 1,46 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям при 0°C к раствору гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (200 мг, 1,215 ммоль) и DIPEA (471 мг, 3,65 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 часов. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме и к остатку добавляли дихлорметан (10 мл) и H₂O (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным NH₄Cl (10 мл) и рассол (3 × 20 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении с получением *N*-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-нитробензамида (XS01-046) (285 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (*t_R* = 8,34 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,73 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,61–2,54 (m, 1H), 2,15 m, 1H), 2,02 (m, 1H).

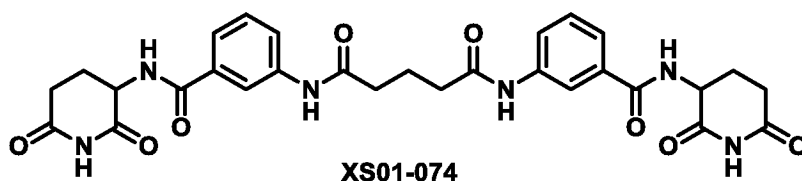
3-Амино-*N*-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) бензамид (XS01-048):

N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-нитробензамид (XS01-046) (180 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к суспензии гидроксида палладия (20% на угле, 18 мг) в ТГФ (5 мл). Раствор перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита, который промывали ТГФ. Растворитель из объединенного фильтрата и промывки удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая 3-амино-*N*-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)бензамид (XS01-048) (130 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,14–7,02 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 2,79 (m, 1H),

2,58–2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,95 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 248,2 (M+H)⁺.

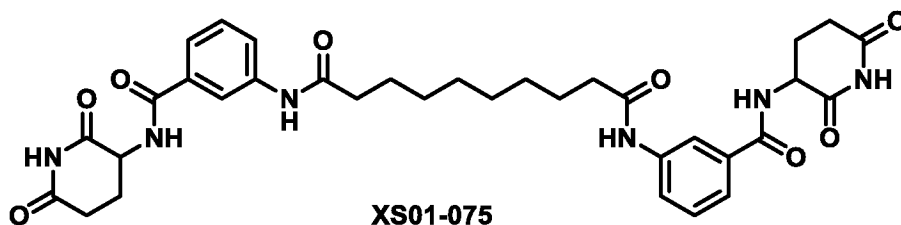


***N*¹,*N*⁸-бис(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)октандиамид (XS01-050):** 3-амино-*N*-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) бензамид (XS01-048) (100 мг, 0,404 ммоль) и DIPEA (75 мг, 0,578 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл). К раствору по каплям добавляли октандиоилдихлорид (41 мг, 0,193 ммоль) в ТГФ (1 мл) в атмосфере аргона при -15 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, добавляли и разделяли дихлорметан (10 мл) и H₂O (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (5 × 10 мл). Растворитель удаляли из объединенных органических слоев с помощью роторного испарителя в вакууме с получением сырого продукта, который растирали с MeOH (3 × 5 мл), получая *N*¹,*N*⁸-бис(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)октандиамид (XS01-050) (15 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,9% (t_R = 6,79 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 240 °С (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (s, 2H), 10,10 (s, 2H), 8,77 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,12 (t, J = 1,9 Гц, 2H), 7,95–7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 4,85 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,66–2,58 (m, 2H), 2,38 (t, J = 7,4 Гц, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,09–1,93 (m, 2H), 1,78–1,59 (m, 4H), 1,53–1,05 (m, 4H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₂H₃₆N₆NaO₈ (M+Na)⁺ 655,2487, найдено 655,2482.



***N*¹,*N*⁵-бис(3-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)глутарамид (XS01-074):** Его получали тем же способом, что и XS01-050 из 3-амино-*N*-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)бензамида (XS01-048) (100 мг, 0,404 ммоль) и глутароилдихлорида (33 мг, 0,193 ммоль) дают *N*¹,*N*⁵-бис(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)глутарамид (XS01-074) (21 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,7% (t_R = 12,04 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 232°С (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (s, 2H), 10,09 (s, 2H), 8,71 (d, J = 8,4 Гц,

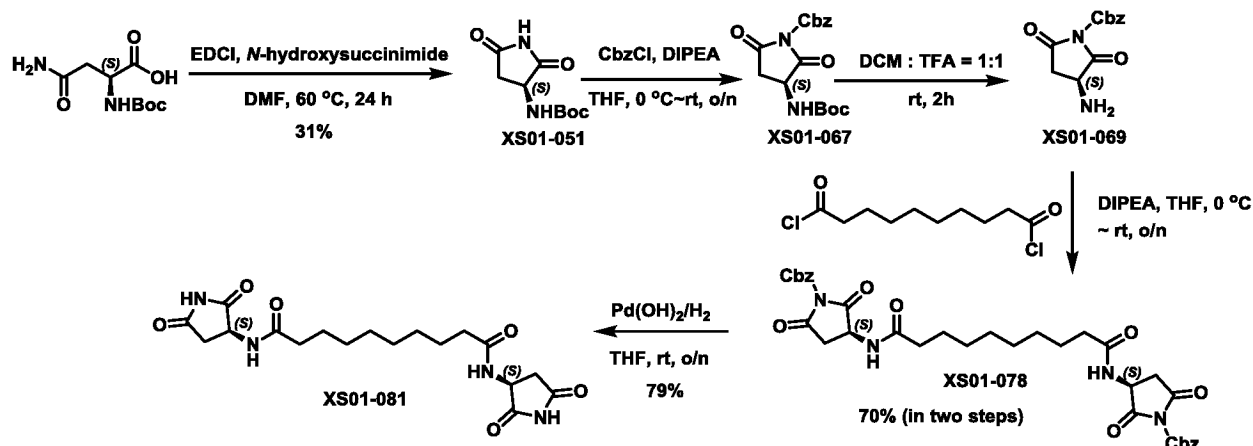
2H), 8,09 (t, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,91–7,65 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 4,79 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,59–2,52 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 7,3$ Гц, 4H), 2,23–2,04 (m, 2H), 2,03–1,80 (m, 4H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 613,2 ($M+Na$)⁺; МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для $C_{29}H_{30}N_6NaO_8$ ($M+Na$)⁺ 613,2017, найдено 613,2014.



***N*¹,*N*¹⁰-Бис(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)декандиамид**

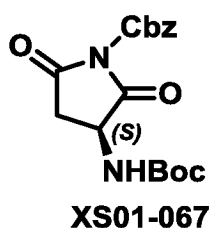
(XS01-075): его получали тем же способом, что и XS01-050, из 3-амино-*N*-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)бензамида (XS01-048) (100 мг, 0,404 ммоль) и декандиоилдихлорида (46 мг, 0,193 ммоль) с получением *N*¹,*N*¹⁰-бис(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)декандиамида (XS01-075) (106 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 96,9% ($t_R = 13,88$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); M_p : 223°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,85 (s, 2H), 10,02 (s, 2H), 8,70 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 8,06 (t, $J = 2,0$ Гц, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 4,79 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,4$ Гц, 4H), 2,19–2,06 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,67–1,52 (m, 4H), 1,31 (s, 8H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 661,4 ($M+H$)⁺; МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для $C_{34}H_{40}N_6NaO_8$ ($M+Na$)⁺ 683,2800, найдено 683,2797.

Схема синтеза 41:

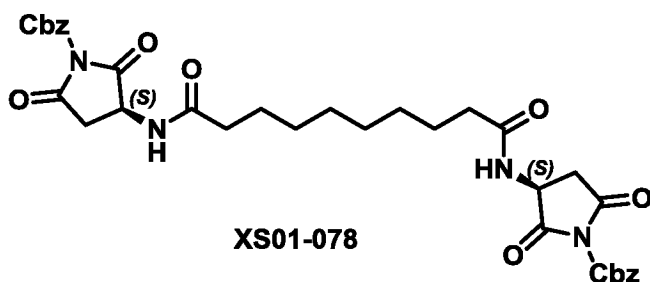


Трет-бутил (S) - (2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамат (XS01-051): смесь (*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-аспарагина (1,00 г, 4,31 ммоль), EDCI (907 мг, 4,74 ммоль) и *N*-гидроксисукцинимид (545 мг, 4,74 ммоль) в диметилформамиде (18 мл) перемешивали

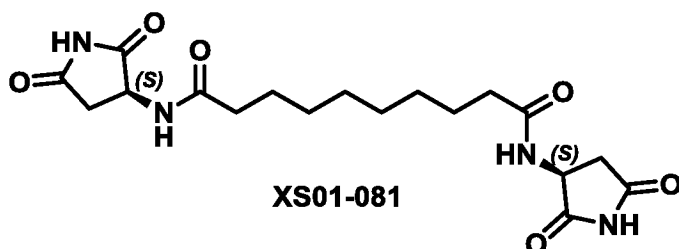
при 60°C в течение 24 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органический слой промывали H₂O (2 × 10 мл), насыщ. NaHCO₃ (2 × 10 мл) и рассолом (2 × 10 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Остаток растирали со смесью метанол/диэтиловый эфир/гексан, чтобы получить *трет*-бутил (*S*)-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамат (XS01-051) (282 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,45–4,17 (m, 1H), 2,94–2,70 (m, 2H), 2,50–2,35 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 237,1 (M+Na)⁺. (Смотри Wo2017/161119.)



Бензил (*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилат (XS01-067): Бензилхлорформиат (358 мг, 2,10 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям при 0°C к смеси *трет*-бутил (*S*)-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамата (XS01-051) (300 мг, 1,40 ммоль) и DIPEA (362 мг, 2,80 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли роторным испарением в вакууме, дихлорметан (20 мл) и насыщ. NaHCO₃ (20 мл) добавляли к остатку. Органическую фазу отделяли и промывали H₂O (10 мл) и рассолом (3 × 20 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в дихлорметане) давала бензил *S*-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилат (XS01-067) (141 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (*t_R* = 11,51 мин, CH₃OH в 0,1% TFA воды 5% ~ 95% за 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57-7,44 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 3H), 5,39 (с, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,76–2,55 (m, 1H), 1,38 (с, 9H); ВЭЖХ-МС (ESI +) *m/z* 719,3 (2M+Na)⁺.



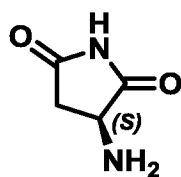
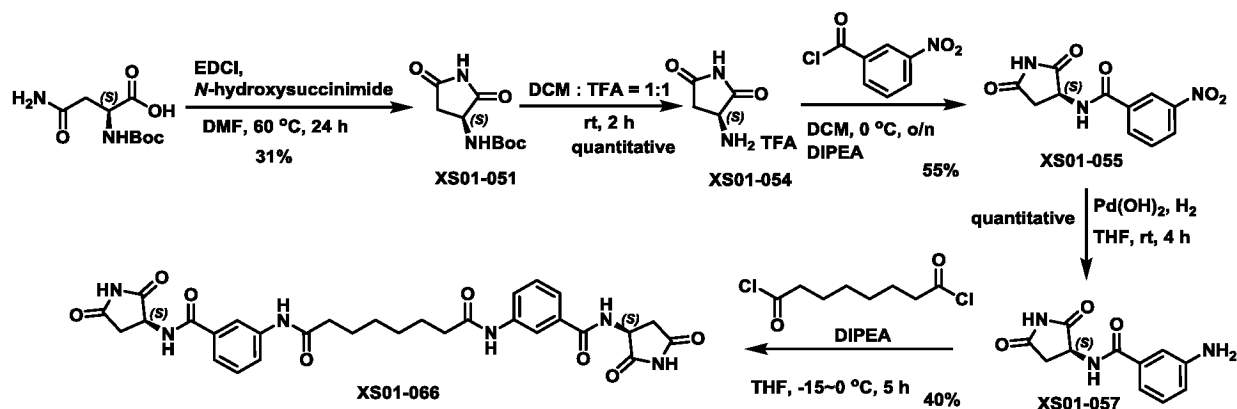
Дибензил 3,3'-(декандиоилбис(азандиил))(3*S*,3'*S*)-бис(2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилат) (XS01-078): Бензил (*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилат(XS01-067) (247 мг, 0,71 ммоль) растворяли в смеси дихлорметан:TFA = 1:1, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая амин **XS01-069**, который использовали без дополнительной очистки. Амин суспендировали в ТГФ (10 мл) и к раствору добавляли DIPEA (262 мг, 2,03 ммоль). Этот раствор перемешивали при 0°C, затем добавляли декандиоилдихлорид (81 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, добавляли дихлорметан (10 мл) и H₂O (10 мл). Отделенный водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Очистка сырого материала хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в дихлорметане) давала дибензил-3,3'-(декандиоилбис(азандиил)) (3*S*,3'*S*)-бис(2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилат) (XS01-078) (157 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (*t_R* = 12,04 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%–95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,53–7,29 (m, 10H), 5,39 (s, 4H), 4,60–4,36 (m, 2H), 3,02 (dd, *J* = 17,8, 9,7 Гц, 2H), 2,69–2,55 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,23 (s, 8H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 685,3 (M+Na)⁺.



***N*¹,*N*¹⁰-Бис((*S*)-2,5-диоксопирролидин-3-ил)декандиамид (XS01-081):** гидроксид палладия (20% на угле, 20 мг) и ТГФ (15 мл) загружали в круглодонную колбу, дважды создавали вакуум и, наконец, заполнен водородом. Добавляли дибензил-3,3'-(декандиоилбис(азандиил))(3*S*,3'*S*)-бис (2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилат) (XS01-078)

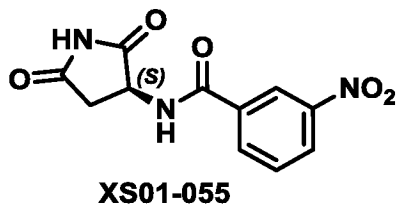
(150 мг, 0,226 ммоль) в ТГФ (5 мл) к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через слой целита, который промывали ТГФ. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт растирали со смесью метанол/диэтиловый эфир/гексан/этилацетат = 1/1/1/1 с получением N^1, N^{10} -бис((S)-2,5-диоксопирролидин-3-ил)декандиамида (XS01-081) (71 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. Мр: 201 °С (дек); ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,18 (s, 2H), 8,40 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,36 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 17,5, 9,3$ Гц, 2H), 2,46 (dd, $J = 17,5, 5,5$ Гц, 2H), 2,11–2,02 (m, 4H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,24 (s, 8H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 395,2 (M+H) $^+$; МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_6$ (M+Na) $^+$ 417,1745, найдено 417,1742.

Схема синтеза 42:

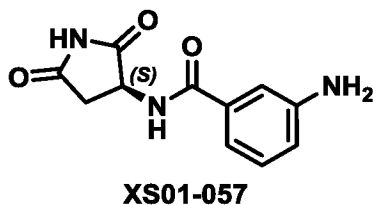


XS01-054

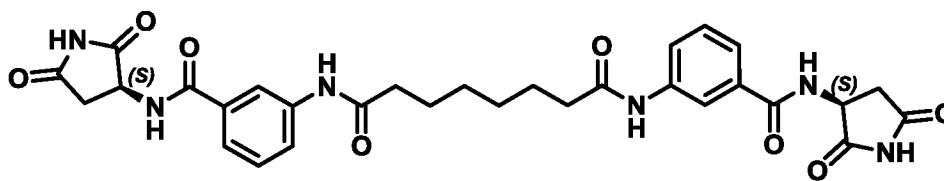
(S)-3-Аминопирролидин-2,5-дион (XS01-054): Трет-бутил (S)-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамат(XS01-051) (280 мг, 1,31 ммоль) растворяли в смесь дихлорметан:метанол = 1:1, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением (S)-3-аминопирролидин-2,5-диона (XS01-054) (290 мг, 97%) в виде желтого геля. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 4,33 (dd, $J = 9,2, 5,5$ Гц, 1H), 2,96 (dd, $J = 17,7, 9,2$ Гц, 1H), 2,69–2,55 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 115,2 (M+H) $^+$.



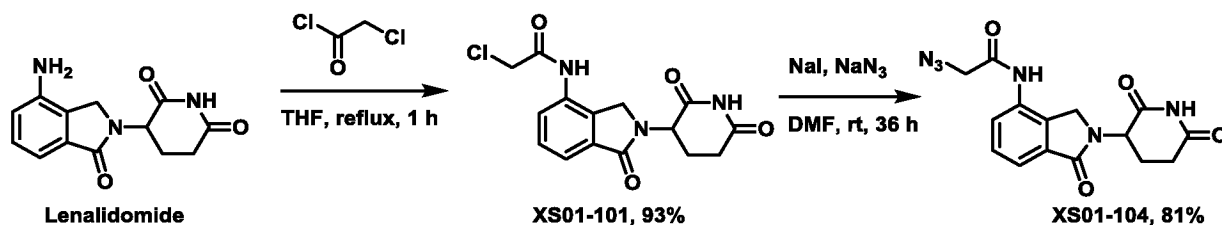
(S)-N-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)-3-нитробензамид (XS02-055): ((S) -3-Аминопирролидин-2,5-дион (XS01-054) (460 мг, 2,02 ммоль) и DIPEA (1042 мг, 8,07 ммоль) перемешивали в дихлорметане (10 мл) в течение 30 мин при комнатной температуре. К раствору добавляли 3-нитробензоилхлорид (299 мг, 1,61 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (20 мл) и дихлорметан (20 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали рассолом (3 × 10 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Очистка сырого материала хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в дихлорметане) давала (S)-N-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)-3-нитробензамид (245 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 89,3% (*t_R* = 7,87 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 9,50 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,68 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,73 (m, 1H), 2,99 (dd, *J* = 17,6, 9,4 Гц, 1H), 2,83–2,61 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 264,2 (M+H)⁺.



(S)-3-Амино-N-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)бензамид (XS01-057): (S)-N-(2,5-диоксопирролидин-3-ил)-3-нитробензамид (XS02-055) (240 мг, 0.91 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли к суспензии гидроксида палладия (20% на угле, 24 мг) в ТГФ (8 мл). Раствор перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита, который промывали ТГФ. Растворитель из объединенного фильтрата и промывок удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая (S)-3-амино-N-(2,5-диоксопирролидин-3-ил) бензамид (XS01-057) (210 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 86,6% (*t_R* = 2,72 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,93–8,62 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,01 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,97–6,89 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,77–4,47 (m, 1H), 3,04–2,80 (m, 1H), 2,70–2,54 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 234,1 (M+H)⁺.

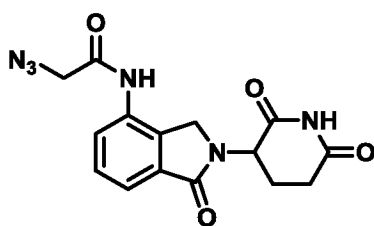
**XS01-066**

***N*¹,*N*⁸-Бис(3-(((*S*)-2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамоил)фенил)октандиамид (XS01-066):** (*S*)-3-амино-*N*-(2,5-диоксопирролидин-3-ил) бензамид (XS01-057) (80 мг, 0,343 ммоль) и DIPEA (63 мг, 0,490 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл), октандиоилдихлорид (35 мг, 0,163 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли к раствору при -15°C, реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 5 часов. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме и к остатку добавляли H₂O (10 мл) и дихлорметан (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (3 × 10 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали рассолом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Неочищенный продукт растирали с метанолом (3 × 5 мл), получая *N*¹,*N*⁸-бис(3-(((*S*)-2,5-диоксопирролидин-3-ил)карбамоил)фенил)октандиамид (XS01-066) (40 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. Мр: 218 °C (дек); ВЭЖХ 99,9% (*t_R* = 6,75 мин, CH₃OH в 0,1% ТФА вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,28 (s, 2H), 10,03 (s, 2H), 9,03 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 8,08 (t, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Гц, 2H), 4,67 (m, 2H), 2,94 (dd, *J* = 17,5, 9,3 Гц, 2H), 2,69–2,55 (m, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,4 Гц, 4H), 1,61 (t, *J* = 7,0 Гц, 4H), 1,35 (d, *J* = 4,1 Гц, 4H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 605,3 (M+H)⁺; МСВР (ИЭР+) *m/z* рассчитано для C₃₀H₃₂N₆NaO₈ (M+Na)⁺ 627,2174, найдено 627,2181.

Схема синтеза 43:**2-Хлор-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)ацетамид**

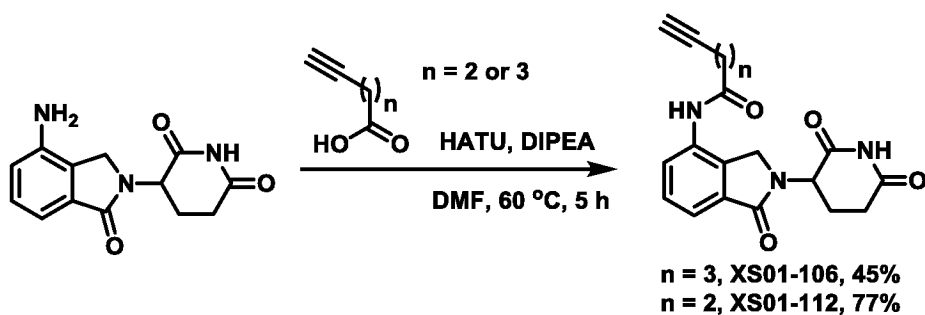
(XS01-101): К раствору 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (435 мг, 3,86 ммоль), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель выпаривали *in*

vacuo, и полученное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире (20 мл) и фильтровали с получением 2-хлор-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)ацетамида (XS01-101) (600 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 98,9% (t_R = 7,98 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,64–7,42 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46–4,28 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 2,68–2,57 (m, 1H), 2,43–2,28 (m, 1H), 2,10–1,96 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 336,1 (M+H)⁺. (Смотри US2003/96841.)



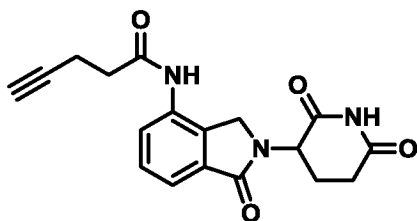
XS01-104

2-Азидо-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)ацетамид (XS01-104): К перемешиваемой суспензии 2-хлор-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)ацетамида (XS01-101) (530 мг, 1,58 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли иодид натрия (473 мг, 3,16 ммоль) и азид натрия (205 мг, 3,16 ммоль), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Растворитель выпаривали *in vacuo* с получением не совсем белого твердого вещества, которое суспендировали в смеси дихлорметан/H₂O = 1/1 (10 мл) и фильтровали с получением 2-азидо-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)ацетамида (XS01-104) (668 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 94,5% (t_R = 8,00 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,66–7,33 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,52–4,24 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,04 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 343,0 (M+H)⁺. (См. US2003/96841.)



N-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)гекс-5-инамид (XS01-

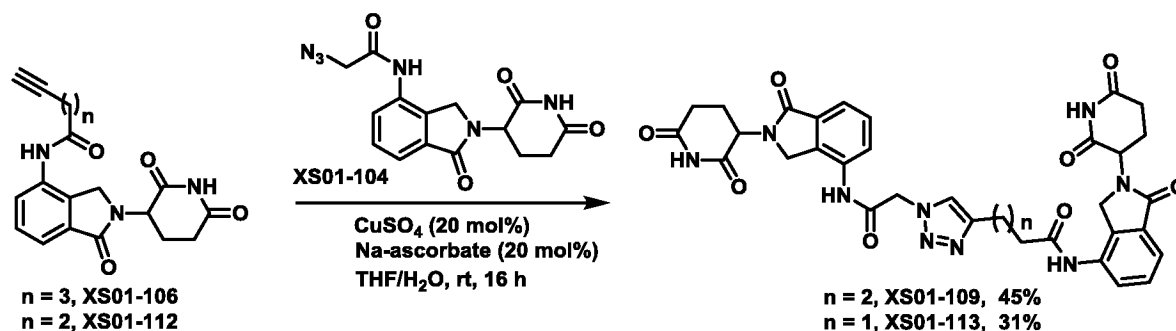
106): 3-(4-Амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (50 мг, 0,19 ммоль), гекс-5-иновую кислоту (24 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (75 мг, 0,58 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и перемешивали в течение 5 минут. К раствору добавляли HATU (73 мг, 0,19 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 5 часов. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая неочищенный продукт. Очистка сырого материала хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в дихлорметане) давала *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)гекс-5-инамид (XS01-106) (31 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 92,4% (t_R = 9,02 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,59–7,36 (m, 2H), 5,15 (dd, J = 13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,62–4,23 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,83 (t, J = 2,6 Гц, 1H), 2,67–2,54 (m, 1H), 2,47 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 2,42–2,30 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,79 (m, 2H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 354,2 (M+H)⁺.



XS01-112

N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пент-4-инамид (XS01-112): его получали таким же образом, как XS01-106 из 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 0,77 ммоль) и пент-4-иновой кислоты (83 мг, 0,85 ммоль) с образованием *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пент-4-инамида (XS01-112) (200 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 94,5% (t_R = 8,25 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,63–7,35 (m, 2H), 5,26–4,98 (m, 1H), 4,56–4,19 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,83 (t, J = 2,6 Гц, 1H), 2,64 (dd, J = 3,8, 1,9 Гц, 1H), 2,58 (dd, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 2,49–2,43 (m, 2H), 2,41–2,27 (m, 1H), 2,04 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 338,2 (M-H)⁻.

Схема синтеза 44:

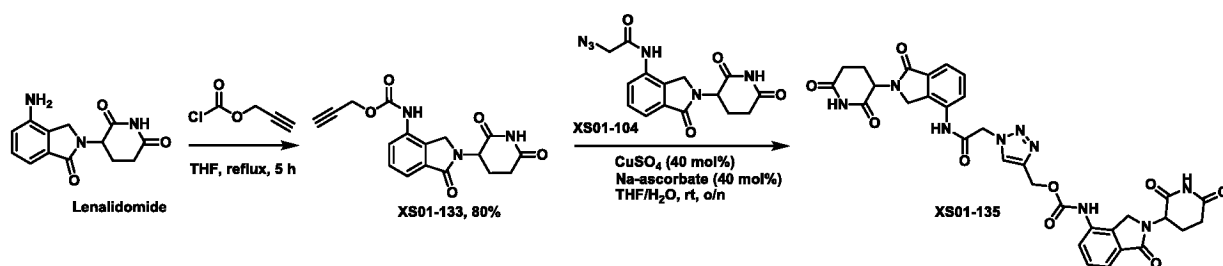


N-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид (XS01-109): 2-Азидо-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)ацетамид (XS01-104) (29 мг, 0,085 ммоль), сульфат меди (II) (2,7 мг, 0,017 ммоль), аскорбат натрия (3,4 мг, 0,017 ммоль) и *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)гекс-5-инамид (XS01-106) (30 мг, 0,085 ммоль) добавляли в пробирку для микроволновой печи, ТГФ (1 мл) и затем добавляли 3-4 капли H₂O, смесь продували аргоном в течение 5 минут, пробирку закрывали и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая сырой продукт. Очистка неочищенного материала хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в дихлорметане) дала *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид (XS01-109) (30 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (*t_R* = 12,09 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 231°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (d, *J* = 13,9 Гц, 2H), 10,31 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,67–7,37 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 5,16 (m, 2H), 4,58–4,25 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,41–2,26 (m, 2H), 2,10–1,99 (m, 2H), 1,96 (m, 2H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 696,3 (M+H)⁺; МСВР (ИЭР+) *m/z* рассчитано для C₃₄H₃₄N₉O₈ (M+H)⁺ 696,2525, найдено 696,2509.

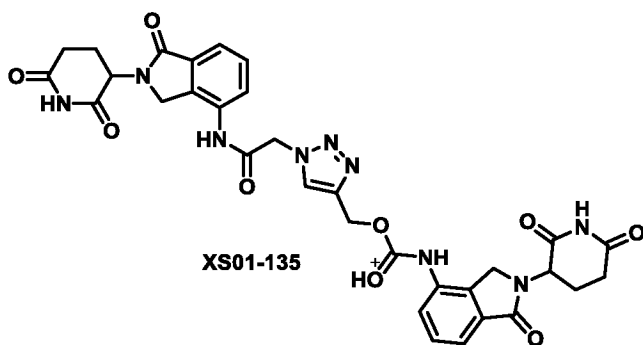
N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-3-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамид (XS01-113): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из азида XS01-104 (66 мг, 0,195 ммоль) и *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пент-4-инамида (XS01-112) (60 мг, 0,177 ммоль) с получением *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-3-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамид (XS01-113).

1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамида (**XS01-113**) (37 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% ($t_R = 11,72$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 221 °С (дек); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 10,30 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87–7,78 (m, 2H), 7,62–7,41 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,22–5,07 (m, 2H), 4,54–4,20 (m, 4H), 3,01 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,77 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,68–2,54 (m, 2H), 2,41–2,26 (m, 2H), 2,14–1,96 (m, 2H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 682,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 682,2368, найдено 682,2352.

Схема синтеза 45:

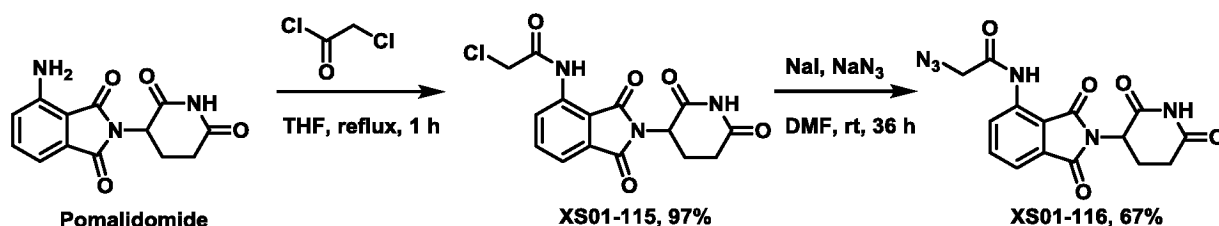


Проп-2-ин-1-ил (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-133): 3- (4-амино-1-оксоизоиндолин- 2-ил)пиперидин-2,6-дион (200 мг, 0,77 ммоль) суспендировали в ТГФ (15 мл), к раствору добавляли пропаргилхлорформат (183 мг, 1,54 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Растворитель выпаривали *in vacuo*, получая грязно-белое твердое вещество, которое суспендировали в диэтиловом эфире, получая проп-2-ин-1-ил(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамат (**XS01-133**) (210 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 93,4% ($t_R = 9,68$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,57–7,35 (m, 2H), 5,13 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J = 2,5$ Гц, 2H), 4,61–4,20 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,66–2,55 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,03 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 342,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-135): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из азида (XS01-104) (40 мг, 0.117 ммоль) и алкина XS01-133 с получением (1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамата (XS01-135) (35 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (t_R = 11,72 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 220°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,61–7,44 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,15 (m, 2H), 4,56–4,23 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,69–2,55 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,05 (m, 2H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₂H₃₀N₉O₉ (M+H)⁺ 684,2161, найдено 684,2141.

Схема синтеза 46:

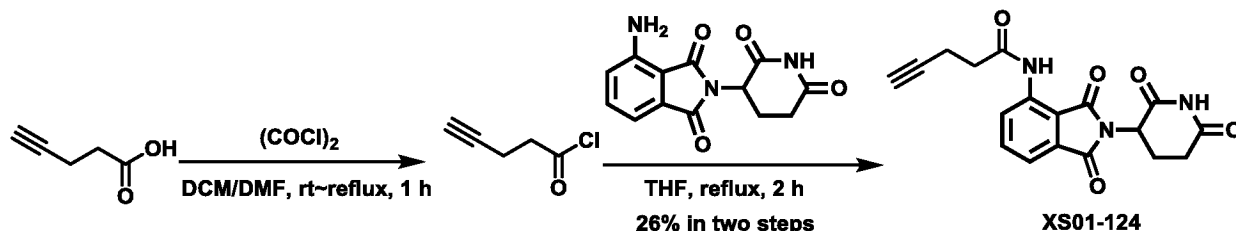


2-Хлор-N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)ацетамид (XS01-115): К раствору 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (413 мг, 3,66 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель выпаривали *in vacuo* и полученное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире (20 мл) и фильтровали с получением 2-хлор-N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)ацетамида (XS01-115) (620 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 97,7% (t_R = 9,90 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,89

(dd, $J = 8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 7,4, 0,7$ Гц, 1H), 5,17 (dd, $J = 12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,68–2,59 (m, 1H), 2,59–2,52 (m, 1H), 2,08 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 350,1 (M+H)⁺. (Смотри US2003/96841.)

2-Азидо-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)ацетамид (XS01-116): К перемешиваемой суспензии 2-хлор-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)ацетамида (XS01-115) (200 мг, 0,73 ммоль) в ацетоне добавляли (50 мл) иодид натрия (257 мг, 1,72 ммоль) и азид натрия (223 мг, 3,43 ммоль), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Растворитель выпаривали *in vacuo* с получением не совсем белого твердого вещества, которое суспендировали в смеси дихлорметан/H₂O = 1/1 (10 мл) с получением 2-азидо-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)ацетамида (XS01-116) (410 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 84,8% ($t_R = 9,76$ мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,52 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,3, 0,8$ Гц, 1H), 5,17 (dd, $J = 12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,54 (dd, $J = 13,4, 4,4$ Гц, 1H), 2,08 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 357,1 (M+H)⁺. (Смотри US2003/96841.)

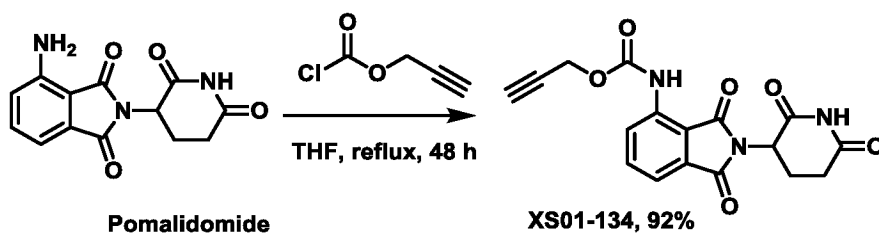
Схема синтеза 47:



***N*-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пент-4-инамид (XS01-124):** Оксалилхлорид (1,32 г, 10,39 ммоль) добавляли к пент-4-иновой кислоте (680 мг, 6,93 ммоль) в дихлорметане (5 мл). К раствору добавляли диметилформаид (1~2 капли). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой хлорангидрид. К остатку добавляли тетрагидрофуран (10 мл), добавляли 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (180 мг, 0,66 ммоль) и реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли на ротационном испарителе в вакууме, получая сырой продукт. Очистка сырого материала хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в дихлорметане) давала *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пент-4-инамид (XS01-124) (60 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 85,7% ($t_R =$

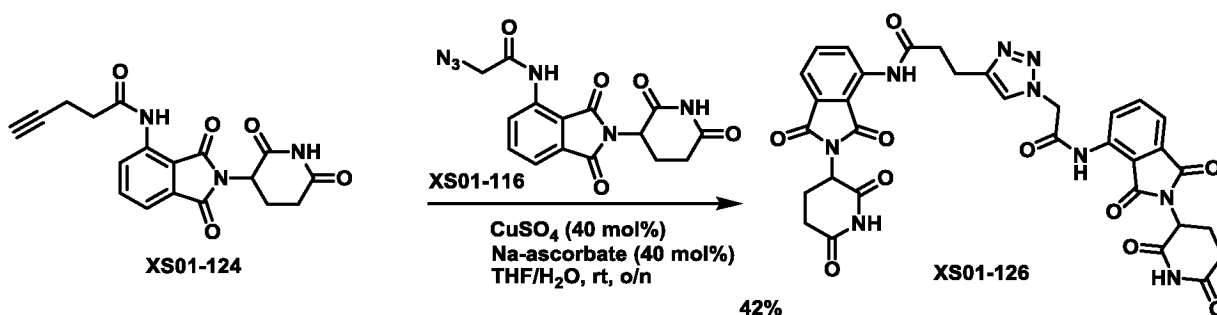
9,81 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,11 (d, *J* = 33,8 Гц, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Гц, 1H), 5,21–5,06 (m, 1H), 3,00–2,84 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 2,6 Гц, 1H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,66–2,53 (m, 1H), 2,13–1,97 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 376,2 (M+Na)⁺.

Схема синтеза 48:



Проп-2-ин-1-ил (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-134): Его получали так же, как XS01-133 из 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 1,10 ммоль) и пропаргилхлорформиата (325 мг, 2,74 ммоль) с получением проп-2-ин-1-ил(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)карбамата (XS01-134) (360 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 83,3% (*t_R* = 9,01 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,7 Гц, 1H), 5,15 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,85 (d, *J* = 2,5 Гц, 2H), 3,64 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,68–2,57 (m, 2H), 2,13–1,99 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 356,2 (M+Na)⁺.

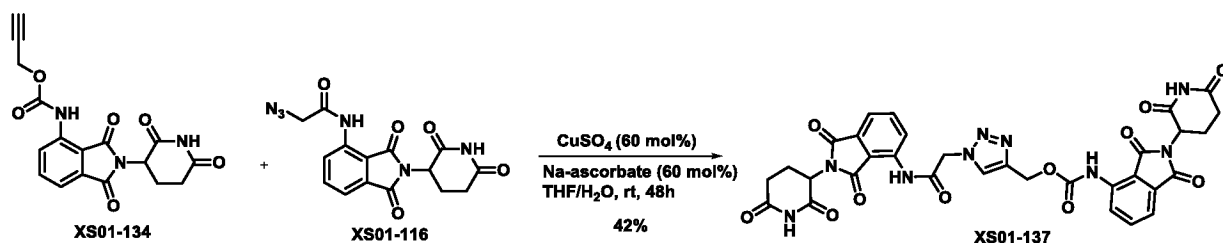
Схема синтеза 49:



***N*-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)-3-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамид (XS01-126):** Это было приготовлено так же, как XS01-109 из азида XS01-116 (28 мг, 0,079 ммоль), сульфата меди (II) (5,0 мг, 0,032 ммоль), аскорбата

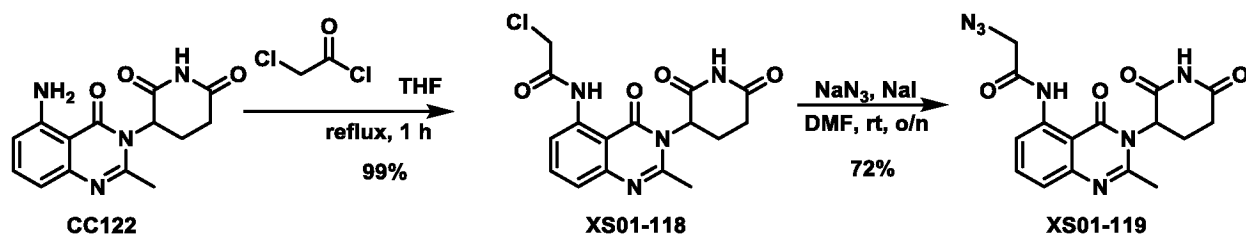
натрия (6,3 мг, 0,032 ммоль) и алкина XS01-124 с получением *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)-3-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамида (XS01-126) (24 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,8% (t_R = 13,35 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 209°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 2H), 10,10 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,5, 0,8 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 7,3, 0,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 7,3, 0,8 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,15 (m, 2H), 3,03 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,94–2,79 (m, 4H), 2,67–2,53 (m, 4H), 2,07 (dd, J = 9,2, 4,3 Гц, 2H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₃H₂₇N₉NaO₁₀ (M+Na)⁺ 732,1773, найдено 732,1761.

Схема синтеза 50:



(1-(2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-137): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из алкина XS01-134 (30 мг, 0,084 ммоль), сульфата меди (II) (8,1 мг, 0,051 ммоль), аскорбата натрия (10,0 мг, 0,051 ммоль) и азиды XS01-116 с получением (1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)карбамата (XS01-137) (25 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (t_R = 6,84 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 230°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,31–8,21 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,22–5,07 (m, 2H), 2,98–2,80 (m, 2H), 2,69–2,53 (m, 4H), 2,16–1,95 (m, 2H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₂H₂₅N₉NaO₁₁ (M+Na)⁺ 734,1566, найдено 734,1571.

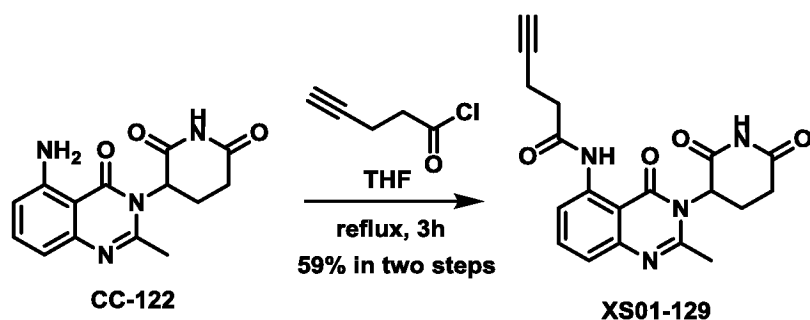
Схема синтеза 51:

2-хлор-*N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-

дигидрохиназолин-5-ил)ацетамид (XS01-118): К раствору 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (79 мг, 0,70 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель упаривали *in vacuo*, и полученное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире (10 мл) и фильтровали с получением 2-хлор-*N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)ацетамида (XS01-118) (125 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 90,7% (t_R = 9,86 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,32 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 11,8, 5,6 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 2,96–2,77 (m, 1H), 2,76–2,56 (m, 5H), 2,28–2,14 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 363,1 (M+H)⁺. Ссылка: CELGENE CORPORATION WO2008/39489, 2008, A2

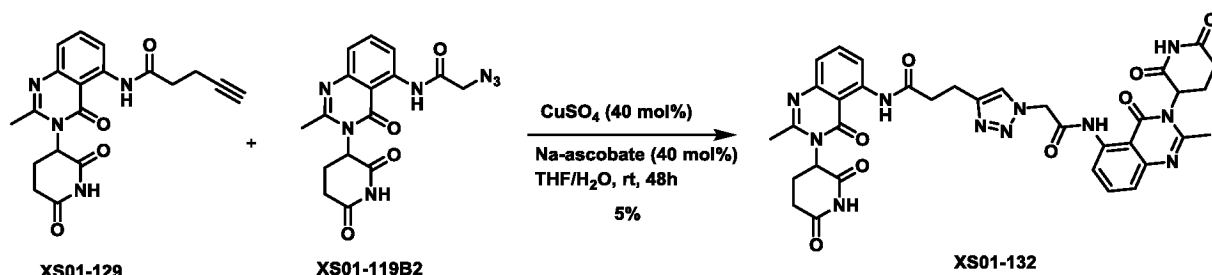
2-Азидо-*N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) ацетамид (XS01-119): К перемешиваемой суспензии 2-хлор-*N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)ацетамида (XS01-118) (120 мг, 0,33 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли йодид натрия (50 мг, 0,33 ммоль) и азид натрия (43 мг, 0,66 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Растворитель выпаривали *in vacuo* с получением не совсем белого твердого вещества, которое суспендировали в смеси дихлорметан/H₂O = 1/1 (10 мл) и фильтровали с получением 2-азидо-*N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)ацетамид (XS01-119) (88 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 93,3% (t_R = 9,76 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,07 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,81 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 11,5, 5,7 Гц, 1H), 4,53–4,06 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,76–2,57 (m, 5H), 2,21 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 392,2 (M+Na)⁺.

Схема синтеза 52:



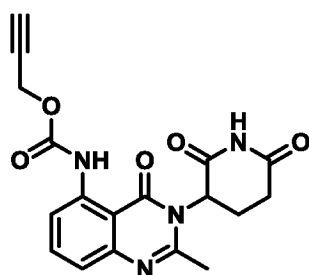
***N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пент-4-инамид (XS01-129):** Это было приготовлено так же, как XS01-124 из пент-4-иновой кислоты (600 мг, 6,12 ммоль) и 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил)пиперидин-2,6-диона (CC-122) (80 мг, 0,28 ммоль) получая *N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пент-4-инамид (XS01-129) (60 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 91,6% (t_R = 7,29 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,78 (s, 1H), 11,07 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,56 (dd, J = 8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,79 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 11,7, 5,7 Гц, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,78 (t, J = 2,6 Гц, 1H), 2,73–2,55 (m, 8H), 2,42–2,34 (m, 1H), 2,21 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 367,2 (M+Na)⁺.

Схема синтеза 53:



***N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3-(1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамид (XS01-132):** Это было приготовлено так же, как XS01-109 из алкина (XS01-129) (46 мг, 0,126 ммоль), сульфата меди (II) (14 мг, 0,088 ммоль), аскорбата натрия (20,0 мг, 0,10 ммоль) и азида XS01-119 (46 мг, 0,126 ммоль) с получением *N*-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3-(1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамид (XS01-132).

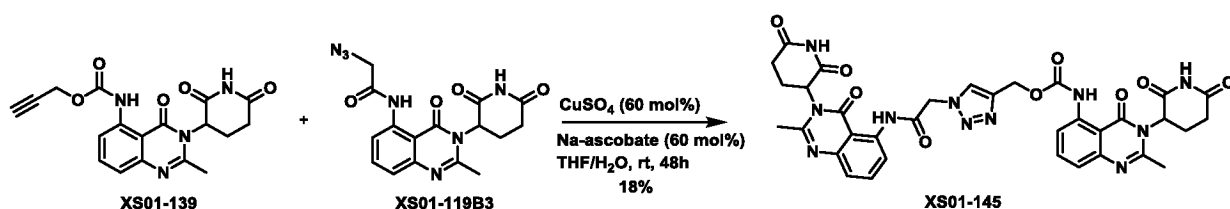
132) (5 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 94,7% (t_R = 13,15 мин, CH₃ОН в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 241°C (дек); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,85–11,75 (m, 2H), 11,09 (d, J = 9,7 Гц, 2H), 8,56 (dd, J = 8,3, 6,8 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,39–7,21 (m, 2H), 5,54–5,37 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,92–2,75 (m, 4H), 2,65 (m, 10H), 2,19 (d, J = 12,1 Гц, 2H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₅H₃₃N₁₁NaO₈ (M+Na)⁺ 758,2406, найдено 758,2400.



XS01-139

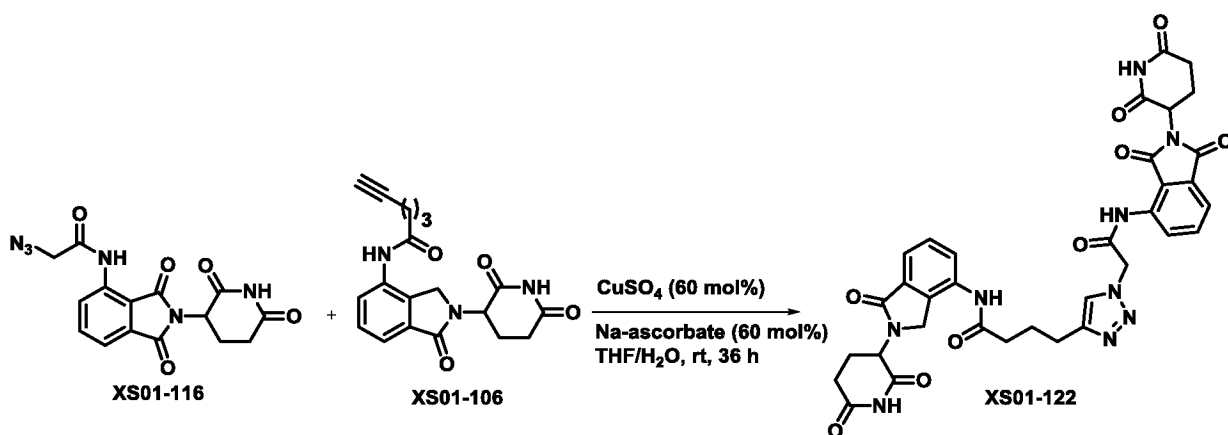
Проп-2-ин-1-ил (3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)карбамат (XS01-139): 3-(5-Амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-дион (СС-122) (110 мг, 0,38 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл), пропаргил хлорформиат (137 мг, 1,15 ммоль) добавляли к раствору, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 часов. Тонкослойная хроматография показала, что реакция была неполной, и к раствору добавляли дополнительное количество пропаргилхлорформиата (137 мг, 1,15 ммоль) и DIPEA (50 мг, 0,38 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель выпаривали *in vacuo*, получая грязно-белый осадок, который суспендировали в диэтиловом эфире (10 мл) и фильтровали с получением проп-2-ин-1-ил (3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)карбамата (XS01-139) (120 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 90,5% (t_R = 10,55 мин, CH₃ОН в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,45 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,81 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 4,91–4,62 (m, 2H), 3,22–3,06 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (d, J = 4,0 Гц, 5H), 2,21 (dd, J = 12,0, 5,8 Гц, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) m/z 369,2 (M+Na)⁺.

Схема синтеза 54:



(1-(2-((3-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил (3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)карбамат (XS01-145): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из алкина XS01-139 (35 мг, 0,095 ммоль), сульфата меди (II) (9,0 мг, 0,057 ммоль), аскорбата натрия (11,0 мг, 0,057 ммоль) и азиды XS01-119 (35 мг, 0,095 ммоль) получая (1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил (3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)карбамат (XS01-145) (13 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,3% (t_R = 14,73 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%–95% в 20 мин); Мр: 223 °С (дек); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,87 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,26–8,21 (m, 1H), 7,94–7,68 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,31–7,20 (m, 1H), 5,62–5,44 (m, 2H), 5,42–5,12 (m, 4H), 2,83 (t, J = 19,7 Гц, 2H), 2,70–2,56 (m, 10H), 2,14 (d, J = 48,8 Гц, 2H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₄H₃₁N₁₁NaO₉ (M+Na)⁺ 760,2198, найдено 760,2206.

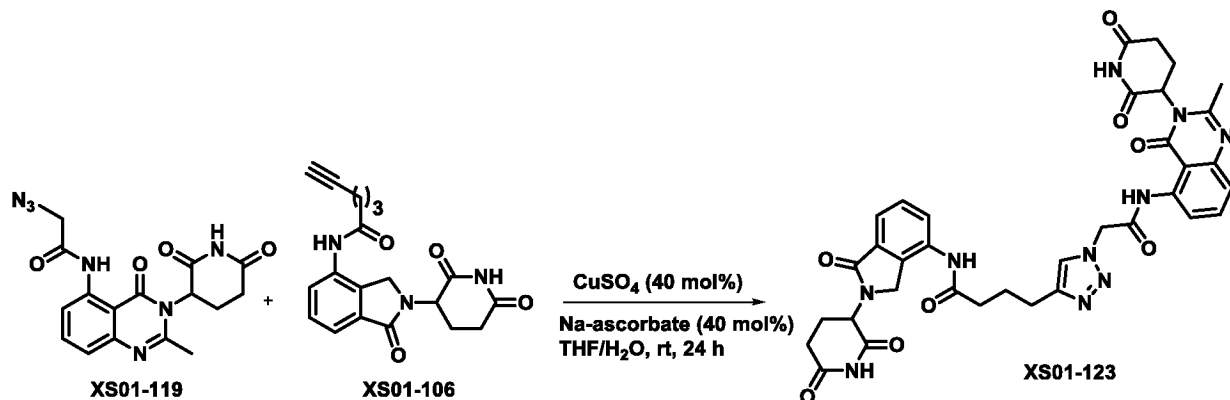
Схема синтеза 55:



4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутанамид (XS01-122): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из азида XS01-116 (50 мг, 0.14 ммоль), и алкина XS01-106 (50 мг, 0.14 ммоль) предоставляя 4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутанамид (XS01-122) (31 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,4% (t_R = 13,03 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 237 °C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91–

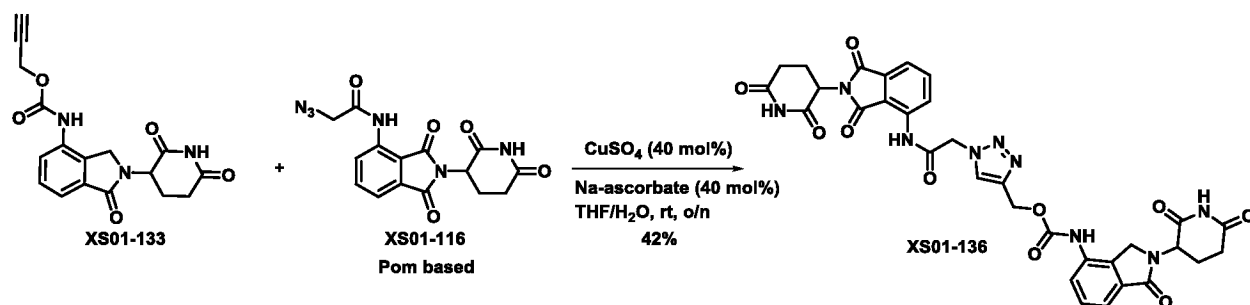
7,76 (m, 2H), 7,73–7,63 (m, 1H), 7,60–7,44 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,15 (m, 2H), 4,48–4,27 (m, 2H), 3,00–2,79 (m, 2H), 2,74 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,40–2,30 (m, 2H), 2,16–1,86 (m, 4H); МСВР (ИЭР⁺) m/z рассчитано для $C_{34}H_{32}N_9NaO_9$ (M+H)⁺ 710,2318, найдено 710,2316.

Схема синтеза 56:



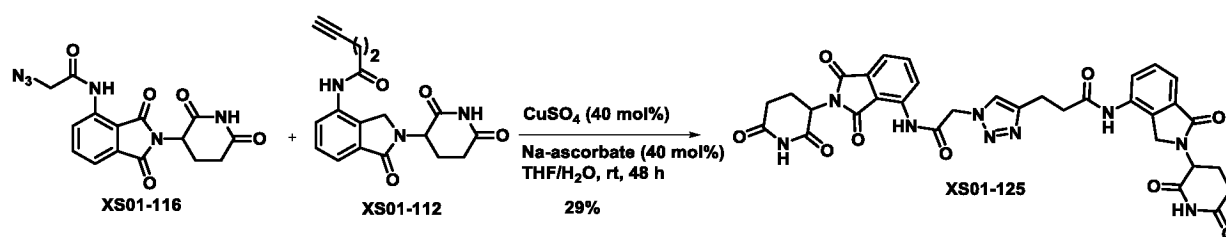
***N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-(1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид (XS01-123):** Это было приготовлено так же, как XS01-109 из алкина XS01-106 (38 мг, 0,108 ммоль), и азида XS01-119 (40 мг, 0,108 ммоль) обеспечивая *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-4-(1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)бутанамид (XS01-123) (30 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,5% ($t_R = 13,17$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 225°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,49 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88–7,74 (m, 2H), 7,55–7,43 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Гц, 1H), 5,57–5,37 (m, 2H), 5,33 (dd, $J = 11,7, 5,6$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,51–4,28 (m, 2H), 2,98–2,80 (m, 2H), 2,75–2,57 (m, 8H), 2,46 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,42–2,32 (m, 1H), 2,24–2,14 (m, 1H), 2,07–1,89 (m, 3H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 723,2 (M+H)⁺; МСВР (ИЭР⁺) m/z рассчитано для $C_{35}H_{35}N_{10}O_8$ (M+H)⁺ 723,2634, найдено 723,2629.

Схема синтеза 57:



(1-(2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-136): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из алкина XS01-133 (30 мг, 0,087 ммоль), и азиды XS01-116 (32 мг, 0,087 ммоль) обеспечивая (1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-136) (26 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (t_R = 6,83 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 218 °С (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,23 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 0,8 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,3, 0,8 Гц, 1H), 7,60–7,50 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,66–4,23 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,72–2,60 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,21–1,99 (m, 1H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₂H₂₇N₉NaO₁₀ (M+Na)⁺ 720,1773, найдено 720,1772.

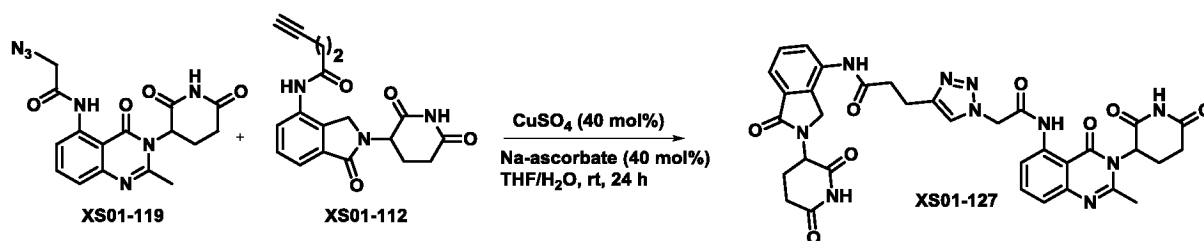
Схема синтеза 58:



3-(1-(2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропанамид (XS01-125): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из азиды XS01-116 (50 мг, 0,14 ммоль), алкина XS01-112 (48 мг, 0,14 ммоль), сульфата меди (II) (8,9 мг, 0,056 ммоль) и аскорбата натрия (11,1 мг, 0,056 ммоль), чтобы обеспечить 3-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-

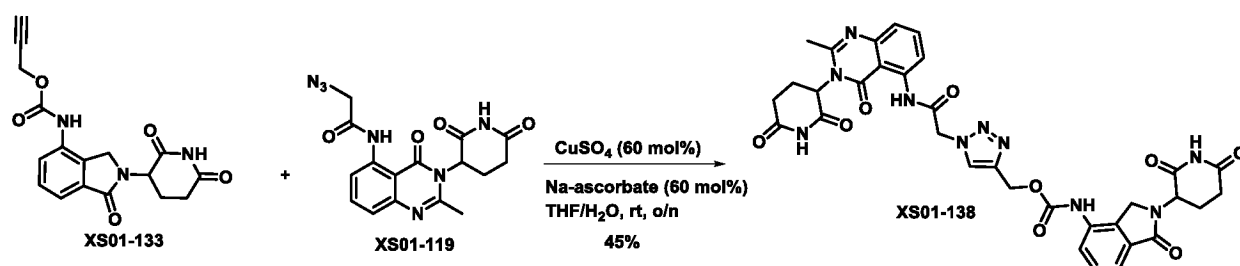
триазол-4-ил)-*N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропанамид (XS01-125) (28 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 98,7% (t_R = 12,51 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 227°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,16 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90–7,75 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 7,3, 0,8 Гц, 1H), 7,58–7,39 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,49–4,21 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,95–2,83 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,66–2,55 (m, 2H), 2,42–2,25 (m, 2H), 2,14–1,96 (m, 2H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 718,2 (M+Na)⁺; МСВР (ИЭР⁺) m/z рассчитано для C₃₃H₃₀N₉O₉ (M+H)⁺ 696,2161, найдено 696,2153.

Схема синтеза 59:



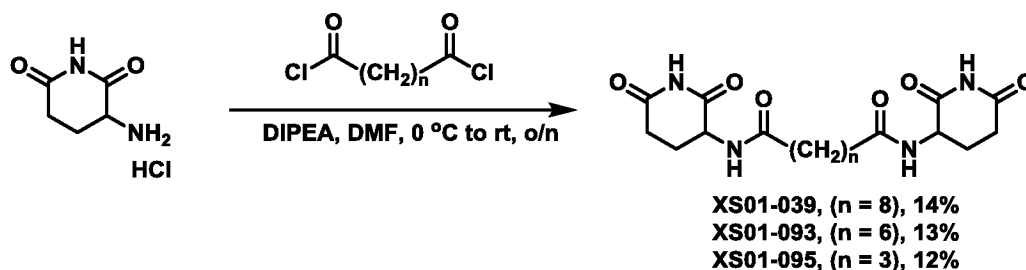
N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-3-(1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамид (XS01-127): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из азида XS01-119 (35 мг, 0,094 ммоль), алкина XS01-112 (32 мг, 0,094 ммоль), сульфата меди (II) (6,0 мг, 0,038 ммоль) и аскорбата натрия (7,5 мг, 0,038 ммоль) для получения *N*-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-3-(1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропанамид (XS01-127) (31 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 99,3% (t_R = 12,73 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 232°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,61–8,34 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84–7,71 (m, 2H), 7,58–7,43 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 5,56–5,38 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 11,7, 5,6 Гц, 1H), 5,14 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,52–4,20 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,94–2,81 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,71–2,58 (m, 5H), 2,43–2,27 (m, 2H), 2,25–2,13 (m, 1H), 2,07–1,95 (m, 1H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 709,4 (M+H)⁺; МСВР (ИЭР⁺) m/z рассчитано для C₃₄H₃₃N₁₀O₈ (M+H)⁺ 709,2477, найдено 709,2480.

Схема синтеза 60:



(1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-138): Это было приготовлено так же, как XS01-109 из алкина XS01-133 (37 мг, 0,108 ммоль), азида XS01-119 (40 мг, 0,108 ммоль), сульфата меди (II) (10,0 мг, 0,065 ммоль) и аскорбата натрия (13 мг, 0,065 ммоль), чтобы обеспечить (1-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил(2-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)карбамат (XS01-138) (35 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 100,0% (t_R = 7,00 мин, CH₃OH в 0,1% TFA вода 5%–95% в 20 мин); Мр: 219°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,2, 1,0 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 7,58–7,42 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 5,65–5,46 (m, 2H), 5,35 (dd, J = 11,6, 5,7 Гц, 1H), 5,30–5,17 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,55–4,25 (m, 2H), 2,98–2,80 (m, 2H), 2,77–2,53 (m, 6H), 2,41–2,26 (m, 1H), 2,25–2,15 (m, 1H), 2,08–1,94 (m, 1H); МСВР (ИЭР+) m/z рассчитано для C₃₃H₃₀N₁₀NaO₉ (M+Na)⁺ 733,2089, найдено 733,2094.

Схема синтеза 61:



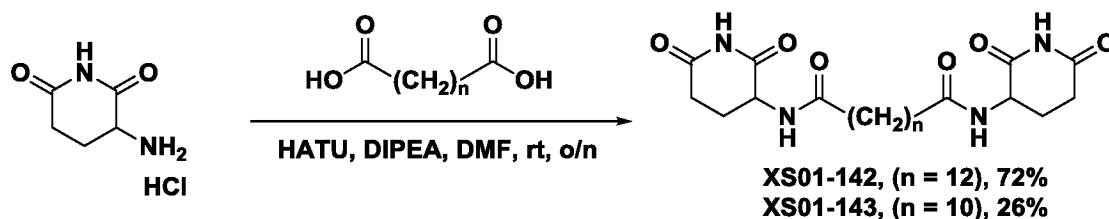
***N*¹,*N*¹⁰-Бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил)декандиамид (XS01-039):** гидрохлорид 3-Аминопиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,607 ммоль) и DIPEA (214 мг, 1,656 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), декандиоилдихлорид (66 мг, 0,276 ммоль) медленно добавлялся в раствор при 0°C, и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщ. NH_4Cl (3×5 мл), насыщ. NaHCO_3 (3×5 мл) и рассолом (3×5 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт растирали с дихлорметаном/гексаном с получением N^1, N^{10} -бис (2,6-диоксопиперидин-3-ил) декандиамида (**XS01-039**) (15 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ 98,9% ($t_R = 6,84$ мин, CH_3OH в 0,1% TFA вода 5%~95% в 20 мин); Мр: 215 °С (дек); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,78 (s, 2H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,75–4,32 (m, 2H), 2,78–2,65 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,18–2,04 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,56–1,45 (m, 4H), 1,26 (s, 8H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 445,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; МСВР (ИЭР⁺) m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 445,2058, найдено 445,2059.

N^1, N^8 -Бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил)октандиамида (XS01-093**):** гидрохлорид 3-аминопиперидин-2-6-диона (200 мг, 1,22 ммоль) и DIPEA (299 мг, 2,31 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), октандионилдихлорид (122 мг, 0,58 ммоль), растворенный в ДМФ (1 мл), добавляли к раствору по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли на роторном испарителе в вакууме, получая остаток, который оставляли в вакууме (1 мм. рт. ст.) на 5 часов. Неочищенный продукт растирали с метанолом (3×10 мл) с получением N^1, N^8 -бис (2,6-диоксопиперидин-3-ил) октандиамида (**XS01-093**) (30 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. Мр: 207 °С (дек); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,77 (s, 2H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,53 (m, 2H), 2,80–2,62 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,20–2,07 (m, 4H), 1,96–1,83 (m, 4H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,29 (m, 4H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 395,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; МСВР (ИЭР⁺) m/z рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 417,1745, найдено 417,1743.

N^1, N^5 -Бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил)глутарамида (XS01-095**):** Его получали таким же способом, как **XS01-093**, из гидрохлорида 3-аминопиперидин-2-6-диона (200 мг, 1,22 ммоль), DIPEA (314 мг, 2,43 ммоль) и глутаронилдихлорида (102 мг, 0,61 ммоль), чтобы обеспечить N^1, N^5 -бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил)глутарамида (**XS01-095**) (25 мг, 12%) как белое твердое вещество. Мр: 202 °С (дек); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,78 (s, 2H), 8,15 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 2H), 4,69–4,34 (m, 2H), 2,80–2,65 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,27 (m, 2H); ВЭЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 353,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; МСВР (ИЭР⁺) m/z рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 375,1275, найдено 375,1278.

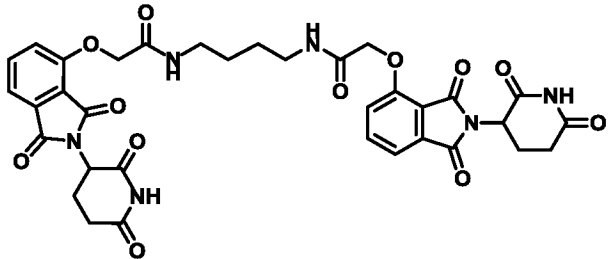
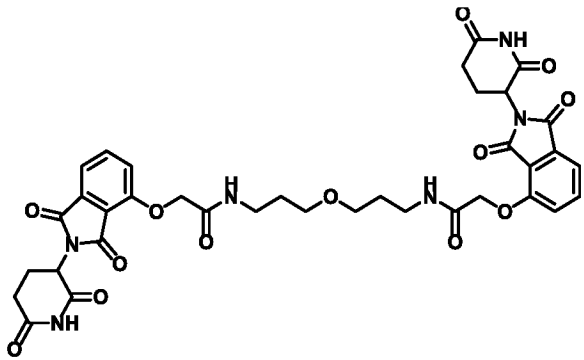
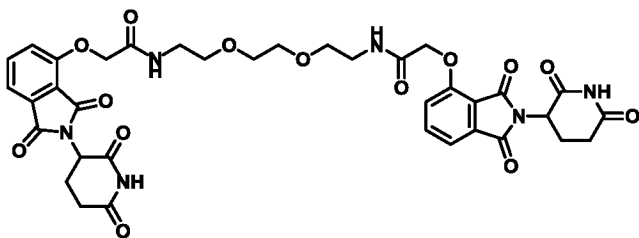
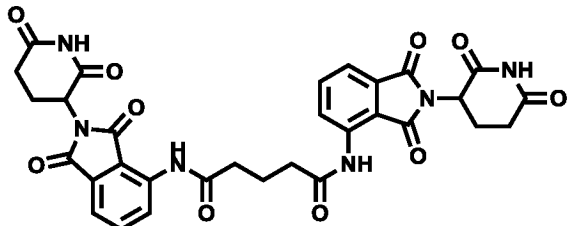
Схема синтеза 62:

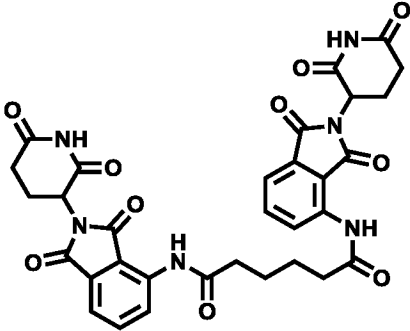
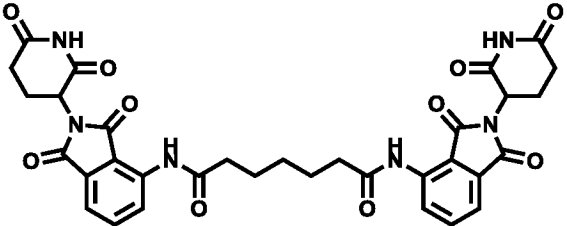
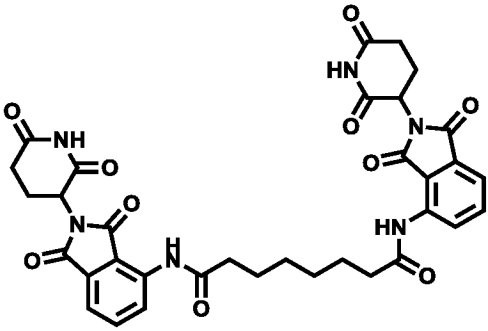
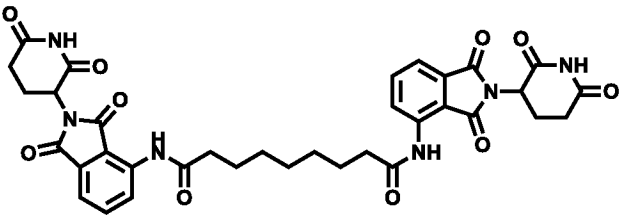
***N*¹,*N*¹⁴-Бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил) тетрадекандиамид (XS01-142):**

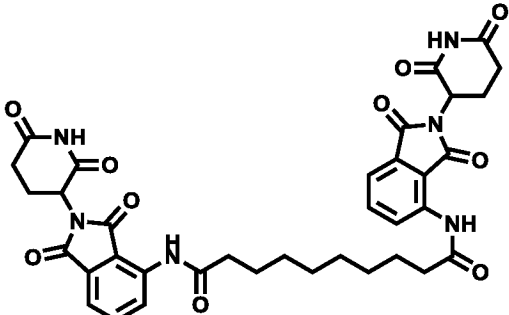
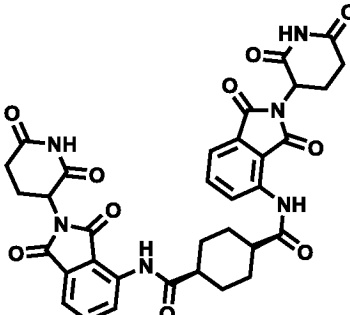
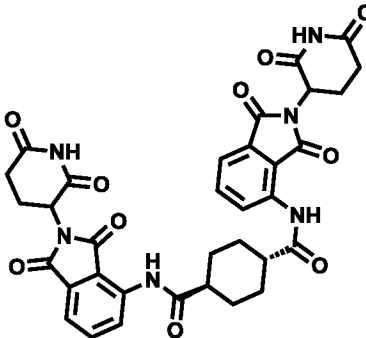
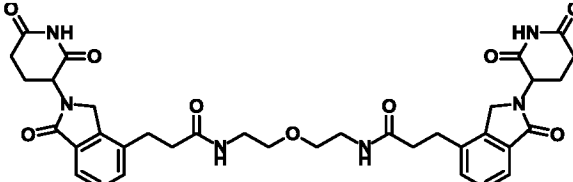
гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (200 мг, 1,22 ммоль), тетрадекандиовую кислоту (157 мг, 0,607 ммоль) и DIPEA (471 мг, 3,65 ммоль) в DMF (2 мл), перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли HATU (1-бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат) (508 мг, 1,34 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли на ротаторном испарителе в вакууме, получая остаток, который оставляли в вакууме (1 мм Hg) на ночь. Неочищенный продукт растирали с метанолом (3 × 10 мл), чтобы получить *N*¹,*N*¹⁴-бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил)тетрадекандиамид (XS01-142) (210 мг, 72%) как белое твердое вещество. Мр: 236°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,79 (s, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 4,53 (m, 2H), 2,78–2,65 (m, 2H), 2,49–2,43 (m, 2H), 2,19–2,05 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,25 (s, 16H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 479,4 (M+H)⁺; МСВР (ИЭР+) *m/z* рассчитано для C₂₄H₃₈N₄NaO₆ (M+Na)⁺ 501,2684, найдено 501,2685.

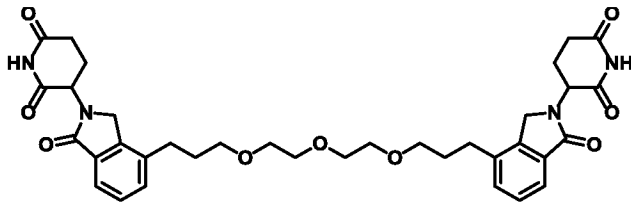
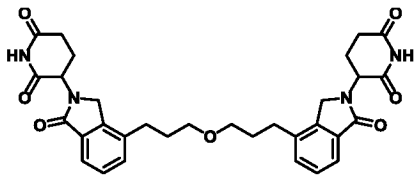
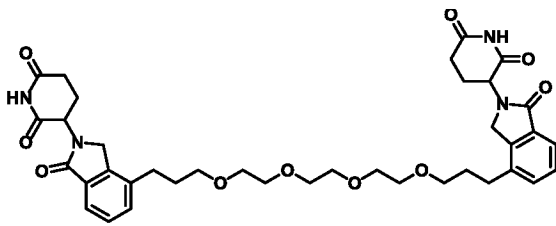
***N*¹,*N*¹²-Бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил)додекандиамид (XS01-143):** Он был получен таким же образом, как и он был получен таким же способом, как из гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (200 мг, 1,22 ммоль), додекандиовой кислоты (140 мг, 0,607 ммоль), DIPEA (471 мг, 3,65 ммоль) и HATU (508 мг, 1,34 ммоль), чтобы обеспечить *N*¹,*N*¹²-бис(2,6-диоксопиперидин-3-ил) додекандиамид (XS01-143) (70 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. Мр: 225°C (дек); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,78 (s, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,69–4,26 (m, 2H), 2,79–2,62 (m, 2H), 2,49–2,41 (m, 2H), 2,19–2,03 (m, 4H), 1,98–1,78 (m, 4H), 1,59–1,41 (m, 4H), 1,26 (s, 12H); ВЭЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 473,3 (M+Na)⁺; МСВР (ИЭР+) *m/z* рассчитано для C₂₂H₃₄N₄NaO₆ (M+Na)⁺ 473,2371, найдено 473,2375.

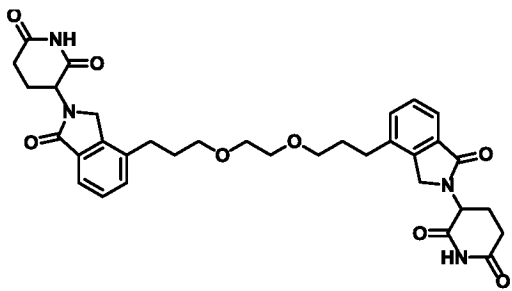
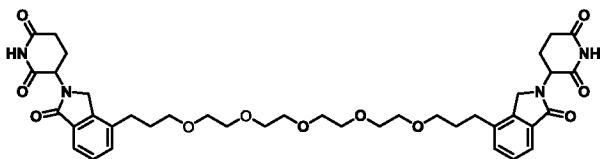
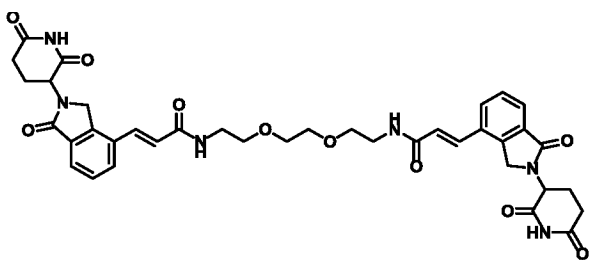
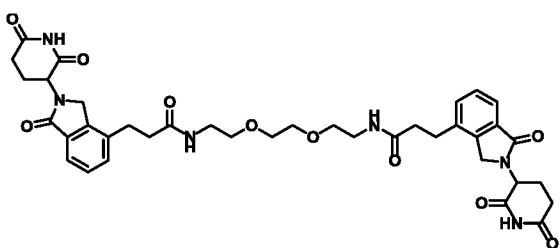
Конкретные примеры

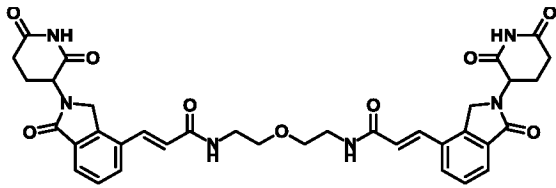
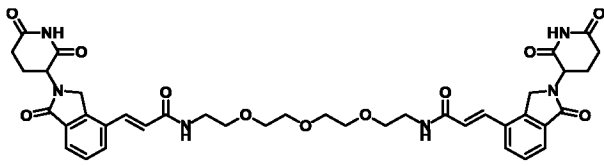
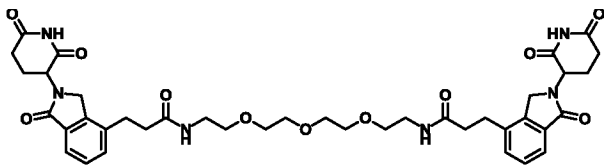
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградиация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
SY2-060 M.W. = 716,66 	Оксиа- цетамид /алкил 12 атом	10 нм: 103,81%		1,52± 1,91
SM2-126 M.W. = 760,7 	Оксиа- цетамид /алки- ловый эфир 15 атом	10 мкМ: 13,22% 10 нм: 136,35%	13,74± 0,70 (FI)	88,94± 1,54
SM2-048 M.W. = 776,71 	Оксиа- цетамид /алки- ловый эфир 16 атом	(++++) 10 мкМ: 15,76% 10 нм: 99,51%	12,3± 0,4 ITC 11,34± 1,00 (FI)	68,23± 3,33
EC1-117 M.W. = 642,58 	Амид/ алкил 7 атом	(+++) 10 мкМ: 19,82% 10 нм: 114,21%		47,9± 11%

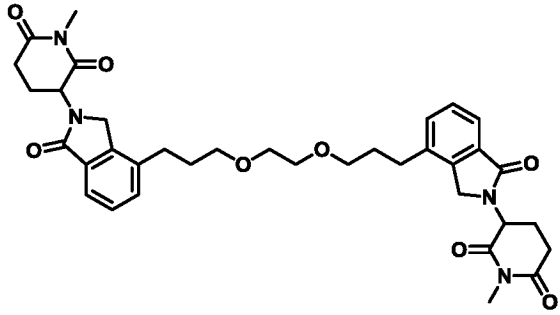
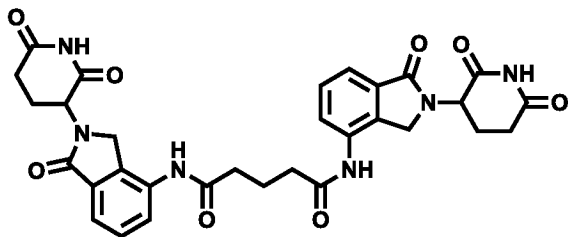
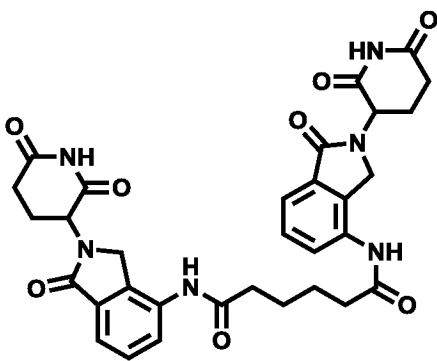
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC1-120 M.W. = 656,61 	Амид/ алкил 8 атом	(+++) 10 мкМ: 16,79% 10 нМ: 95,28%		23,2± 20%
EC1-119 M.W. = 670,64 	Амид/ алкил 9 атом	(++++) 10 мкМ: 4,91% 10 нМ: 30,46%		18,0± 20%
EC1-130 M.W. = 684,66 	Амид/ алкил 10 атом	(+++) 10 мкМ: 11,65% 10 нМ: 44,25%		n.b.
EC1-131 M.W. = 698,69 	Амид/ алкил 11 атом	(+++) 10 мкМ: 6,19% 10 нМ: 29,75%		n.b.

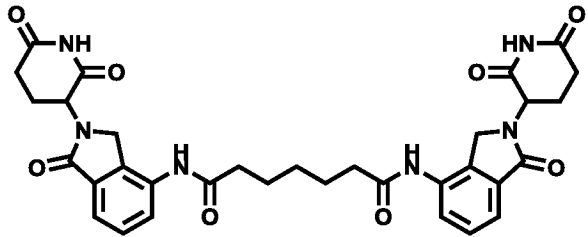
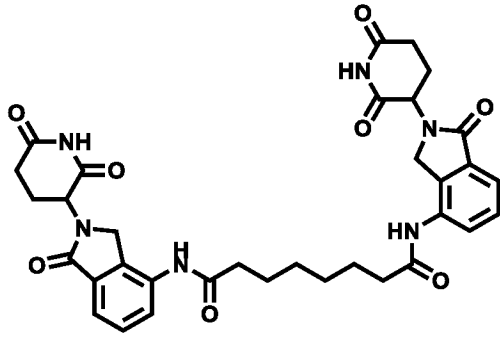
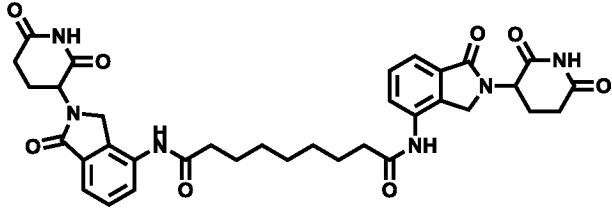
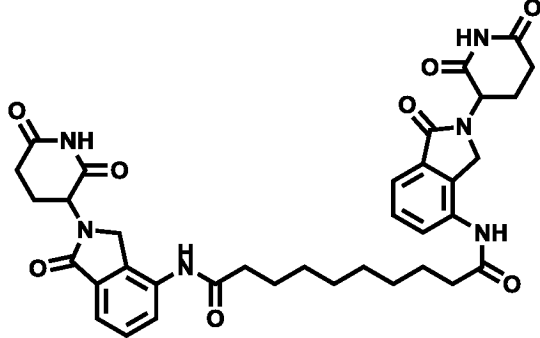
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC1-132 M.W. = 712,72 	Амид/ал кил 12 атом	(++) 10 мкМ: 33,01% 10 нМ: 33,40%		n.b.
EC1-133 M.W. = 682,65 	Амид/ цис- цикло- гексил 8 атом	(+++) 10 мкМ: 10,35% 10 нМ: 119,10%		n.b.
EC1-135 M.W. = 682,65 	Амид/ транс- цикло- гексил 8 атом	(++) 10 мкМ: 36,53% 10 нМ: 133,69%		n.b.
SM3-010 M.W. = 700,75 	Пропан- амид /эфир 13 атом	10 мкМ: 86,88% 10 нМ: 118,60%	14,30± 0,52 (FI)	72,44± 0,84

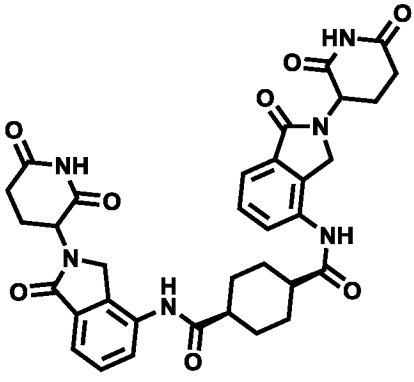
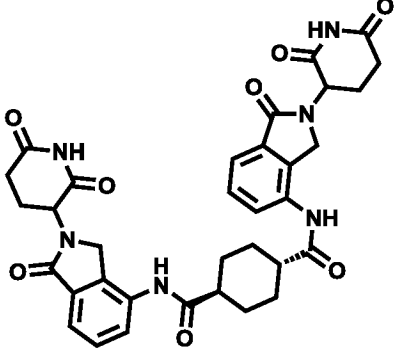
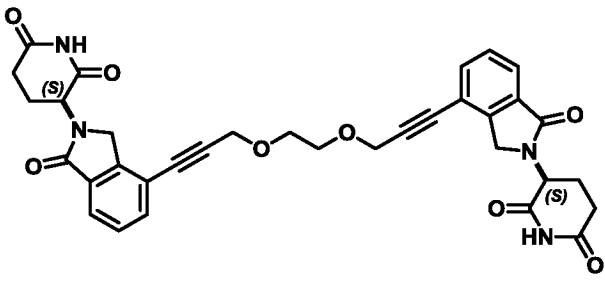
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
SM2-129 M.W. = 674,8 	Алкил/ ПЭГ 13 атом	10 мкМ: 12,45% 10 нМ: 53,57%	11,15± 0,58 (FI)	76,25± 1,54
SM2-144 M.W. = 586,64 	Алкил/ эфир 7 атом	10 мкМ: 3,05% 10 нМ: 24,15%	4,4 ±1,4 (ITC) 5,88± 1,12 (FI)	73,90± 14,92
SM2-139 M.W. = 718,80 	Алкил/ ПЭГ 16 атом	10 мкМ: 19,44% 10 нМ: 44,32%	9,38± 0,59 (FI)	79,62± 3,13

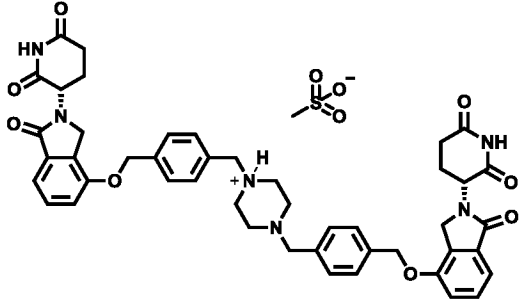
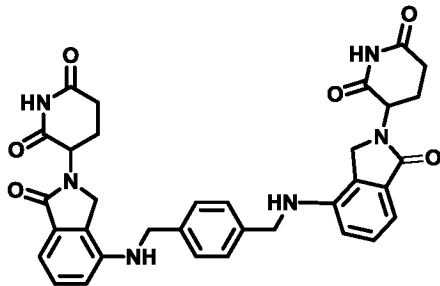
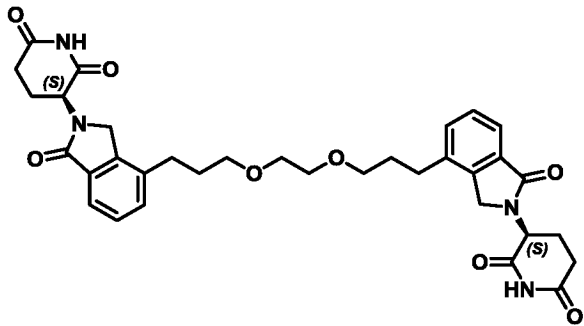
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
SM2-145 M.W. = 630,70 	Алкил/ эфир 10 атом	(++++) DC50: 2,88 ± 2,08 нМ 10 мкМ: 7,21% *** 10 нМ: 20,96%****	6,6±0,8 (ITC) 6,59± 1,57 (FI)	70,19± 0,28 (04/20/ 18
SM2-156 M.W. = 762,86 	Алкил/ ПЭГ 19 атом	10 мкМ: 33,35% 10 нМ: 56,83%	11,24± 0,53 (FI)	79,52± 2,29
SM3-003 M.W. = 740,77 	Акрила мид/ ПЭГ 16 атом	10мкМ: 102,08 10 нМ: 124,74%	14,30± 0,05 (FI)	72± 0,80
SM3-005 M.W. = 744,80 	Пропан- амид /эфир 16 атом	10 мкМ: 91,11% 10 нМ: 80,59%	15,02± 0,97 (FI)	72,79± 1,38

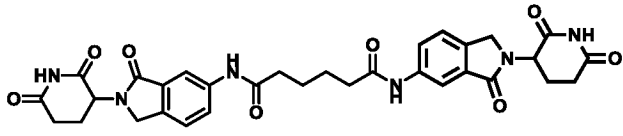
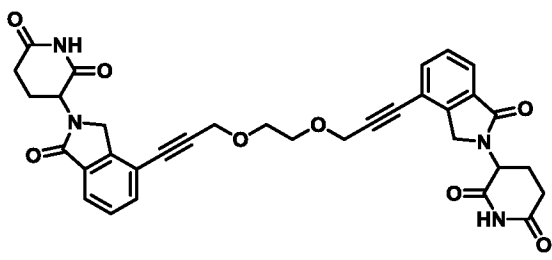
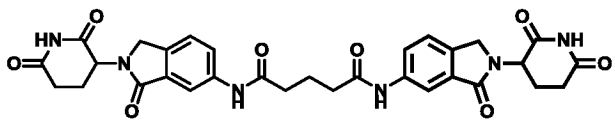
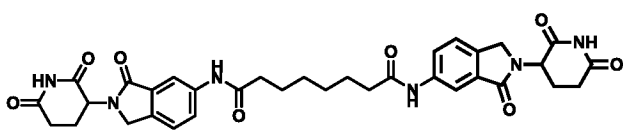
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
SM3-006 M.W. = 696,72 	Акри- ламид /эфир 13 атом	10 мкМ: 85,35% 10 нМ: 110,11%	15,25± 1,52 (FI)	72,94± 1,19 (04/20/ 18
SM3-009 M.W. = 784,82 	Акрила мид/ PEG 19 атом	10 мкМ: 59,08% 10 нМ: 107,98%	8,21± 1,22 (FI)	83,88± 0,28
SM3-011 M.W. = 788,86 	Пропан- амид /ПЭГ 19 атом	10 мкМ: 85,43% 10 нМ: 102,36%	14,79± 1,08 (FI)	73,39± 0,71

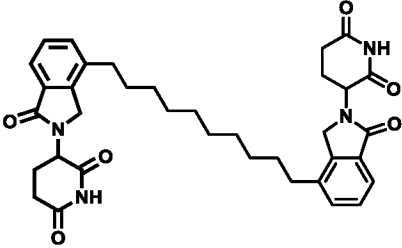
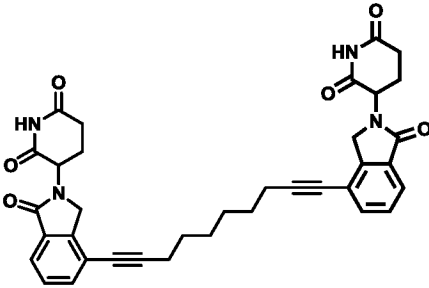
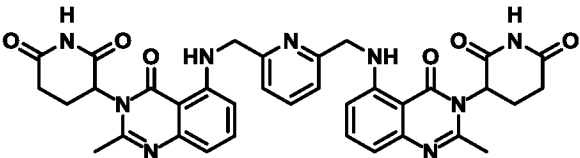
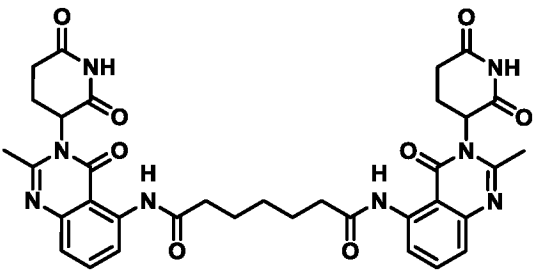
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
SM3-104 M.W. = 658,75 	Пропил- /эфир 10 атом	10 нМ: 92,08%		
EC1-148 M.W. = 614,62 	Амид/ алкил 7 атом	(++++) 10 мкМ: 2,97% 10 нМ: 73,85%	23,64± 2,55 (FI)	83,6 ± 4%
EC1-149 M.W. = 628,64 	Амид/ алкил 8 атом	(++++) 10 мкМ: 1,74% 10 нМ: 76,26%	22,79± 0,55 (FI)	87,3± 2%

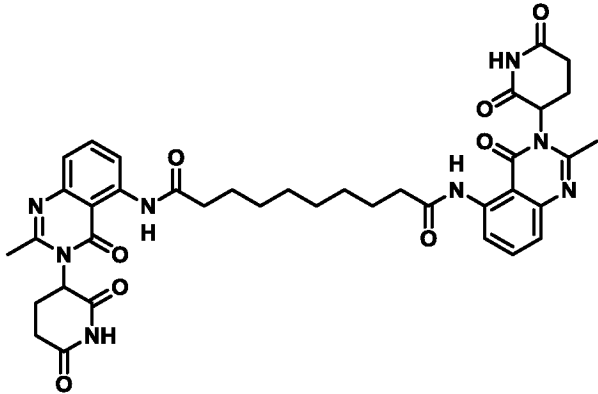
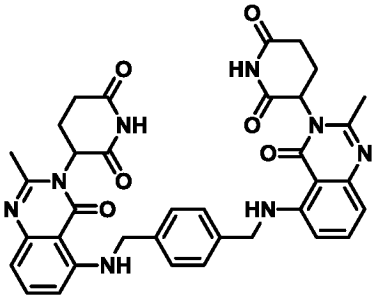
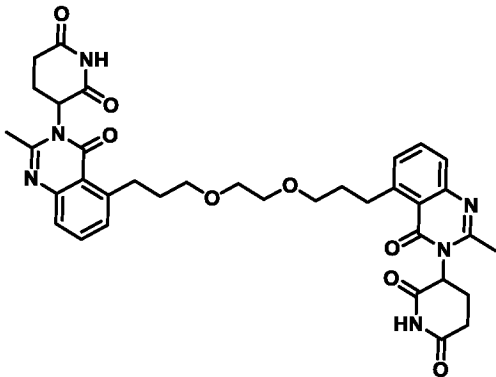
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC1-141 M.W. = 642,67 	Амид/ алкил 9 атом	(++++) 10 мкМ: 7,19% 10 нМ: 91,18%	22,15± 1,47 (FI)	71,6± 2%
EC1-150 M.W. = 656,70 	Амид/ алкил 10 атом	(++++) 10 мкМ: 6,33% 10 нМ: 99,34%	18,33± 1,54 (FI)	57,2± 10%
EC1-151 M.W. = 670,72 	Амид/ алкил 11 атом	(++++) 10 мкМ: 31,99% 10 нМ: 137,36%	14,24± 3,16 (FI)	46,7± 9%
EC1-152 M.W. = 684,75 	Амид/ алкил 12 атом	(+++) 10 мкМ: 28,18% 10 нМ: 133,49%	15,52± 2,26 (FI)	47,9± 2%

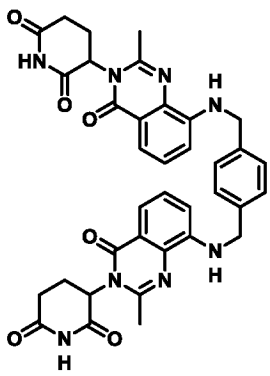
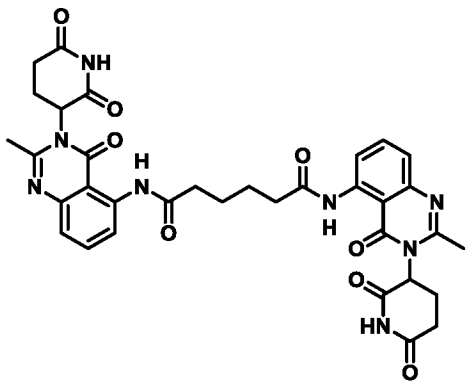
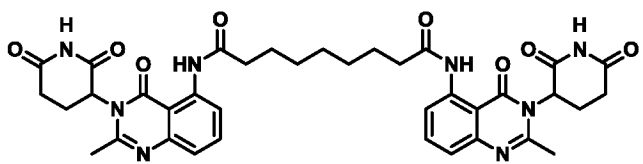
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC1-153 M.W. = 654,68 	Амид/ цис- цикло- гексил 8 атом	(+++) 10 мкМ: 9,54% 10 нМ: 118,88%		54,1± 13%
EC1-154 M.W. = 654,68 	Амид/ транс- цикло- гексил 8 атом	(++) 10 мкМ: 44,25% 10 нМ: 102,62%		18,4± 77%
XS01-008B2 M.W. = 622,63 	Пропар- гил/ алкило- вый эфир 10 атом	10 нМ: 11,85%	2,53± 1,53 (FI)	

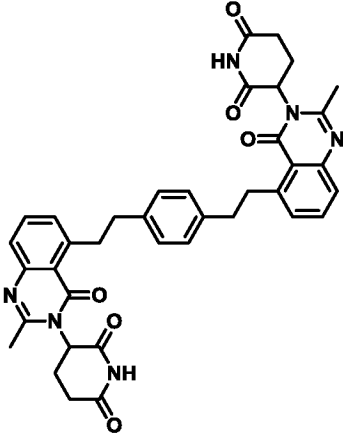
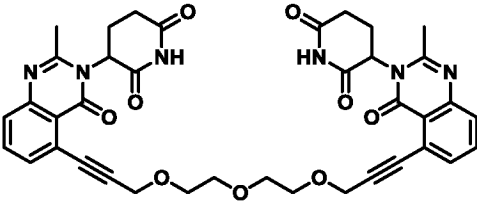
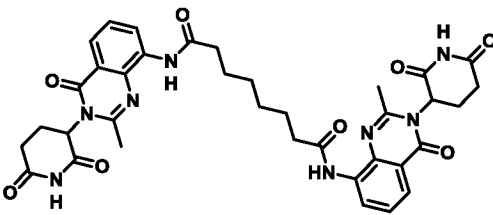
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC1-168.MS M.W. = 907,01 	Бензи- ловый эфир/ фенил- пипера- зин 18 атом	10 мкМ: 106,53% 10 нМ: 31,07% 115,96%	нерас- твори- мый	
EC2-035 M.W. = 620,67 	Бензи- ламин/ фенил 8 атом	(++) 10 мкМ: 99,66% 10 нМ: 2,32%		
XS01-011 M.W. = 630,70 	Пропил/ эфир 10 атом	(++) 10 мкМ: 38,07% 10 нМ: 3,42%		

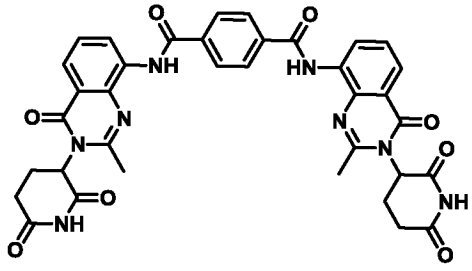
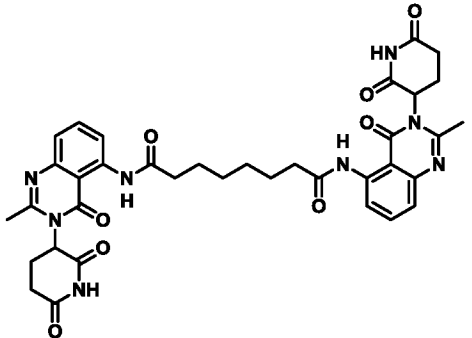
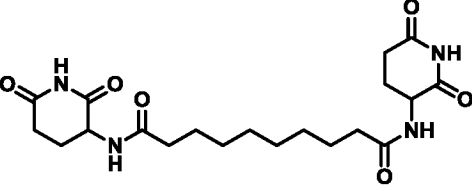
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC2-066 M.W. = 628,6 	Амид/ алкил 8 атом	10 мкМ: 188,89% 10 нМ: 26,28% 36,66% 81,12%		
SY4-065 M.W. = 622,63 	Пропар- гил/ Алкило- вый эфир 10 атом	(++) 10 мкМ: 135,80% 10 нМ: 1,75%	n.b.	
EC2-060 M.W. = 614,62 	Амид/ алкил 7 атом	Без деградации 10 мкМ: 40,28% 10 нМ: 48,44%		
EC2-063 M.W. = 656,70 	Амид/ алкил 10 атом	(++) 10 мкМ: 13,48% 10 нМ: 38,77%		

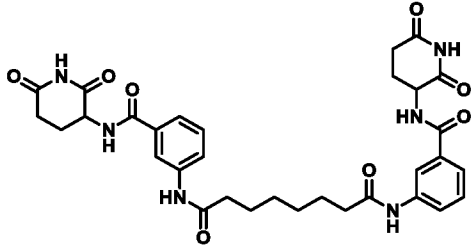
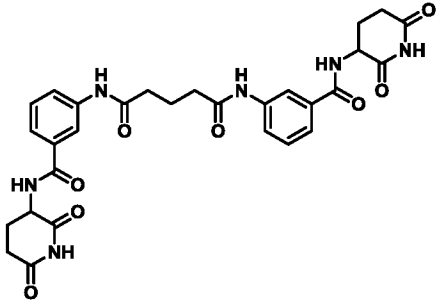
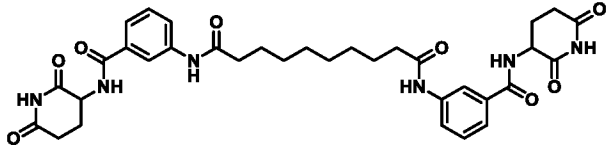
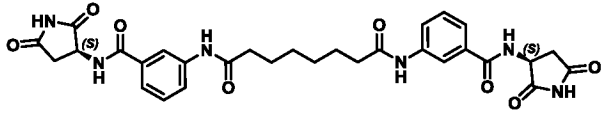
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC2-093 MB_T = 626,7540 	CH₂/ алкил 10 атом	10 мкМ: 13,34% 10 нМ: 2,87% 6,26%	35,54± 47,88	
EC2-086 MB_T = 618,6900 	Пропар- гил/ алкил 10 атом	10 мкМ: 10,33% 10 нМ: 7,77% 0,36%	86,47± 25,25	
MA10-126 M.W. = 675,71 	Амин/ пири- дил 7 атом	(+++) 10 мкМ: 61,06% 10 нМ: 54,22%		
MA10-121 M.W. = 696,72 	Амид/ алкил 9 атом	(+++) 10 мкМ: 72,60% 10 нМ: 56,45%		

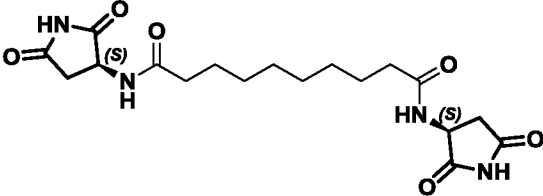
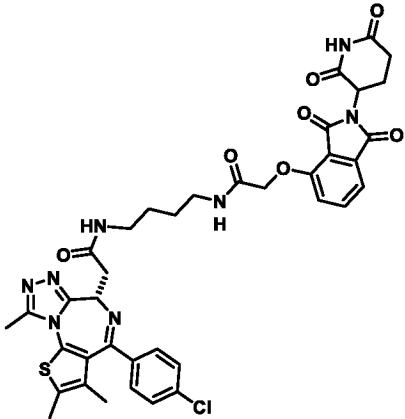
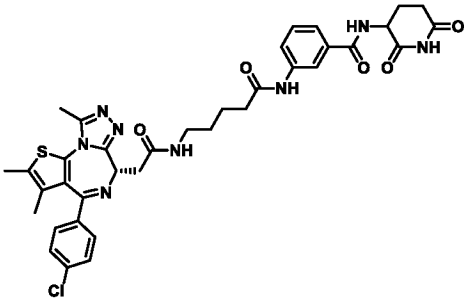
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградиация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
MA10-090 M.W. = 738,80 	Амид/ алкил 12 атом	(+) 10 мкМ: 82,18% 10 нМ: 131,74%		
MA10-112 M.W. = 674,72 	Бензи- ламин 8 атом	(++++) 10 мкМ: 21,43% 10 нМ: 5,13%		
MA10-120 M.W. = 684,75 	Пропил/ эфир 10 атом	(+++) 10 мкМ: 82,82% 10 нМ: 56,69%		

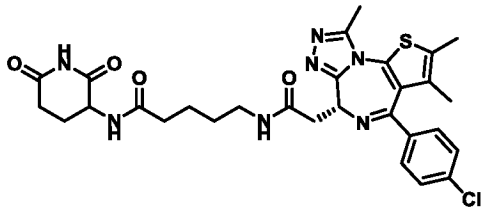
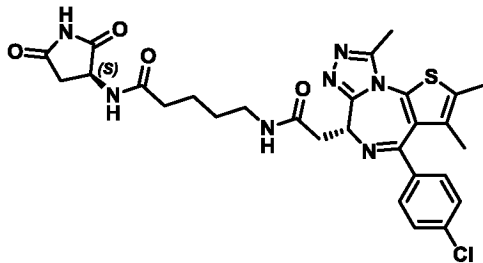
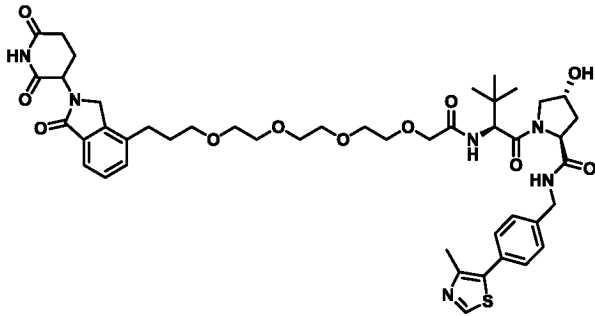
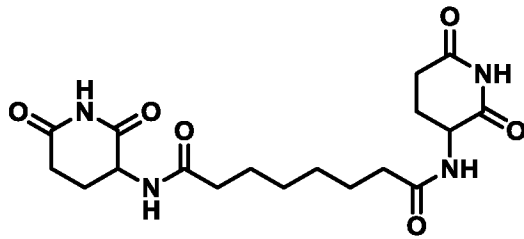
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-030 M.W. = 674,72 	Бензи- ламин/ фенил 8 атом	(+++) 10 мкМ: 93,00% 10 нМ: 12,14%		
MA10-088 M.W. = 682,69 	Амид/ алкил 8 атом	(+) 10 мкМ: 58,09% 10 нМ: 135,36%		
MA10-086 M.W. = 724,78 	Амид/ алкил 11 атом	(+) 10 мкМ: 71,00% 10 нМ: 137,81%		

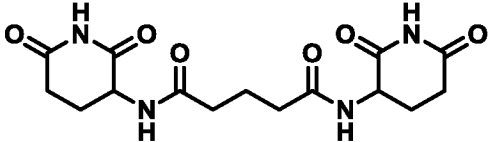
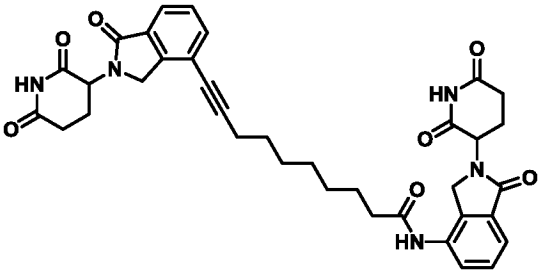
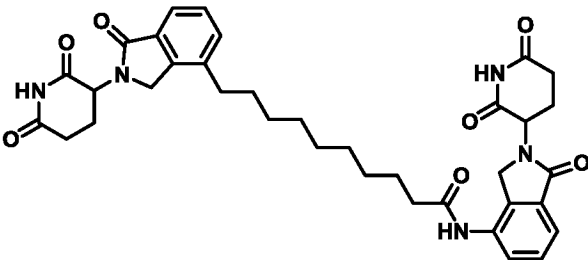
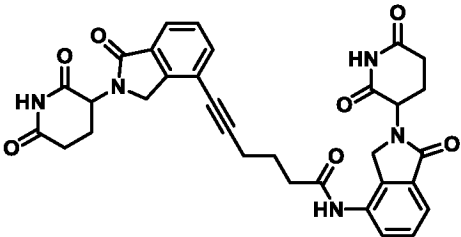
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-038 M.W. = 672,74 	Этил/ фенил 8 атом	Без деградации 10 мкМ: 132,65% 10 нМ: 29,04%		
MA10-153 M.W. = 720,74 	Пропар- гил/ PEG 13 атом	Без деградации 10 мкМ: 208,22% 10 нМ: 14,83%		
XS01-044 M.W. = 710,75 	Амид/ алкил 10 атом	Без деградации 10 мкМ: 48,84% 10 нМ: 66,57%		

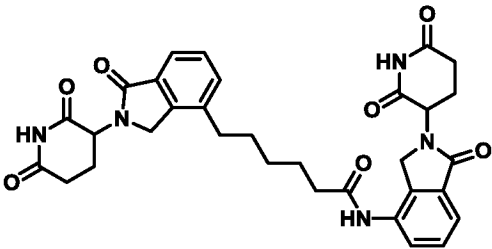
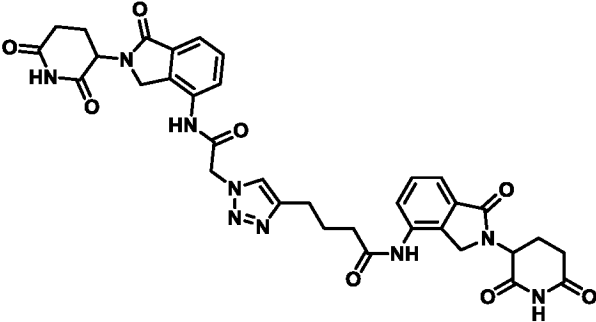
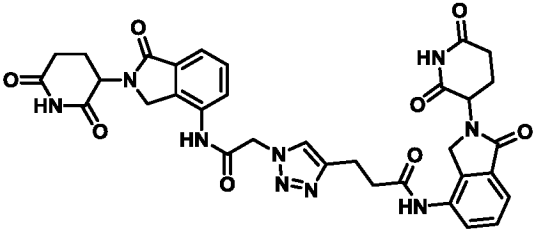
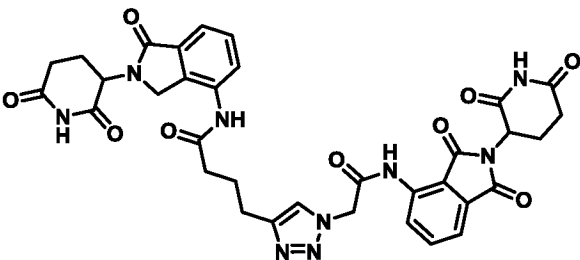
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-059 M.W. = 702,68 	Амид/ фенил 8 атом	Без деградации 10 мкМ: 355,79% 10 нМ: 69,24%		
MA10-077 M.W. = 710,75 	Амид/ алкил 10 атом	10 мкМ: 74,32% 10 нМ: 139,14%		
XS01-039 M.W. = 422,48 	Амид/ алкил 12 атом	(++++) 10 мкМ: 0,98% 10 нМ: 61,28% B2 – 10 мкМ: 13,06% B2 - 10 нМ: 92,87%	161± 19,34	

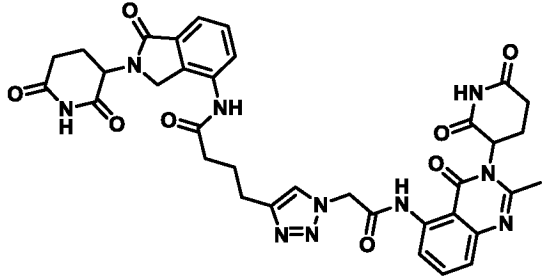
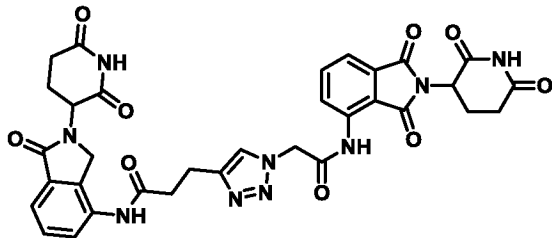
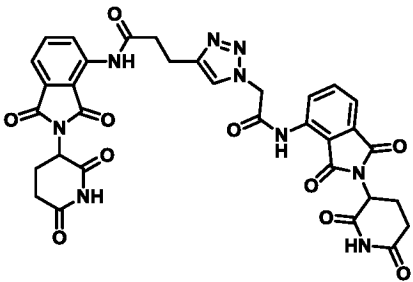
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-050 M.W. = 632,67 	Фени- ламин/ алкил 20 атом	(++) 10 мкМ: 20,04% 10 нМ: 167,55%		
XS01-074 M.W. = 590,59 	Фени- ламин/ алкил 17 атом	(++) 10 мкМ: 25,88% 10 нМ: 88,77% 59,18%	187,3± 16,21 (1/25/1 9)	
XS01-075 M.W. = 660,73 		(++) 10 мкМ: 63,41% 10 нМ: 97,99% 66,59%		
XS01-066 M.W. = 604,62 	Фени- ламин/ алкил 20 атом	(++) 10 мкМ: 157,27% 10 нМ: 121,78% 71,94%		

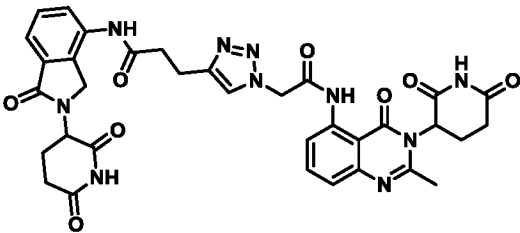
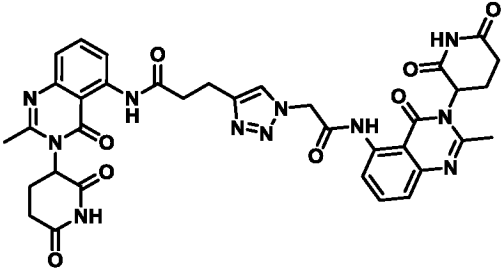
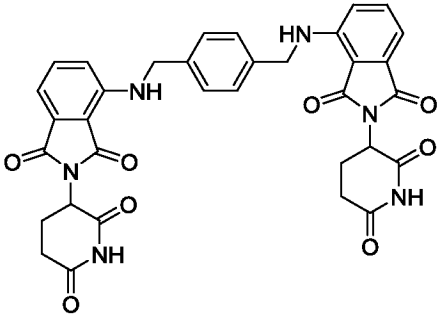
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-081 M.W. = 394,43 	Амид/ алкил 12 атом	(+) 10 мкМ: 35,01% 10 нМ: 138,50% 215,56%		
SG5-025 M.W. = 785,27 	Окси- ацета- мид/ алкил 9 атом			
EC2-088 MB _T = 729,2530 	А мид/алк ил 7 атом	43,7 3±24,45 (1/2 5/19)		

Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC2-092 MB _T = 610,1300 	Амид/ алкил 7 атом		225,9± 21,57	
XS01-089 MB _T = 596,10 	Амид/ алкил 7 атом		353± 108,5	
SR3-108 MW = 905,1 	Амид- CH ₂ / ПЭГ 7 атом		13,56± 1,51 (FI)	
XS01-093 M.W. = 394,4280 	Амид/ал кил 10 атом	10 мкМ: 132,53% 10 нМ: 116,46%		

Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-095 M.W. = 352,3470 	Амид/ алкил 7 атом	10 мкМ: 103,59% 10 нМ: 84,64%		
EC2-100 M.W. = 651,72 	Алки- нил/ Амид- ный 11 атом	10 мкМ: 32,24% 10 нМ: 55,52%		
EC2-102 M.W. = 655,75 	Алкил/ Амид- ный 11 атом	10 мкМ: 25,22% 10 нМ: 58,92%		
EC2-108 M.W. = 595,61 	Алки- нил/ амид- ный 7 атом	10 мкМ: 79,66% 10 нМ: 85,63%		

Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
EC2-109 M.W. = 599,64 	Алкил/ амид- ный 7 атом	10 мкМ: 9,84% 10 нМ: 97,49%		
XS01-109 M.W. = 695,6930 	Триазол 11 атомов	10 мкМ: 132,25% 10 нМ: 212,96%		
XS01-113 M.W. = 681,6660 	Триазол 10 атомов	10 мкМ: 106,50% 10 нМ: 225,04%		
XS01-122 M.W. = 709,6760 	Триазол 11 атомов	10 мкМ: 151,45% 10 нМ: 255,21%		

Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-123 M.W. = 722,7190 	Триазол 11 атомов	10 мкМ: 150,73% 10 нМ: 242,87%		
XS01-125 M.W. = 695,6490 	Триазол 10 атомов	10 мкМ: 153,23% 10 нМ: 195,53%		
XS01-126 M.W. = 709,6320 	Триазол 10 атомов	10 мкМ: 131,39% 10 нМ: 206,58%		

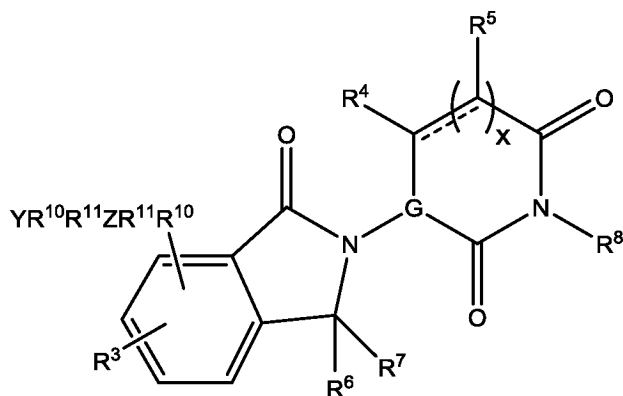
Название соединения Структура, молекулярный вес, заявленный вес.	Выход- ной вектор/ Тип линкера /спейсер	Деградация CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Относи- тельная плотность CRBN (% от ДМСО)	Kd (A) FI/ ITC (мкМ)	% ингиби- рования @ 200 мкМ от * FI
XS01-127 M.W. = 708,6920 	Триазол 10 атомов	10 мкМ: 175,39% 10 нМ: 228,28%		
XS01-132 M.W. =  735,7180	Триазол 10 атомов	10 мкМ: 98,27% 10 нМ: 199,32%		
EC2-134 MW = 648,1969 	Бензила мин/ фенил 8 атомов	10 мкМ: 13,82% 10 нМ: 4,00%		

Способы и композиции прилагаемой формулы изобретения не ограничены по объему конкретными способами и композициями, описанными в данном документе, которые представлены в качестве иллюстраций нескольких аспектов формулы изобретения, и любые способы и композиции, которые являются функционально эквивалентными, входят в объем данного описания. Разнообразные модификации способов и композиций, в дополнение к показанным и описанным в данном документе, предназначены для того, чтобы попадать в объем прилагаемой формулы изобретения.

Кроме того, хотя конкретно описаны некоторые типичные способы, композиции и аспекты этих способов и композиций, для охвата прилагаемой формулы изобретения предназначены другие способы, композиции и комбинации различных признаков способов и композиций даже если об этом, в частности, не говорится. Таким образом, в данном документе может быть явно упомянута комбинация этапов, элементов, компонентов или составляющих элементов; однако включены все другие комбинации этапов, элементов, компонентов и составляющих, даже если и не указаны явно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая димер димеров лигандов ЕЗ-лигазы.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что лиганды ЕЗ-лигазы представляют собой лиганды, связывающиеся с церебллоном.
3. Композиция, содержащая соединение, имеющее структуру, представленную Формулой III:



Формула III

где

G представляет собой C, S, N, замещенный незамещенным C₁-C₈ алкилом, или их комбинации;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила, замещенного или незамещенного циклоалкила и их комбинаций;

R⁴, R⁵, и R⁸ индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного

алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций; и

R^6 и R^7 индивидуально представляют собой $=O$, водород, C_1 - C_8 алкил, или R^6 и R^7 объединены с образованием $=O$;

каждый R^{10} независимо выбран из отсутствия, O , NH , CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$ и

$NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} независимо выбран из отсутствия, связи, $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$;

$-NR'C(=O)R''C(=O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; где r равно от 1 до 6, где R' и R'' представляют собой H или

C_1 - C_6 алкил;

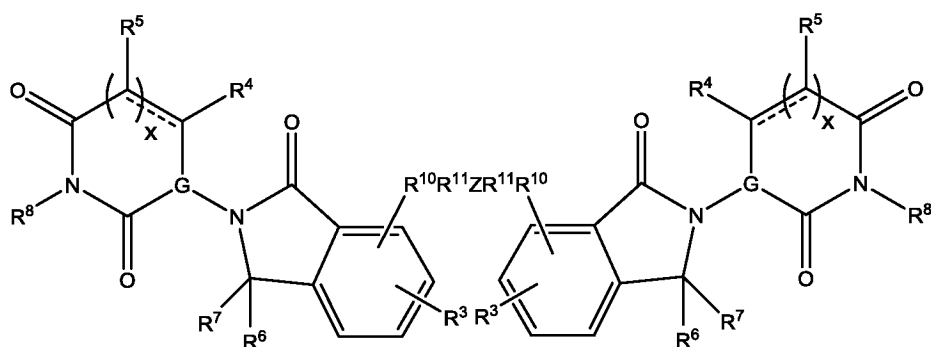
Z отсутствует, представляет собой амино, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_{12} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E -3-лигазы; и

x равно 0, 1 или 2; и

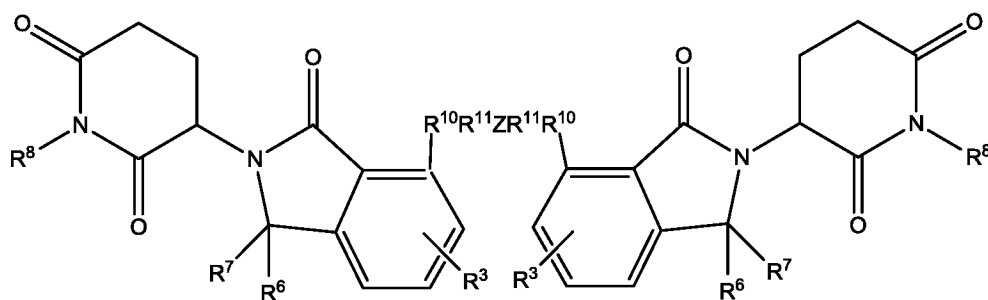
где связь --- присутствует или отсутствует.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что соединение имеет Формулу III-A:



Формула III-A.

5. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что соединение имеет Формулу III-B:



Формула III-B.

6. Композиция по любому из пп. 3–5, где R^3 представляет собой SO_2NH_2 , SO_2NHR' или $NHSO_2R'$, где R' представляет собой C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 – C_6 алкилом, C_1 – C_6 алкоксилем, гидроксильной группой или галогенидом.

7. Композиция по любому из пп. 3–6, где R^3 представляет собой $NHC(O)R'$, где R' представляет собой C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 – C_6 алкилом, C_1 – C_6 алкоксилем, циклоалкилом, циклогетероалкилом, гидроксильной группой или галогенидом.

8. Композиция по любому из пп. 3–7, где R^3 представляет собой C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 циклоалкил.

9. Композиция по любому из пп. 3–8, где R^3 представляет собой C_1 – C_6 алкоксил.

10. Композиция по любому из пп. 3–9, где R^3 представляет собой галогенид.

11. Композиция по любому из пп. 3–10, отличающаяся тем, что R^3 представляет собой водород, галоген, гидроксил, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный амид, нитро, сложный эфир, морфолино, диоксолан, замещенный или незамещенный C_1 – C_6 алкил или их комбинации.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой x равно 1, а связь --- отсутствует.

13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где R^4 и R^5 оба являются водородом.

14. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где R^6 и R^7 вместе образуют $=O$.

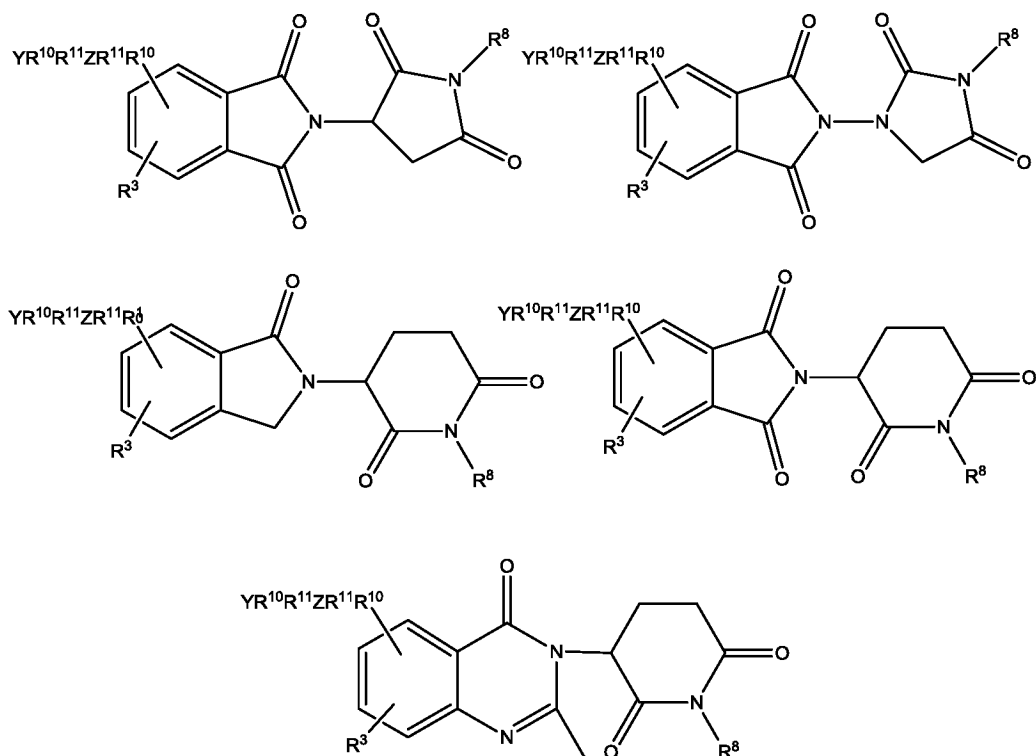
15. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где R^6 и R^7 оба являются водородом.

16. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероцикла, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила и их комбинаций.

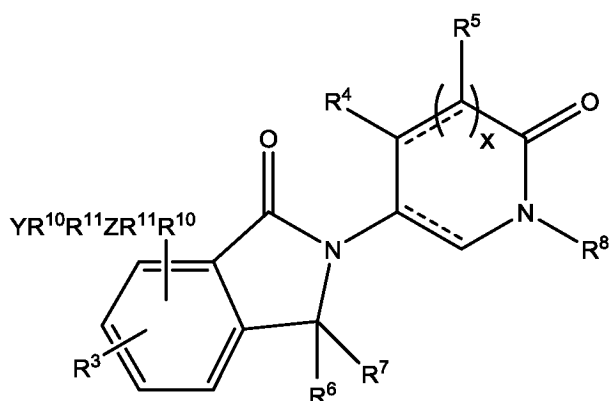
17. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где R^8 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

18. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где G представляет собой CH.

19. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что соединение имеет структуру, выбранную из:



20. Композиция, содержащая соединение, имеющее структуру, представленную Формулой IV:



Формула IV

где

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро,

сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций;

R^4 , R^5 , и R^8 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азиды, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамида, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций; и

R^6 и R^7 индивидуально представляют собой $=O$, водород, C_1 - C_8 алкил, или R^6 и R^7 объединены с образованием $=O$;

каждый R^{10} независимо выбран из отсутствия, O , NH , CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $C(O)CH_2$, $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$, и $NHCH_2CF_2CH_2$;

каждый R^{11} независимо выбран из отсутствия, связи, $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$, где r равно от 1 до 6, где R' и R'' представляют собой H или C_1 - C_6 алкил;

Z отсутствует, представляет собой амина, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_{12} полиалкоксид, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Y представляет собой лиганд E-3-лигазы; и

x равно 0, 1 или 2; и

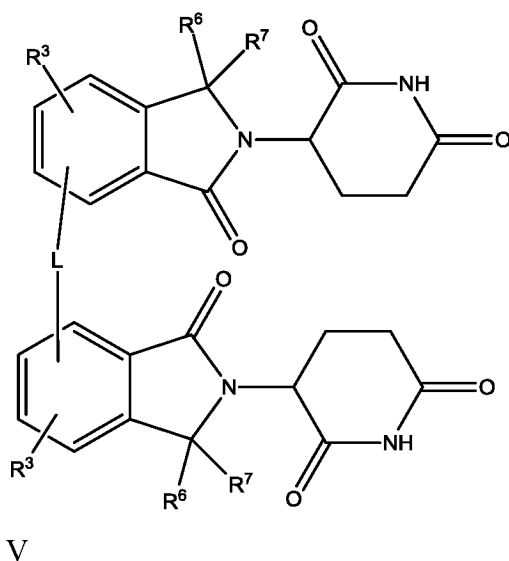
где связь --- присутствует или отсутствует.

21. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где R^{10} представляет собой O или OCH_2 .

22. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где R^{11} представляет собой $C(=O)NH$.

23. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где Z представляет собой C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_{12} гетероалкил или C_1 - C_{12} гетероалкил гетероциклоалкил.

24. Композиция, имеющая формулу V:



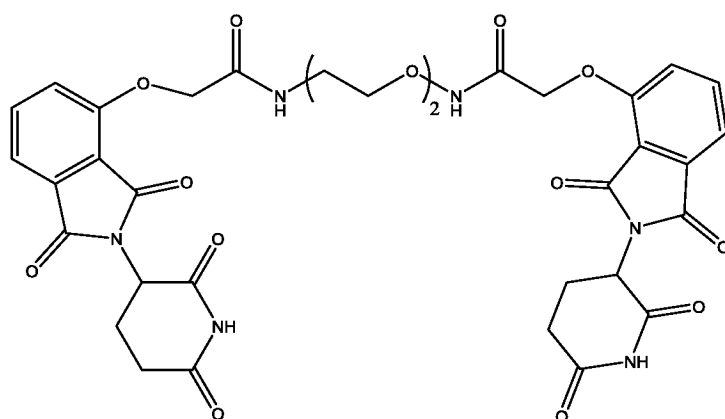
где

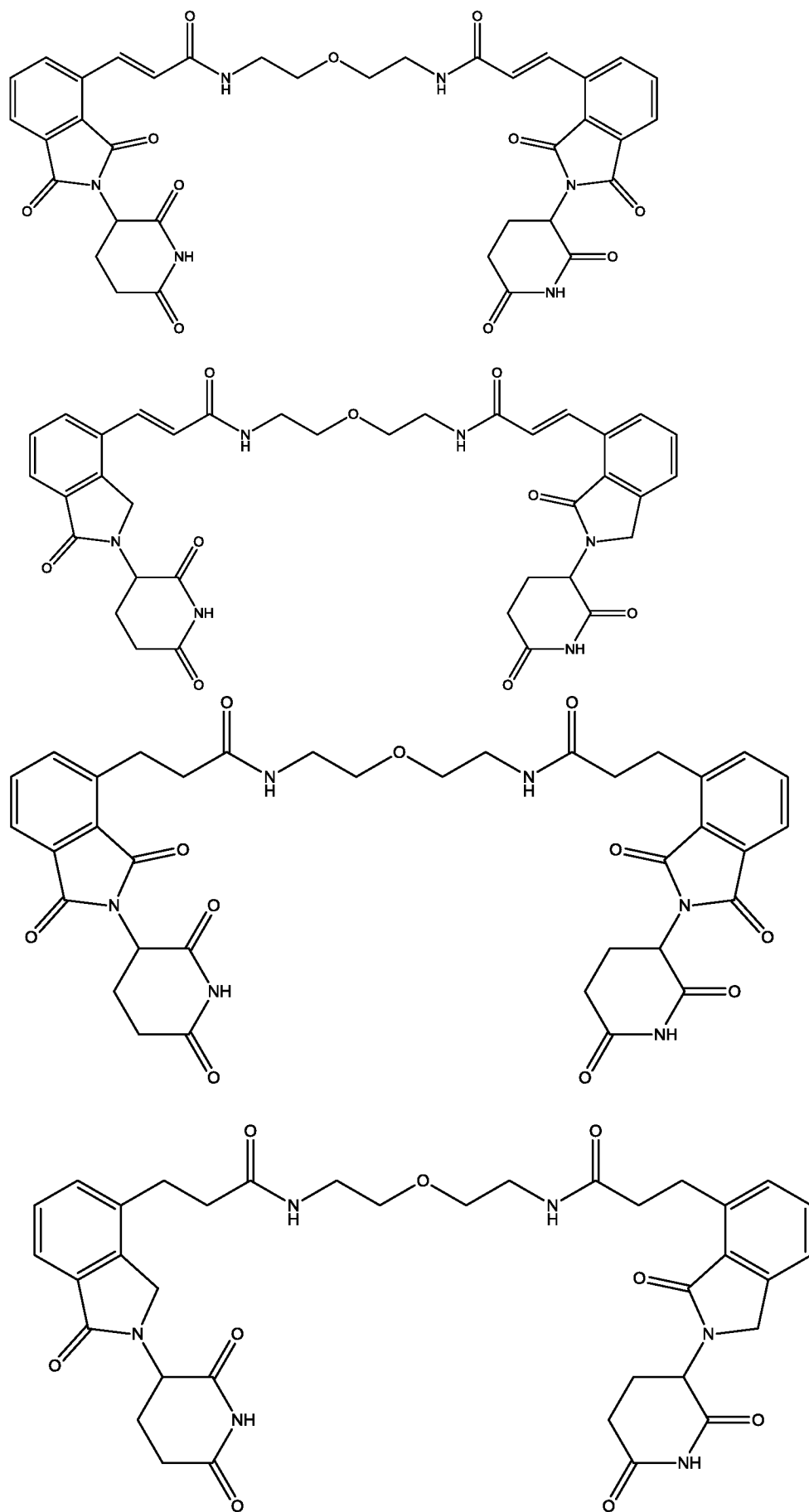
R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций;

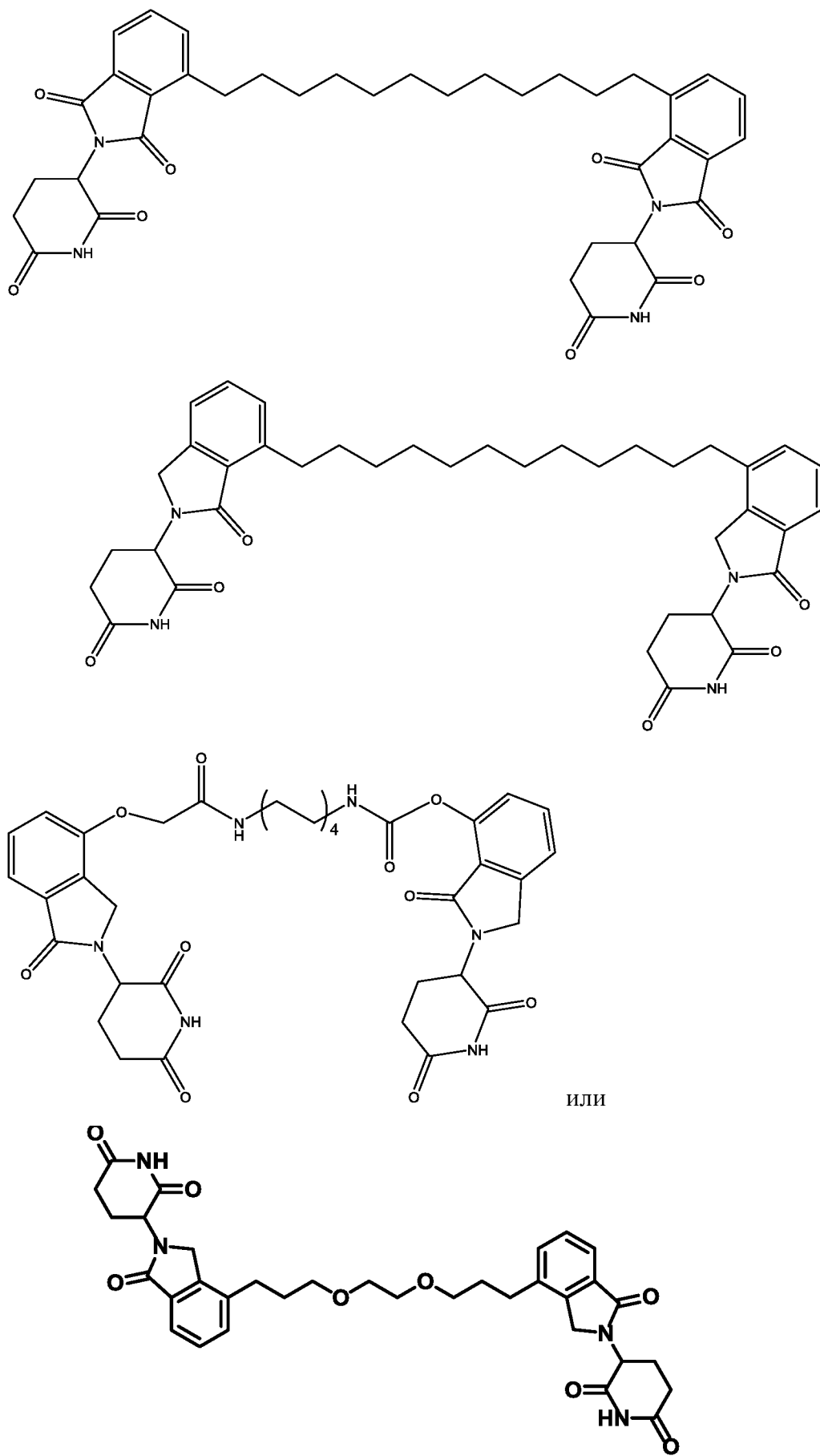
R^6 и R^7 индивидуально представляют собой $=O$, водород, C_1 - C_8 алкил, или R^6 и R^7 вместе образуют $=O$; и

L представляет собой линкер длиной от 1 до 20 атомов, например, NH , O , S , $(CH_2O)_{1-10}$, $(CH_2CH_2O)_{1-6}$, $(CH_2)_{1-20}$, $C\equiv C$, $C=C$, $C(O)NH$, $NHC(O)$, SO_2NH , $NHSO_2$, SO_2 , $NHC(O)NH$, $C(O),C(O)O$, или

25. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что соединение имеет следующую формулу:

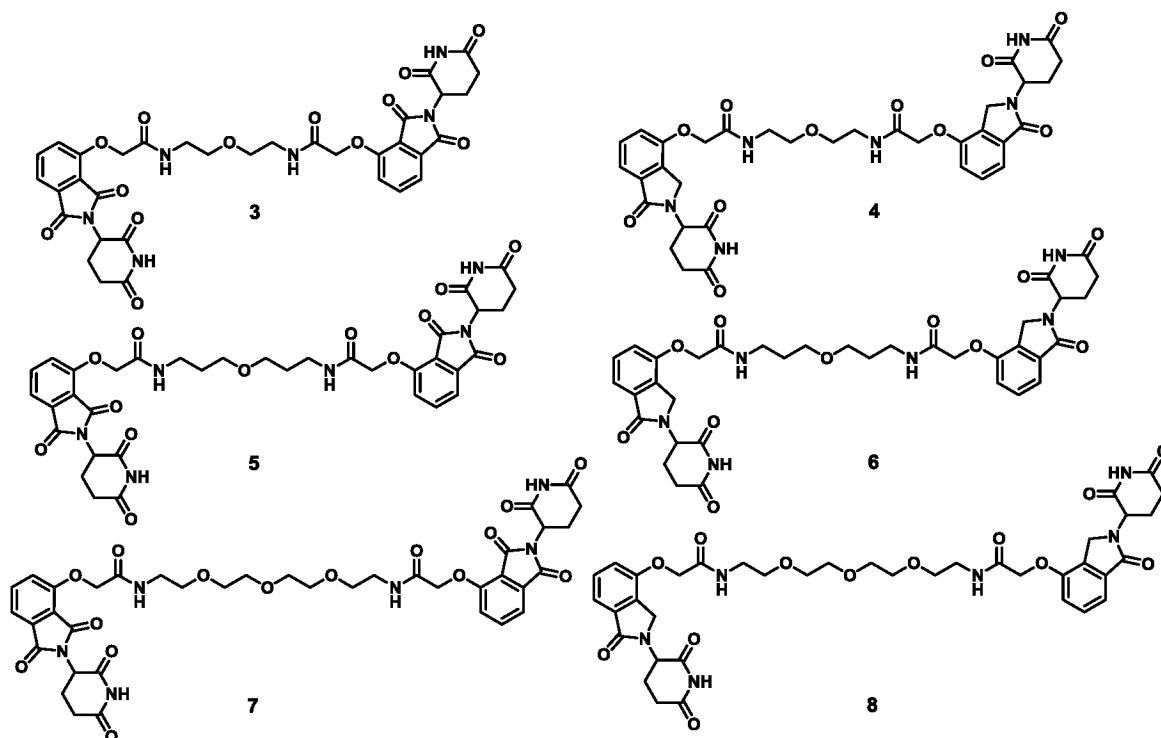






26. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что соединение имеет следующую

формулу



27. Способ снижения риска, предотвращения или лечения субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием или нарушением, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

28. Способ индукции деградации целевого белка в клетке, включающий введение эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

29. Способ снижения риска, предотвращения или лечения болезненного состояния или состояния у пациента, в котором дисрегулируемая активность белка ответственна за указанное болезненное состояние или болезнь, включающий введение субъекту эффективного количества соединения в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что болезненное состояние или болезнь представляет собой астму, рассеянный склероз, рак, диабет, болезнь сердца, гипертонию, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ревматоидный артрит или их комбинацию.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что болезненное состояние или болезнь представляет собой рак.

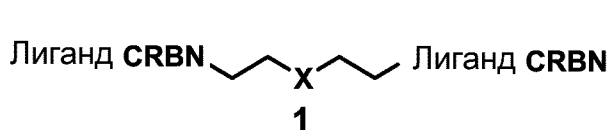
32. Способ ингибирования фрагмента цереблona, связывающего убиквитинлигазу E3 (CLM), включающий введение эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

33. Способ снижения риска, предотвращения или лечения рака у субъекта,

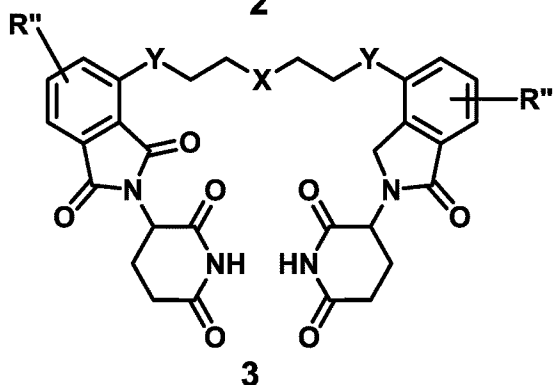
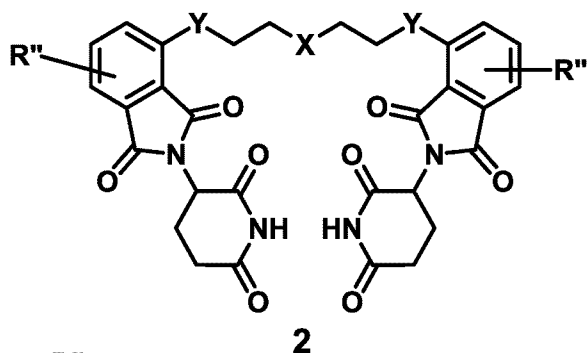
включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что рак представляет собой множественную миелому, синдром миелодисплазии или лимфому.

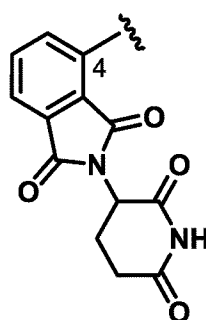
35. Способ лечения генетического заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.



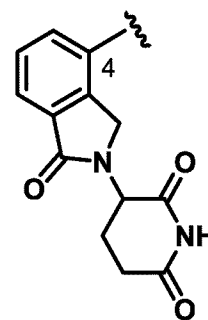
X = линкер переменной длины: включает C, N, O, O-CH₂.CH₂-O, -(O-CH₂.CH₂-O)_n- [n = 2, 4, 6] CONH



Церебллоновые лиганды

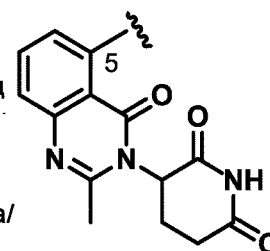


Талидомид-ядро



Леналидомид-ядро

Лиганд CRBN Талидомид, Помалидомид, Леналидомид CC-122, связанный через положение 4 талидомида/леналидомида,
положение 5 CC122

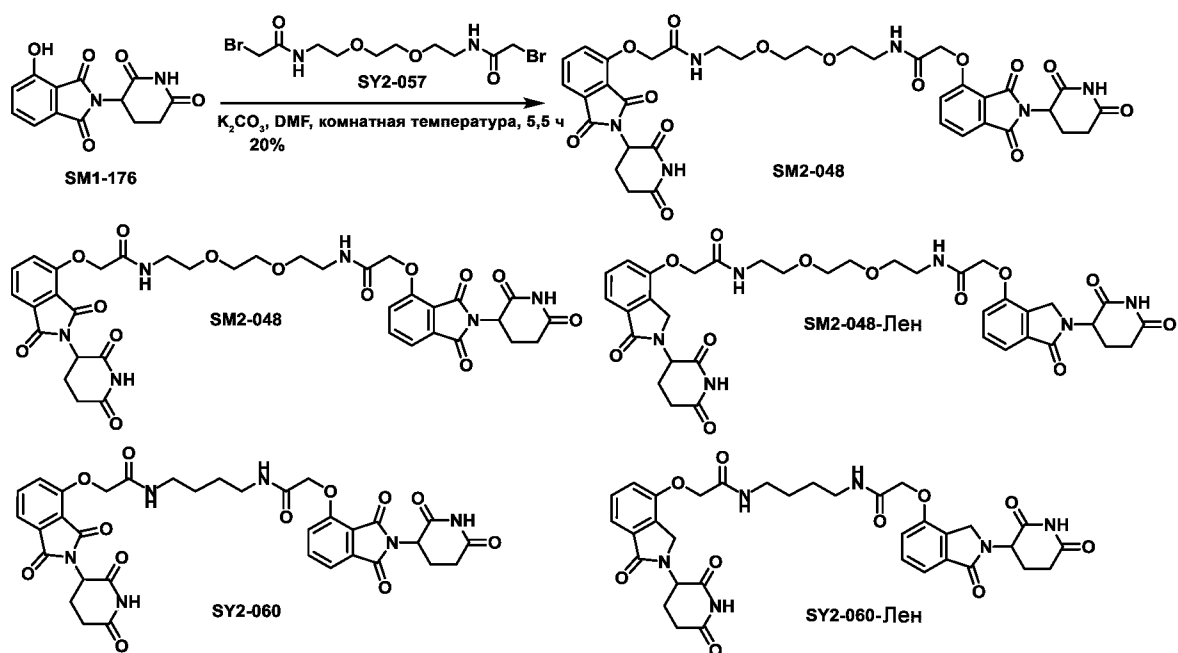


CC-122-ядро

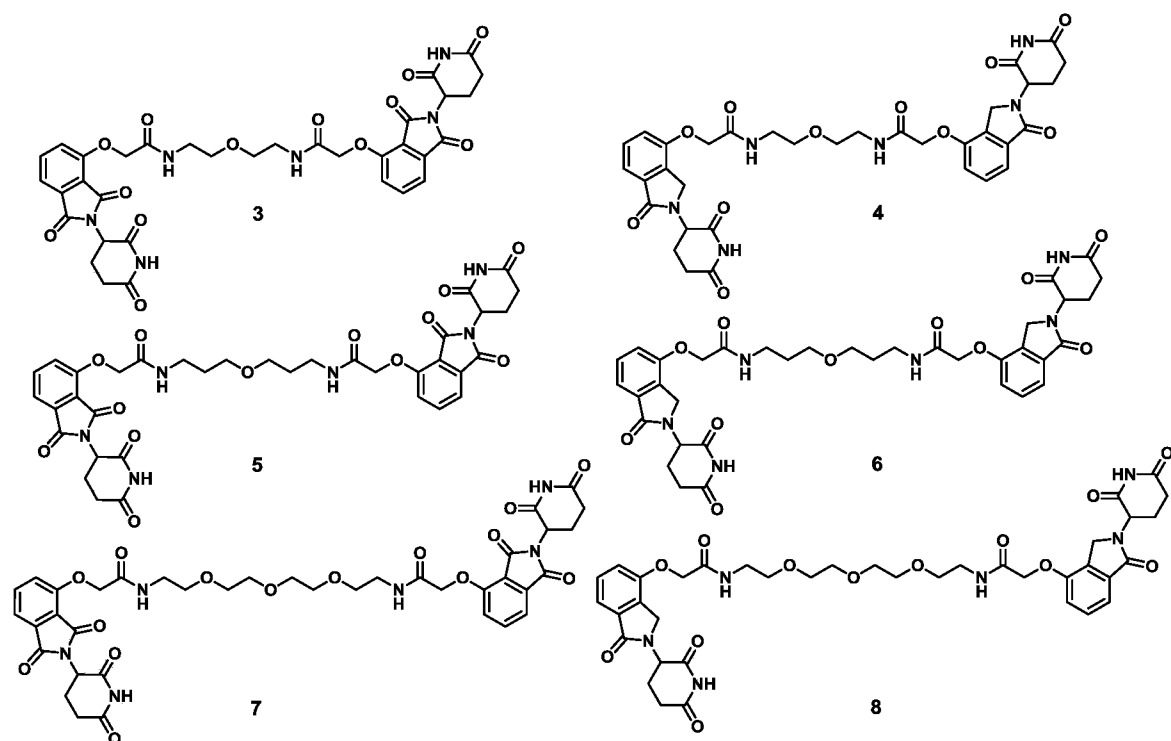
Y = O, CH₂, NH, NMe, SO₂, SO₂NH, CO, COO, CONH, NHCO, COCH₂, NHSO₂, OCH₂O, NHCONH, NHCH₂CH₂O, NH-CH₂CH₂CH₂NH, NHCH₂CF₂CH₂

R'' = OH, Cl, F, Br, CN, CF₃, NO₂, н-алкил, разветвленный алкил, OMe, OEt, COOH, NH₂, NMe, NHSO₂, NHCO, гетероалкил, ароматический, SO₂CF₃, NHSO₂-R (R = Me, Et, пропил, изопропил), NHCONH

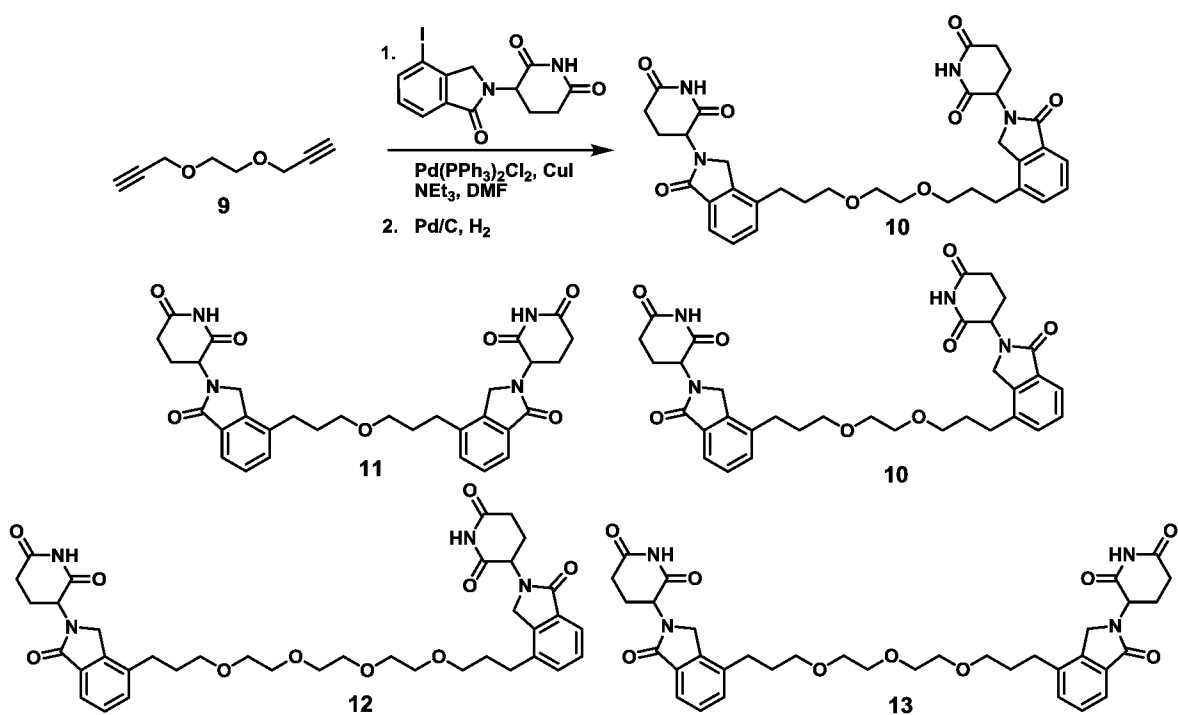
Фиг. 1



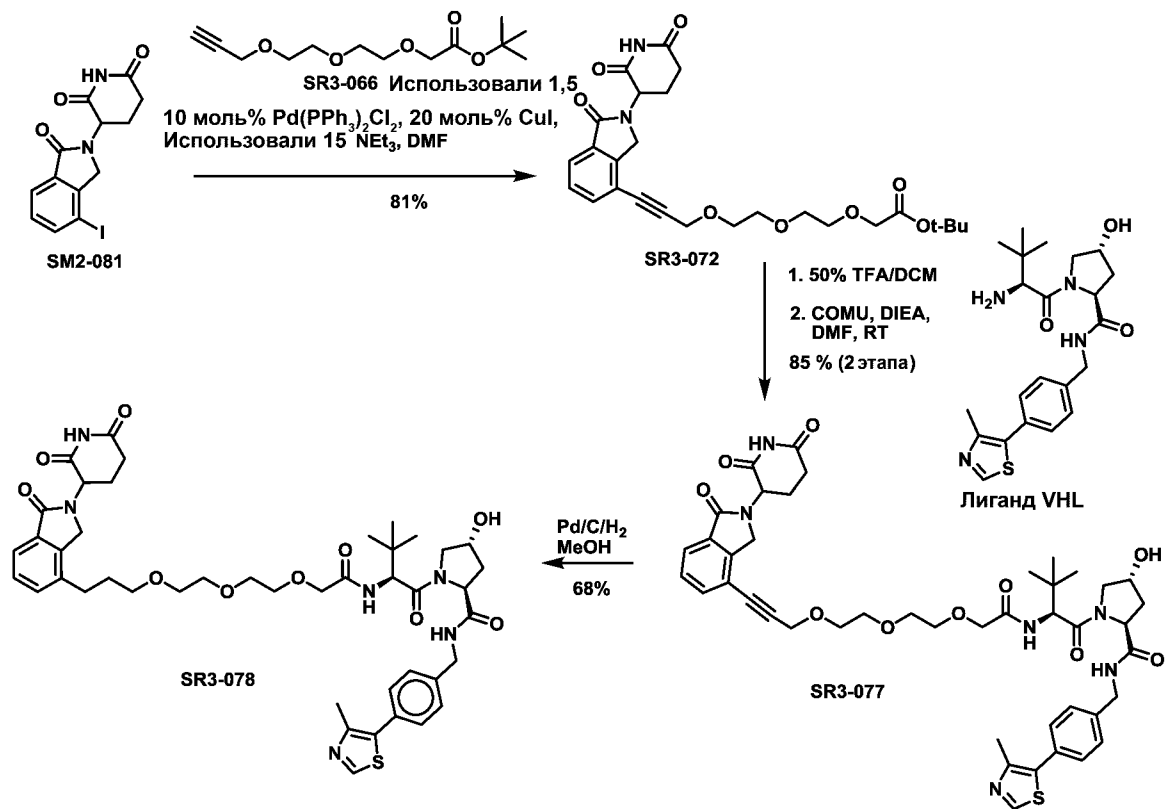
Фиг. 2



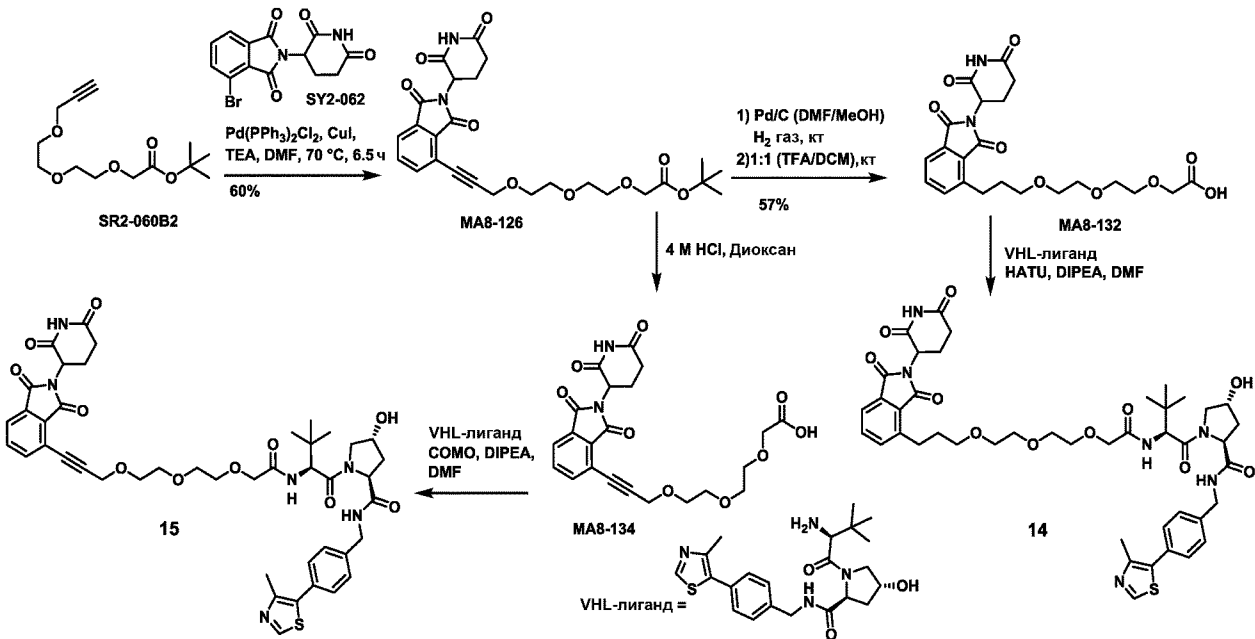
Фиг. 3



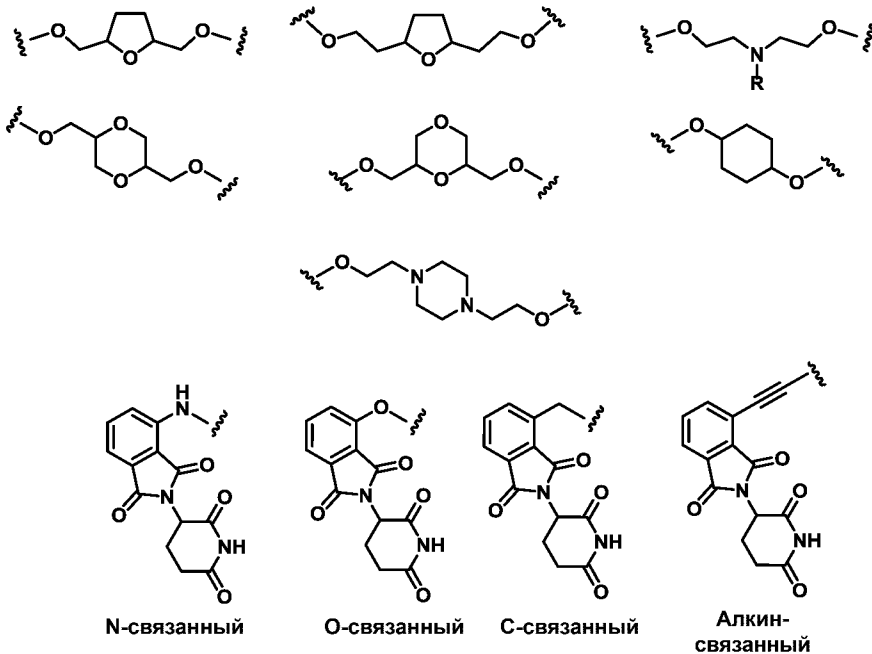
Фиг. 4



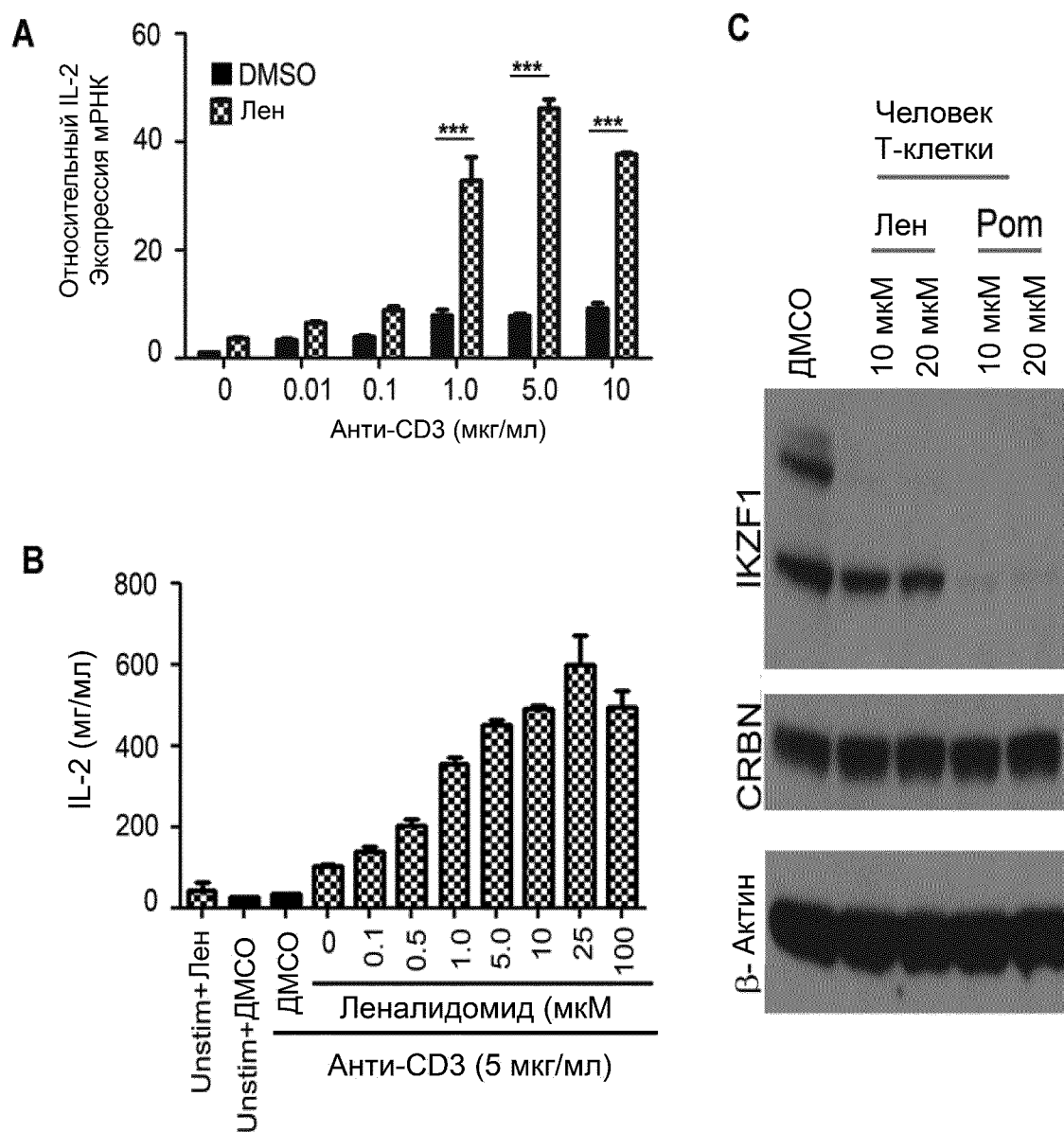
Фиг. 5



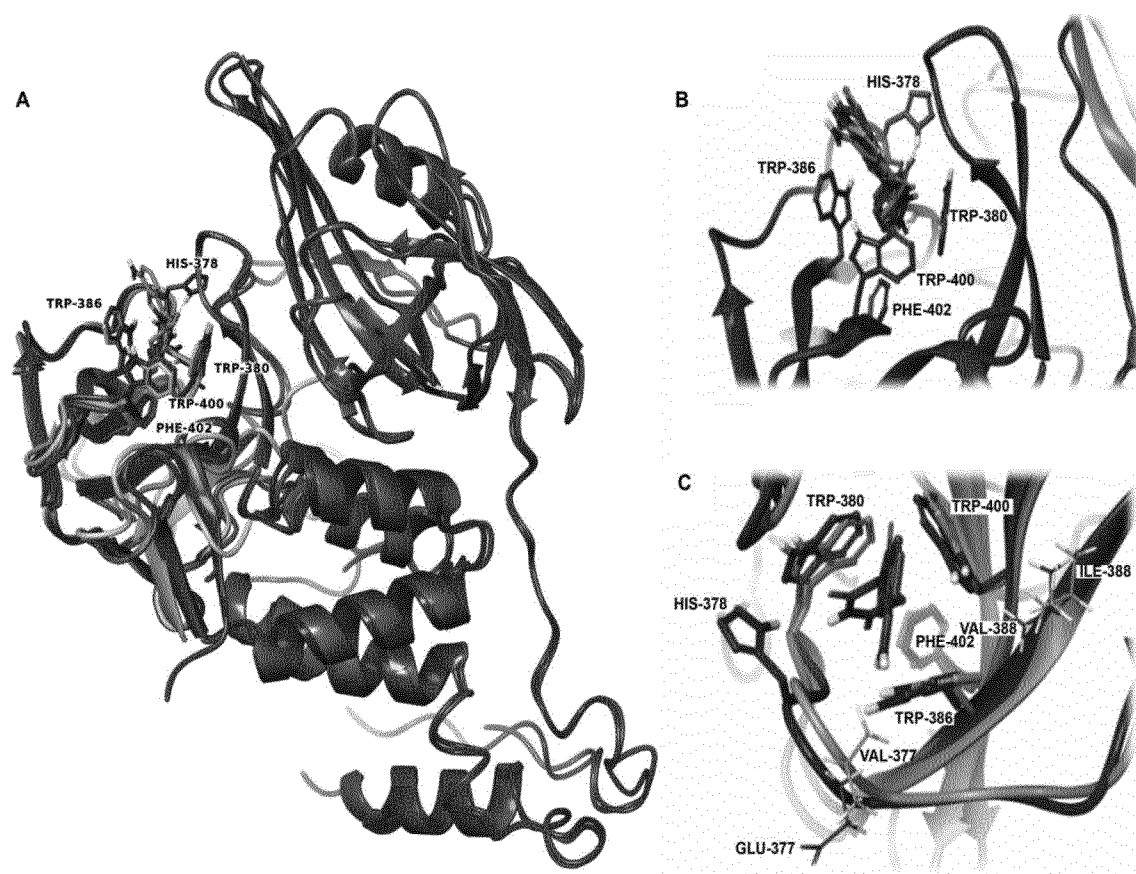
Фиг. 6



Фиг. 7

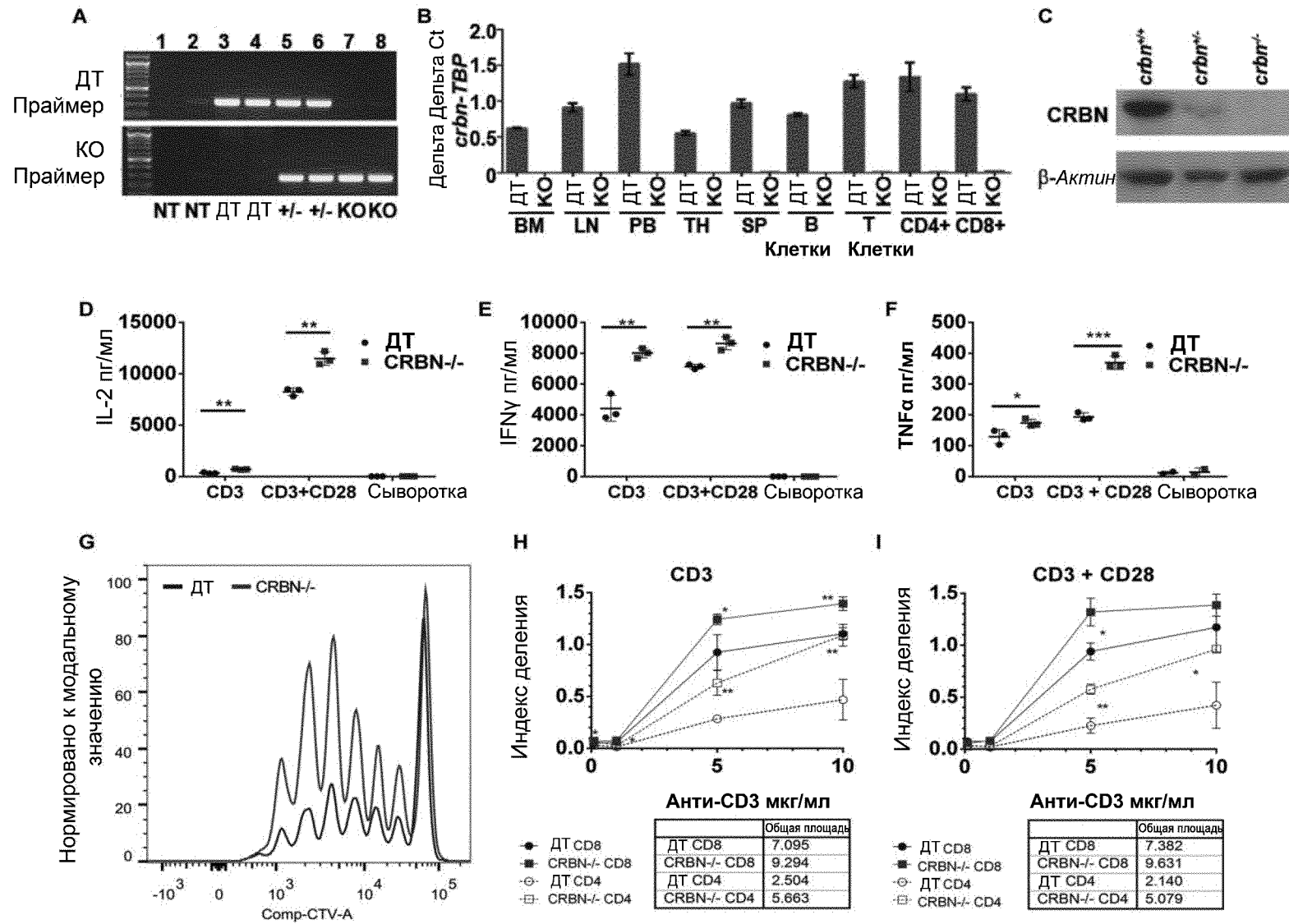


Фиг. 8А-8С

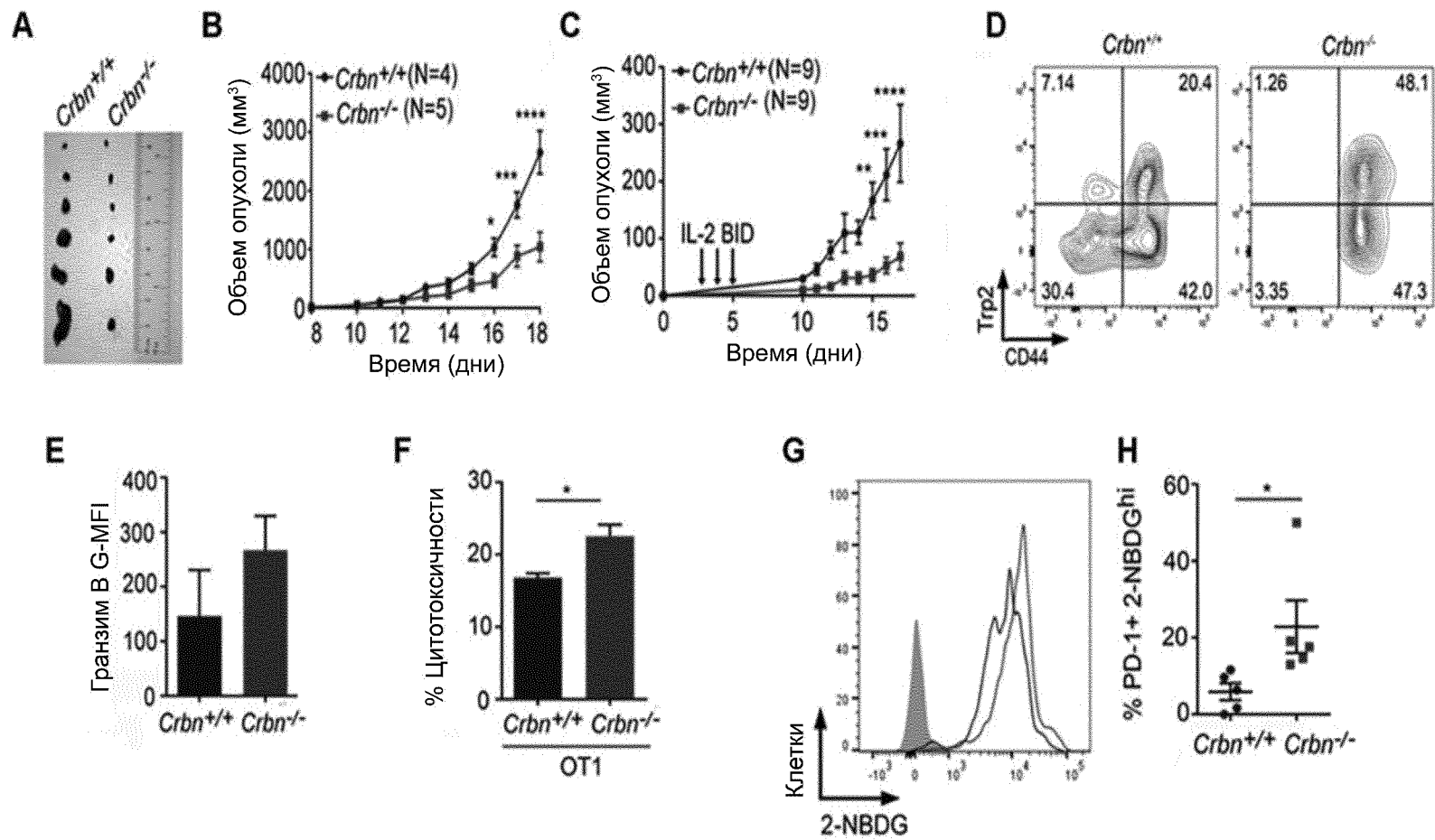


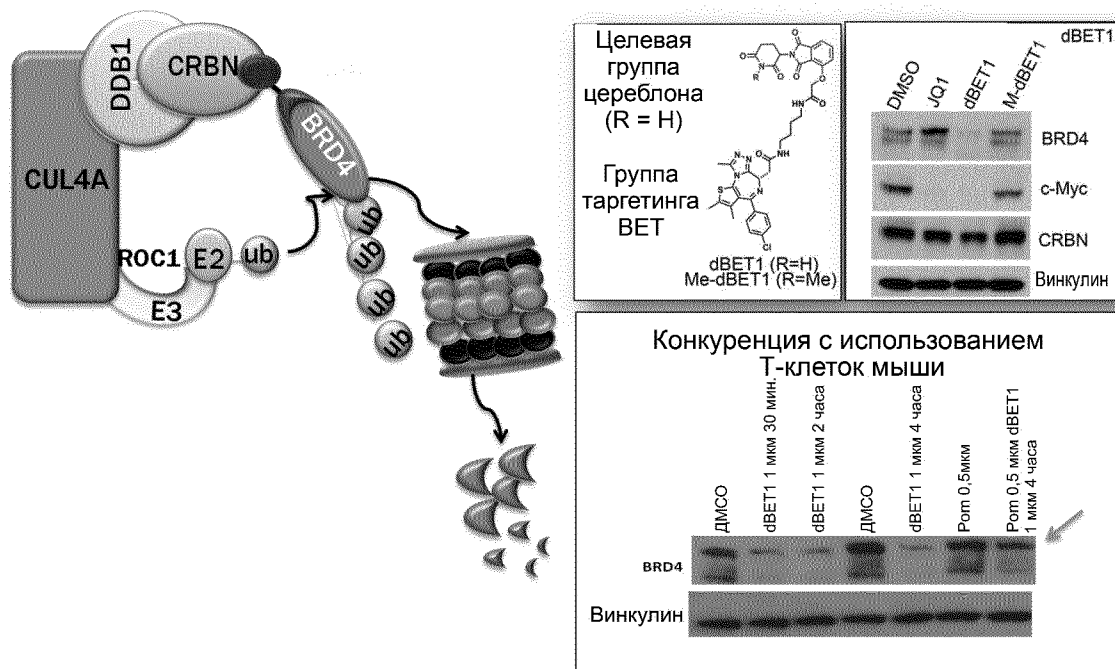
Фиг. 9А-9С

Фиг. 10А-10І

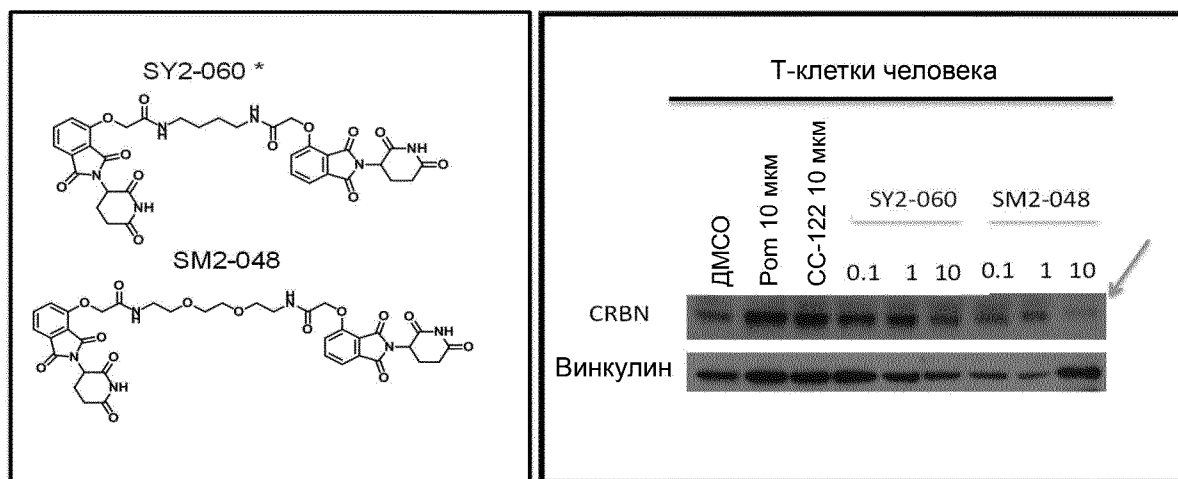


Фиг. 11A-11H

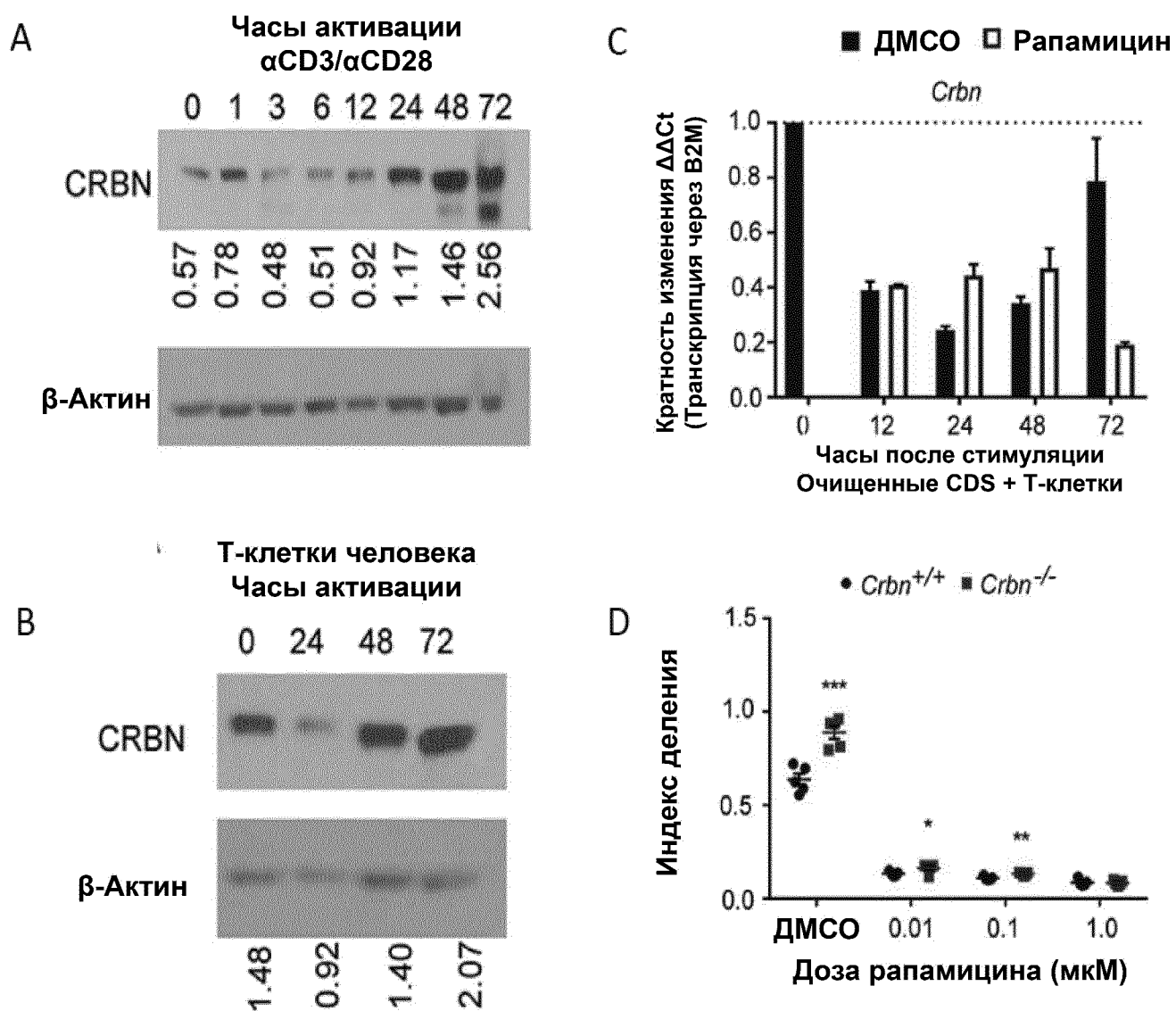




Фиг. 12

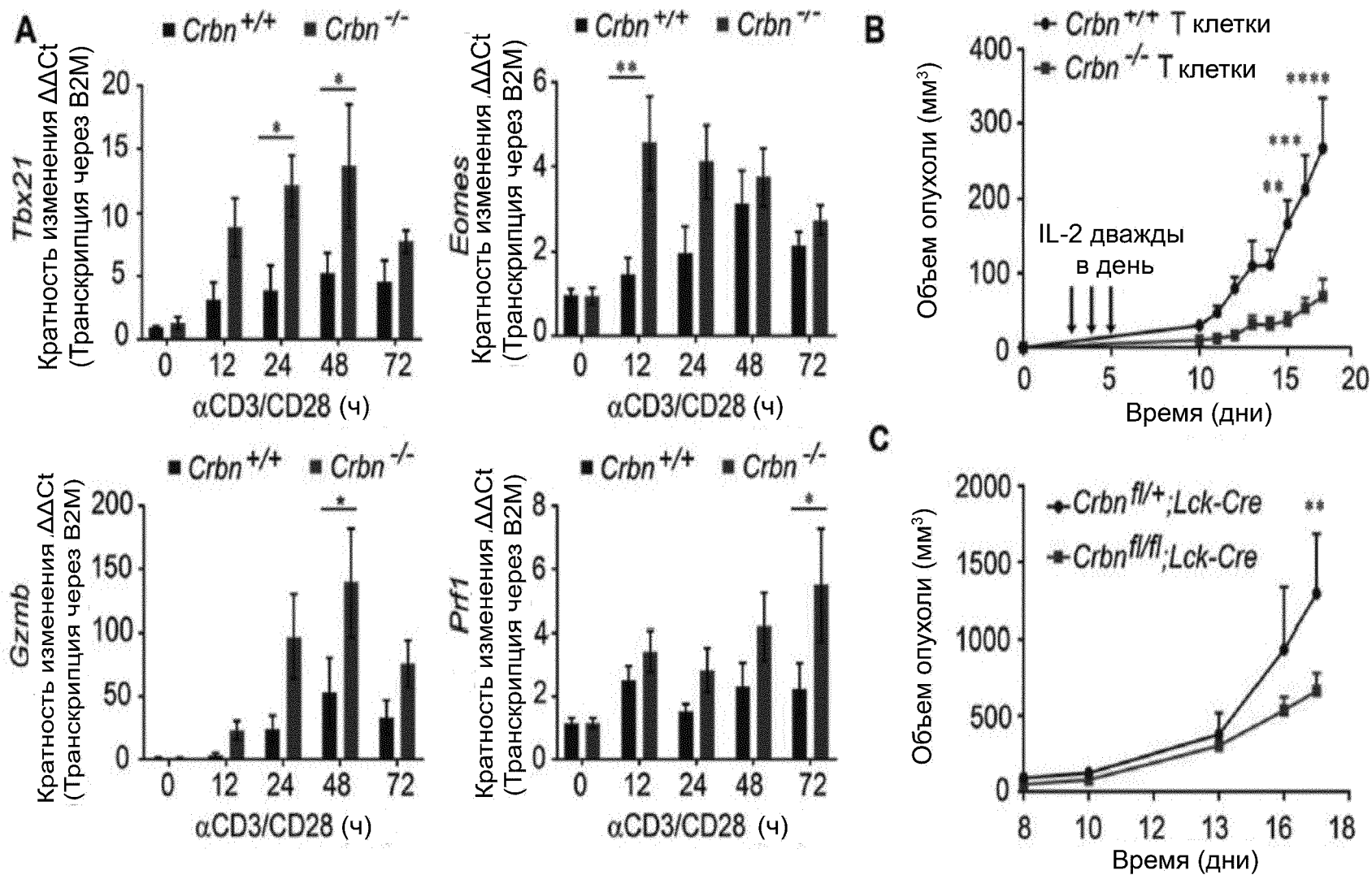


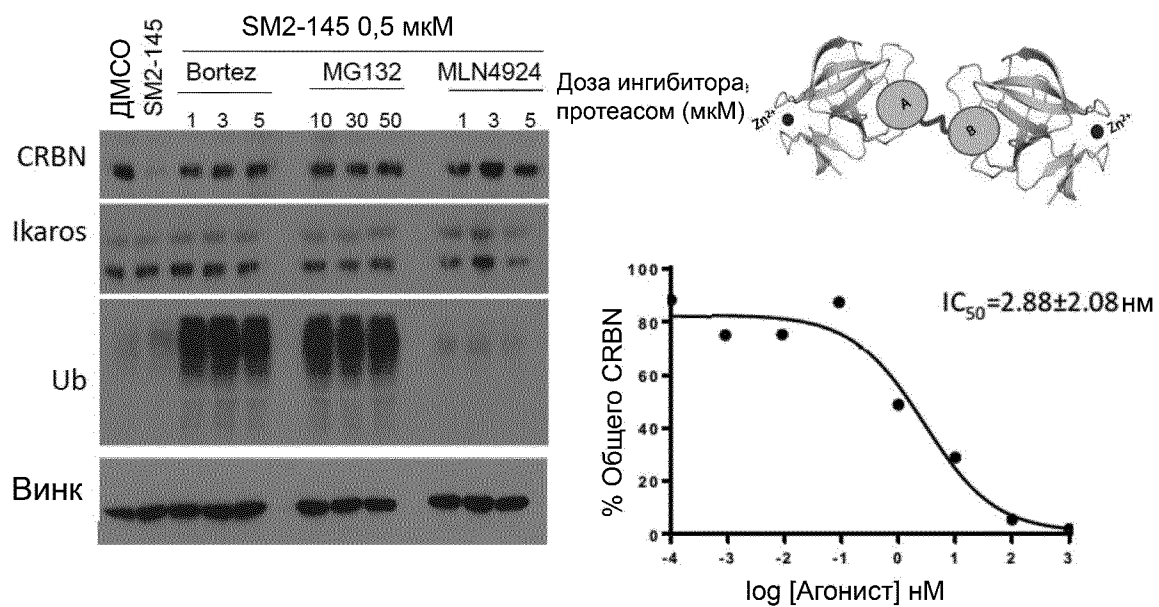
Фиг. 13



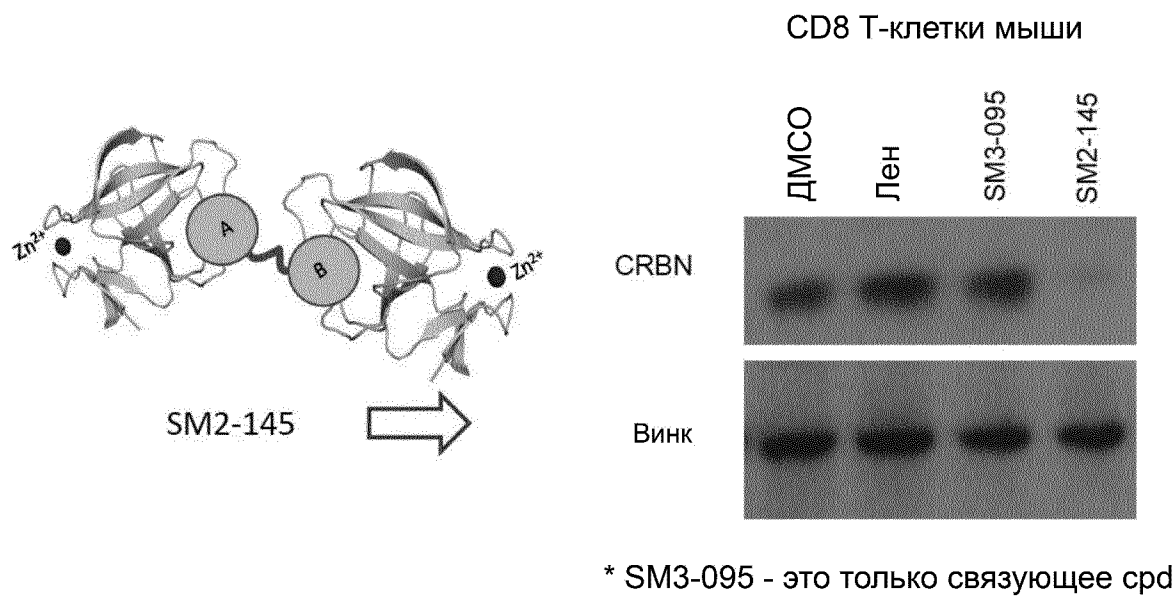
Фиг. 14A-14D

Фиг. 15A-15C





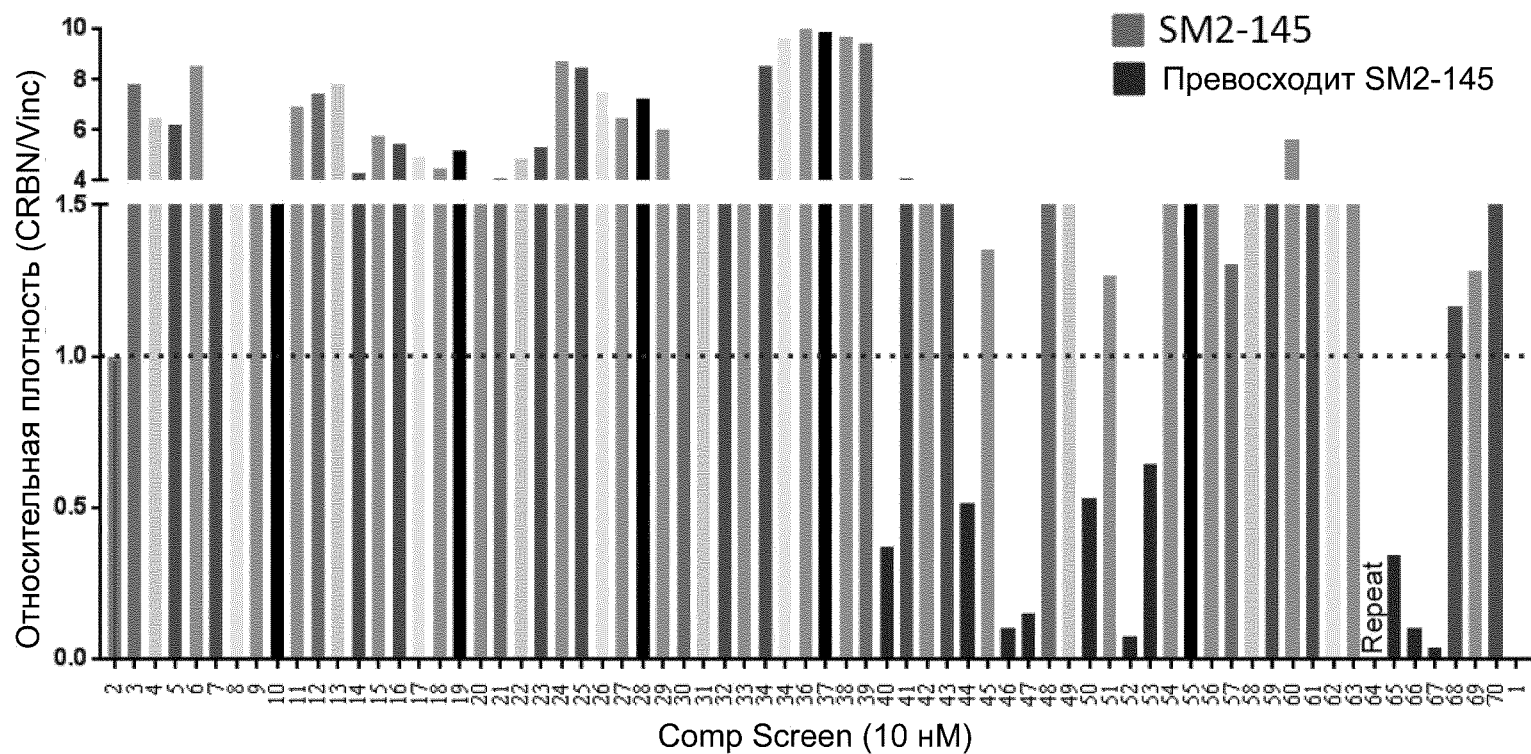
Фиг. 16



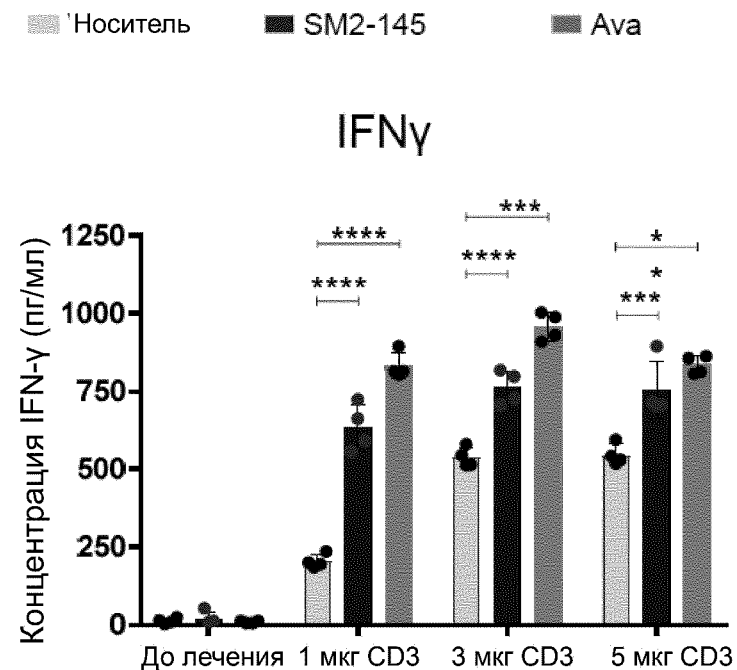
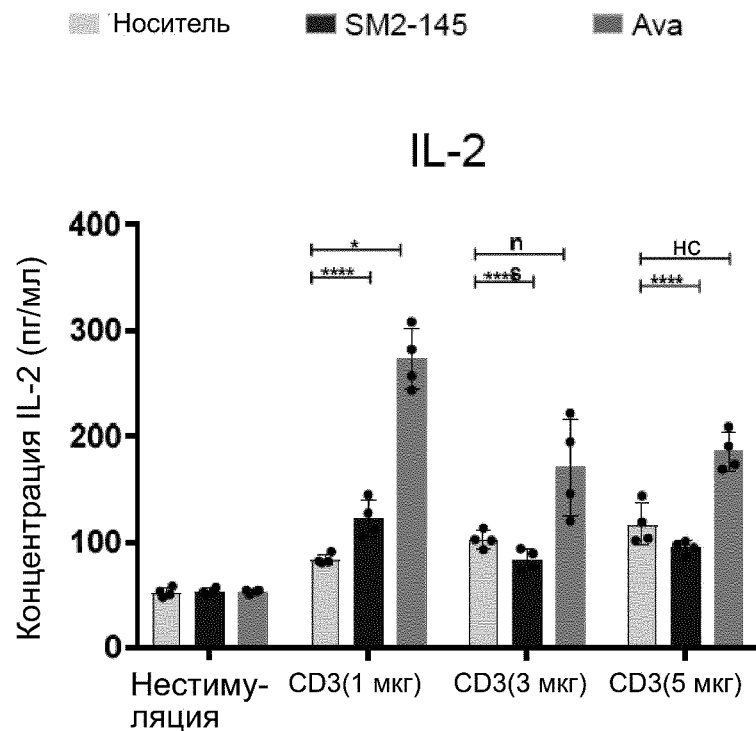
Фиг. 17

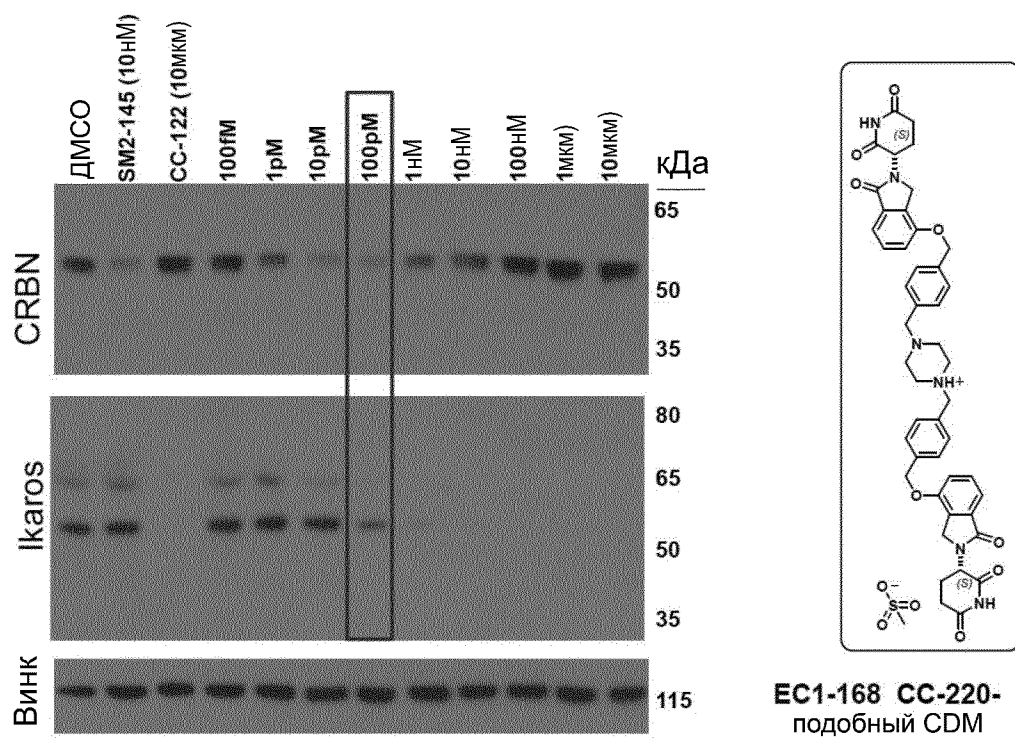
Фиг. 18

Анализ структурных функций для 70 compounds на основе скрининга при 10 нМ

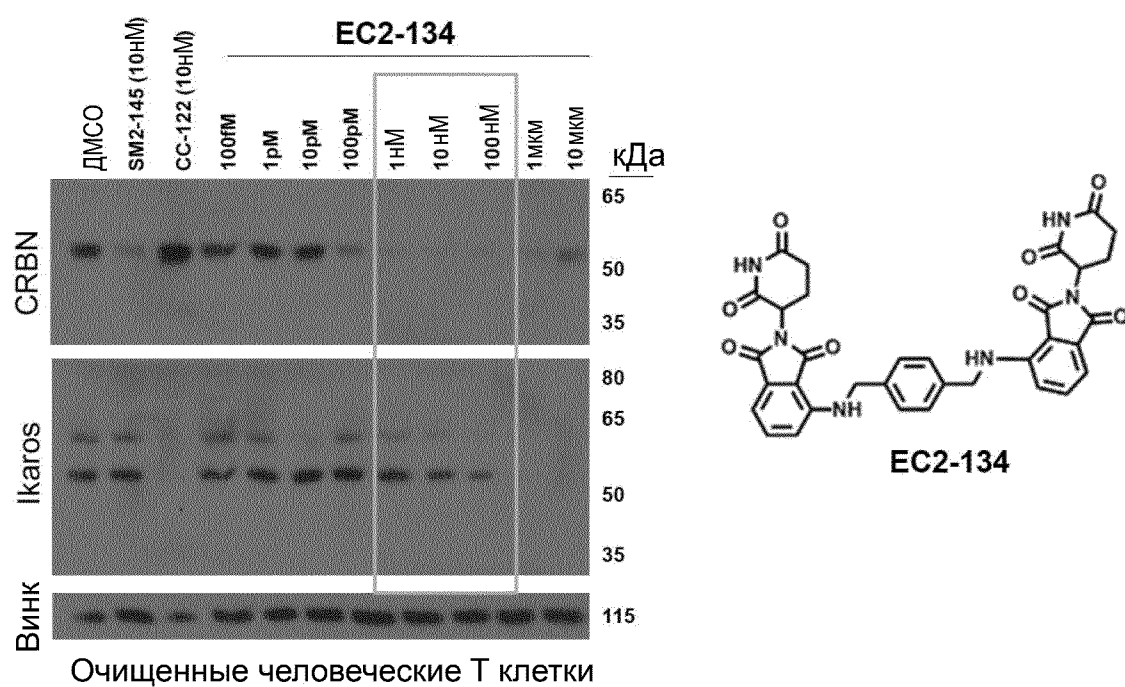


Фиг. 19

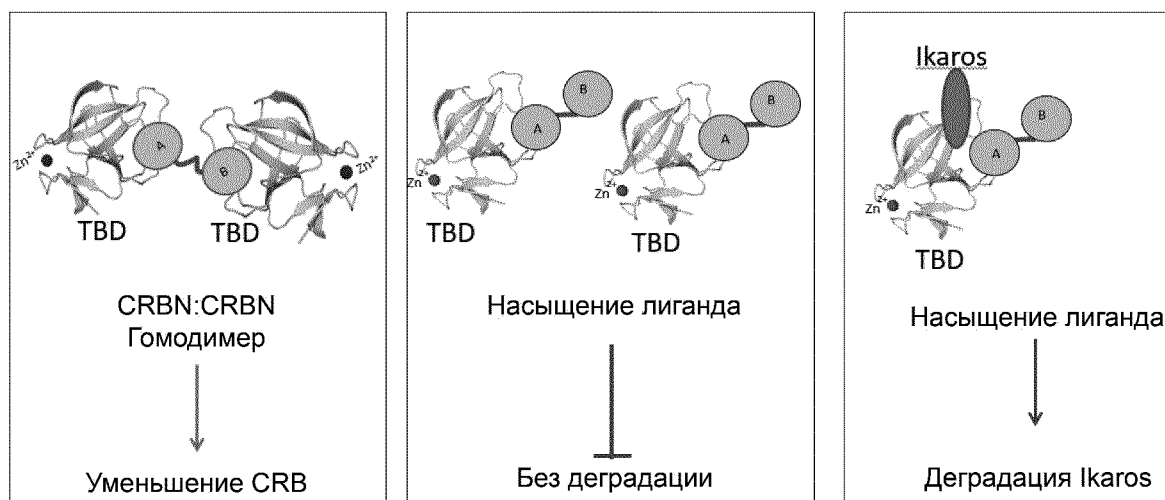




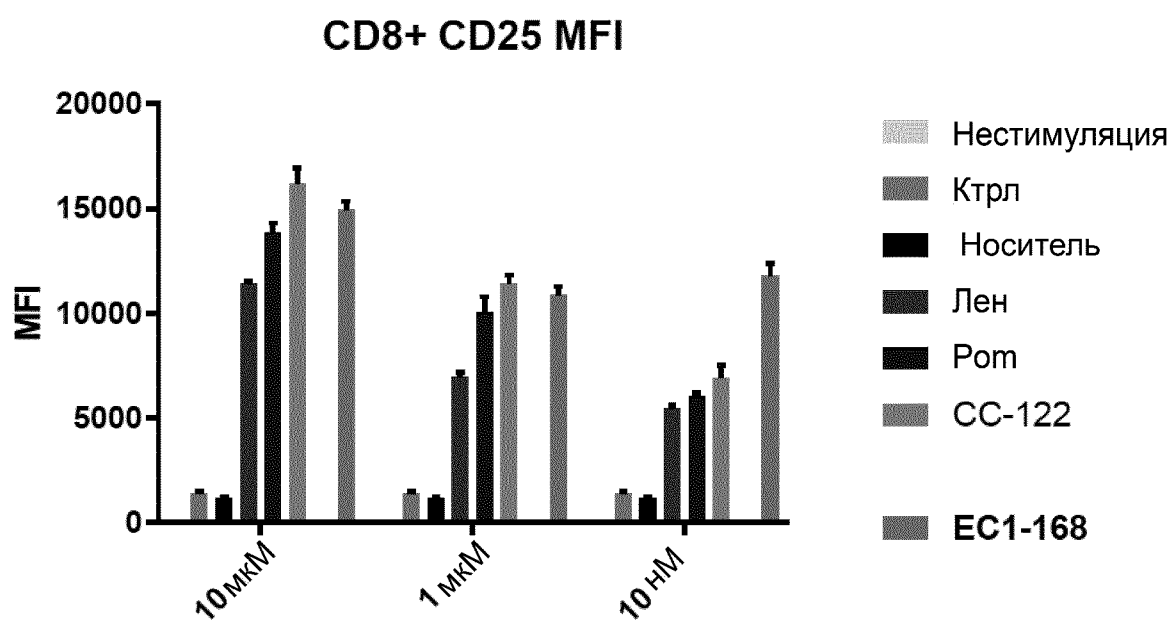
Фиг. 20



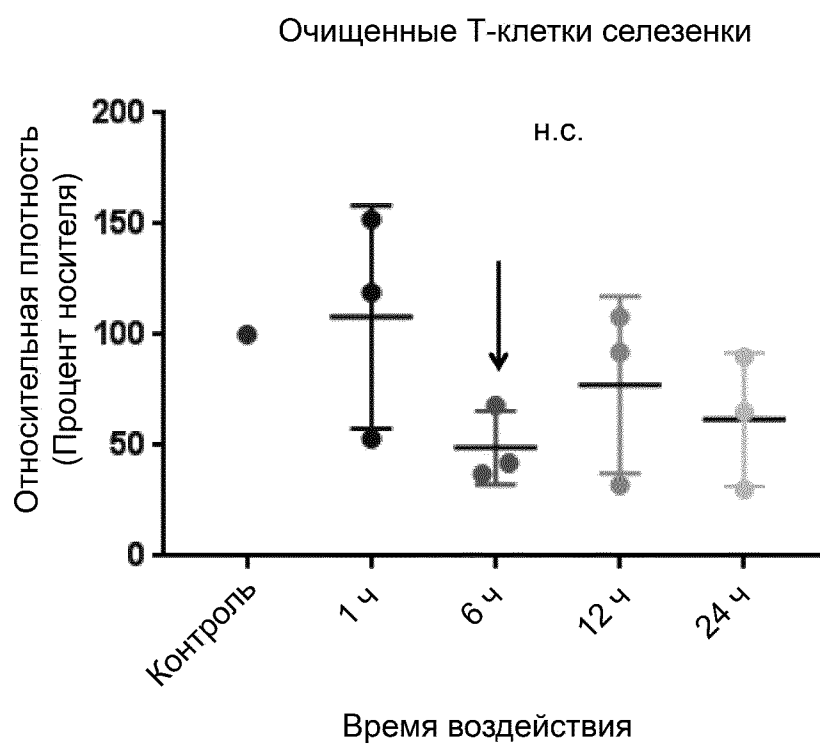
Фиг. 21



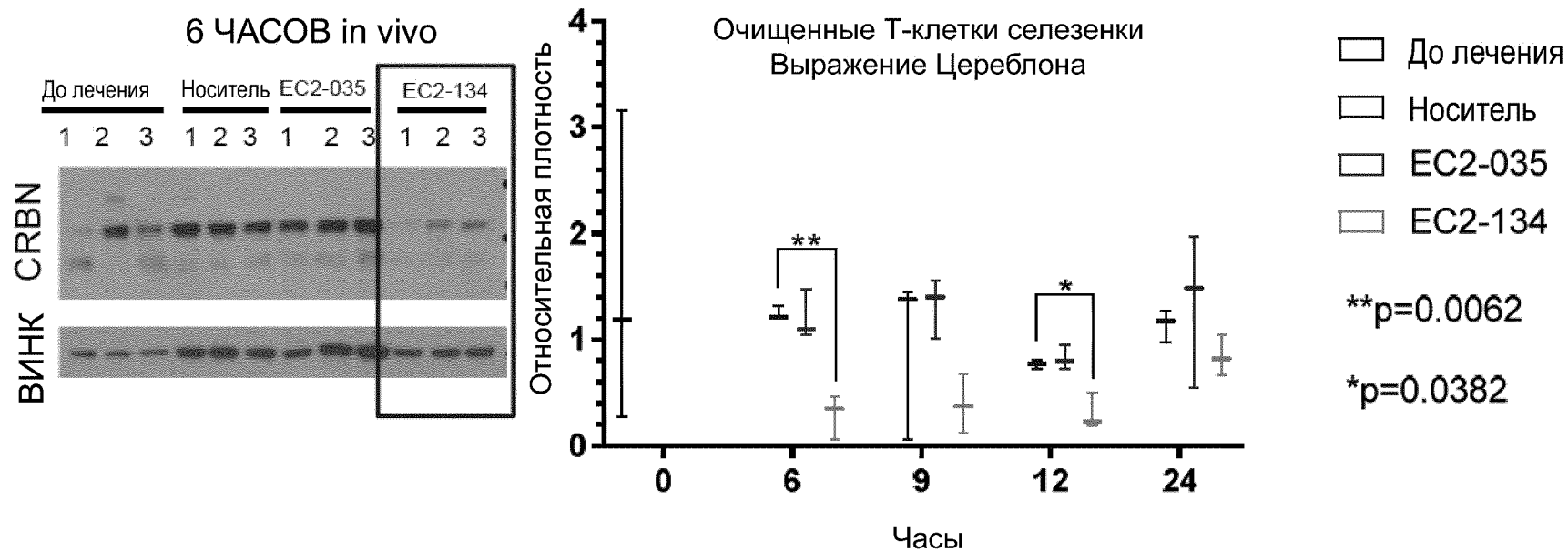
Фиг. 22



Фиг.23

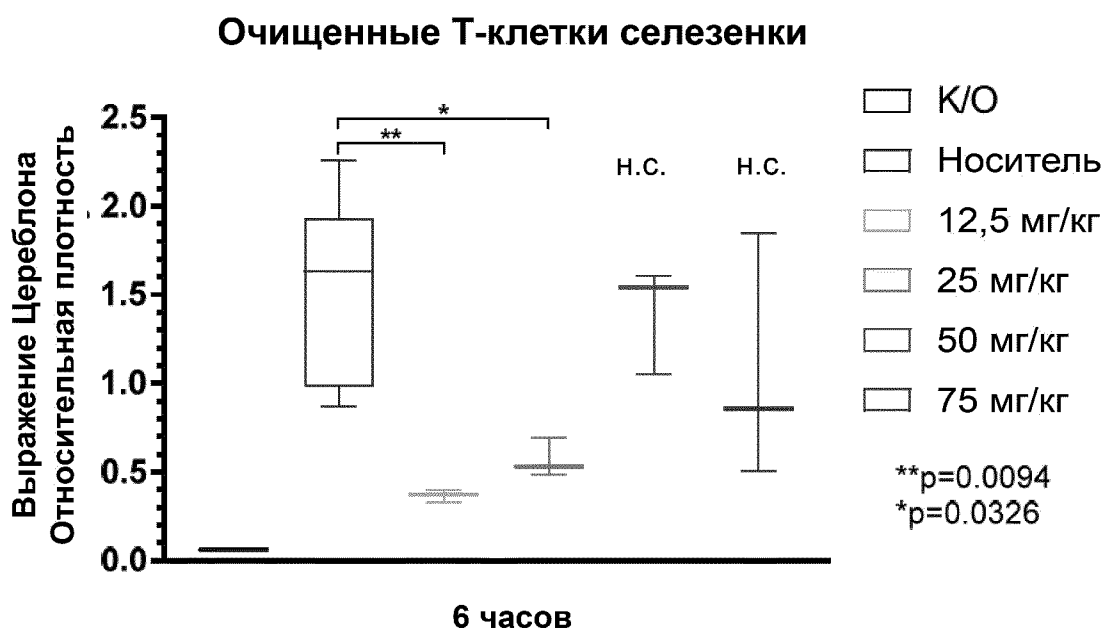


Фиг. 24

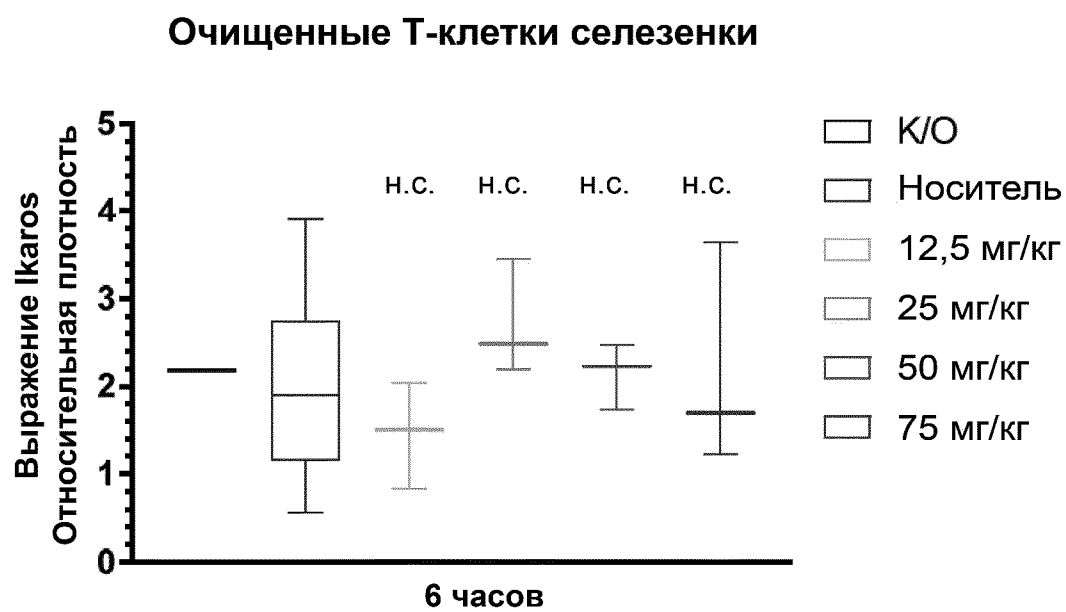


Момент времени после однократной пероральной дозы (75 мг/кг)

Фиг. 25



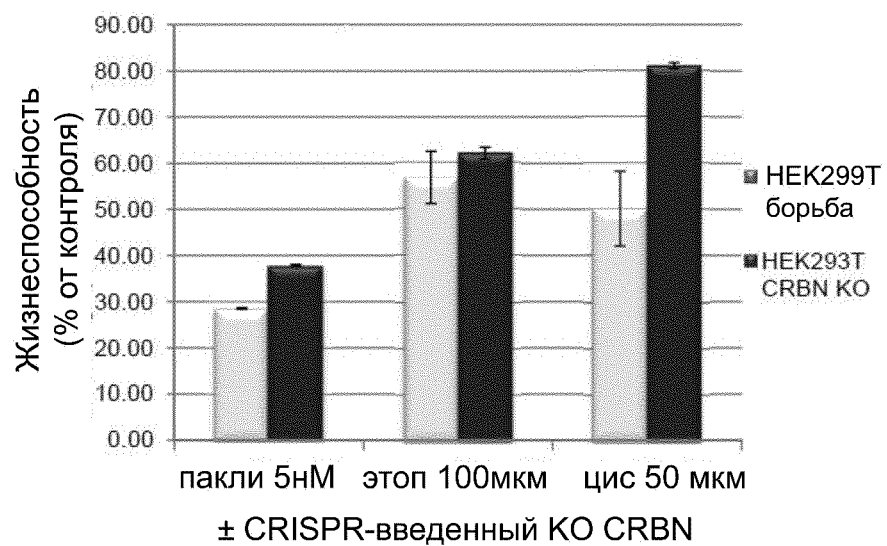
Фиг. 26



Фиг. 27

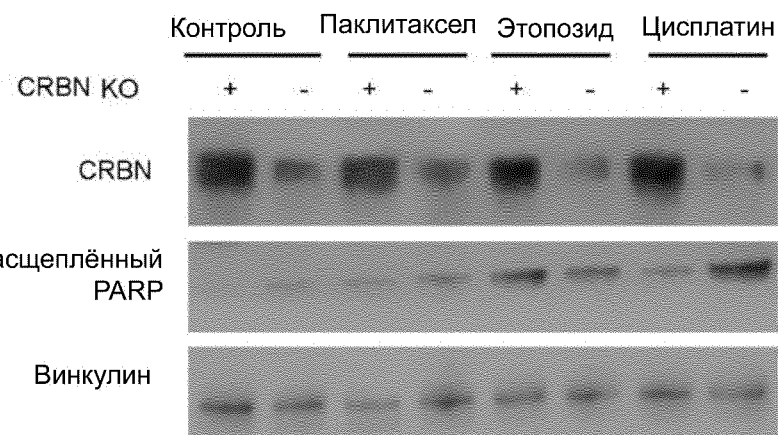


Фиг. 28



Фиг. 29

На основании представленных данных



Zhou and Xu Cell Death and Disease (2019) 10:199
<https://doi.org/10.1038/s41419-019-1317-2>

Cell Death & Disease

ARTICLE

Open Access

Цереблон ослабляет апоптоз, вызванный повреждением ДНК, регулируя независимую от транскрипции функцию p53