

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193166** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.08.19

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.29

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-КАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПОМОЩЬЮ**

(31) 62/855,619

(32) 2019.05.31

(33) US

(86) PCT/US2020/035043

(87) WO 2020/243379 2020.12.03

(71) Заявитель:

СЕЛДЖЕН КОРПОРАЙШН (US)

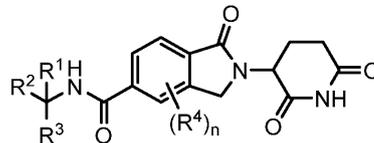
(72) Изобретатель:

Бакули Франс, Норткоут Кэтрин,
Корреа Мэттью Д., Хансен Джошуа,
Лебрун Лори А., Лу Чин-Чун, Лу Ганг,
Нэги Марк А., Пенг Софи, Перрин-
Нинкович Софи (US)

(74) Представитель:

Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) В настоящем документе предусмотрены 1-оксоизоиндолин-5-карбоксамидные соединения, характеризующиеся следующей структурой:



(I)

где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и n определены в настоящем документе, композиции, содержащие эффективное количество 1-оксоизоиндолин-5-карбоксамидного соединения, и способы лечения или предупреждения нарушений.

A1

202193166

202193166

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-КАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПОМОЩЬЮ

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/855,619, поданной 31 мая 2019 года, раскрытие которой включено во всей ее полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] В настоящем документе предусмотрены определенные 1-оксо-изоиндолин-5-карбоксамидные соединения, композиции, содержащие эффективное количество таких соединений, и способы лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза (AML), включающие в себя введение эффективного количества таких 1-оксо-изоиндолин-5-карбоксамидных соединений нуждающемуся в этом субъекту. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены такие 1-оксо-изоиндолин-5-карбоксамидные соединения и композиции, содержащие эффективное количество таких соединений, для применения в упомянутых способах.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Острый миелоидный лейкоз представляет собой наиболее широко встречающийся тип острого лейкоза у взрослых в Соединенных Штатах (US). По оценкам Американского общества по борьбе со злокачественными опухолями, приблизительно у 20830 людей будет диагностирован AML в 2015 году в США, и 10460 пациентов умрут от этого заболевания (American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015). Средний возраст постановки такого диагноза составляет приблизительно 67 лет.

[0004] Острый миелоидный лейкоз может возникнуть *de novo*, может быть вторичным относительно предыдущей цитотоксической химиотерапии или может возникать посредством трансформации существующей миелодисплазии. AML, связанный с терапией, возникающий при воздействии экзогенных токсинов, цитотоксических лекарств и облучения, на данный момент насчитывает приблизительно от 5% до 10% от всех случаев

AML (Leone *et al*, *Haematologica* 1999;84(10):937–945). По оценкам у 35% - 40% пациентов с миелодиспластическими синдромами в итоге развивается AML, причем это заболевание часто устойчиво к существующей на сегодняшний день терапии (Silverman *et al*, *Cancer Medicine*. 5th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2000. p. 1931-1946). Ранее существующие миелодиспластические или миелопролиферативные нарушения обычны для пациентов старшего возраста с AML, возникая в 24% - 40% случаев (Gajewski *et al*, *J Clin Oncol* 1989;7:1637-1645). Пациенты со вторичным AML в результате предшествующего гематологического заболевания, обладают меньшим ответом на терапию, чем пациенты с заболеванием, возникшим *de novo*.

[0005] Обычное лечение AML подразделяется на две фазы: индукция ремиссии и консолидирующая терапия. В течение более 30 лет сочетание цитарабина и антрациклина было основным видом лечения для индукции ремиссии (Lowenberg *et al*, *N Engl J Med* 1999;341:1051-1062; Tallman, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:143-150). Терапия для индукции ремиссии при лейкозе предназначена для получения эффекта быстрого восстановления нормальной функции костного мозга. Обычная схема индукции состоит из цитарабина в течение 7 суток в комбинации с даунорубицином в течение 3 суток, обычно называемая «протоколом 7+3». С помощью комбинации цитарабина и даунорубицина или их аналогов, параметр CR, обычно морфологически определяемый присутствием <5% бластов в костном мозге вместе с восстановлением абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови, может достигаться у 70% - 80% взрослых с AML, возникшим *de novo*, в возрасте <60 лет (Lowenberg *et al*, *N Engl J Med* 1999;341:1051-1062; Tallman, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:143-150). Если параметр CR достигнут, то существует 3 основных варианта лечения для пост-ремиссионной терапии: дополнительная химиотерапия, трансплантация стволовых клеток от донора (аллогенная трансплантация стволовых клеток) или трансплантация стволовых клеток с использованием собственных стволовых клеток пациента (аутогенная трансплантация стволовых клеток). Для пост-ремиссионной химиотерапии часто повторяют один или несколько циклов той же самой схемы химиотерапии, использованной для индукции ремиссии, или схемы с более высокой дозой цитарабина, называемыми консолидирующей химиотерапией. После проведения нескольких курсов консолидирующей терапии уровни выживаемости в течение 2-3 лет для лиц молодого и среднего возраста, достигших параметра CR, составляют от 35% до 50% (Milligan *et al*, *B J Hem* 2006;135:450-474). Тем не менее, консолидирующая или пост-ремиссионная химиотерапия для пациентов с AML старшего возраста не была признана успешной.

[0006] Исходя из неудовлетворительного конечного итога и высокой смертности, связанной с терапией, у пациентов с AML старшего возраста, некоторые врачи не назначают агрессивную индукционную терапию, отдавая предпочтение менее агрессивным видам терапии. Для пациентов, сделавших выбор не получать интенсивную химиотерапию, или для которых получение интенсивной химиотерапии нежелательно (не подходит) по мнению их врача, варианты терапии ограничены. Варианты терапии для таких пациентов включают в себя малоинтенсивные виды терапии, такие как цитарабин в низкой дозе, или только поддерживающую терапию.

[0007] Благодаря обширному объему работы, включавшему в себя секвенирование образцов пациентов с AML, были выявлены мутационные профили, ассоциированные с AML, что привело к рутинному подробному секвенированию в клинической практике и развитию направленной терапии (Pollyea, *Hematology* 2018;45-50, 2018; Michaelis, *Hematology* 2018;51-62). Недавно несколько новых видов лечения AML получили одобрение FDA. В 2017 году FDA одобрило энасидениб (Idhifa®) для лечения рецидивирующего/устойчивого к лечению AML с мутацией IDH2. В 2018 году FDA одобрило ивосидениб (Tibsovo®) для лечения рецидивирующего/устойчивого к лечению AML с мутацией IDH1. В 2018 году FDA одобрило гилтеритиниб (Xospata®) для лечения пациентов, чьи AML тесты положительны на мутацию гена FLT3, а также гласдегиб (Daurismo™) и венетоклакс (Venclexta®) для лечения пациентов с впервые диагностированным AML в возрасте 75 лет или старше, или у которых есть хронические нарушения или заболевания, которые не позволяют им подвергаться стандартной интенсивной химиотерапии. Все они представляют собой направленную терапию и, за исключением гилтеритиниба, все указаны для использования в комбинированных видах лечения (гласдегиб с низкими дозами цитарабина, и венетоклакс с азациитидином или децитабином или низкими дозами цитарабина). Несмотря на указанные недавние достижения, у большинства пациентов, получающих эти средства, будут наблюдаться рецидивы, или они будут устойчивы к лечению.

[0008] Казеинкиназа-1 α (CK1 α), также называемая как Csnk1a1, представляет собой серин-треонин-киназу и является центральным регулятором множества метаболических путей, которые значимы для биологии нормальной и злокачественной стволовой клетки, включая метаболические пути β -катенина и p53 (Liu *et al.*, *Cell* 2002; 108:837–847; Wang *et al.*, *Science* 2010; 327:1650–1653; Zhao *et al.*, *Genes Dev.* 2010; 24:1389–1402; Elyada *et al.*, *Nature* 2011;470:409–413; Luis *et al.*, *Cell Stem Cell* 2011; 9:345–356). Кроме того, было показано, что CK1 α играет существенную роль в биологии AML (Järås M *et al.*, *J Exp Med.* 2014;

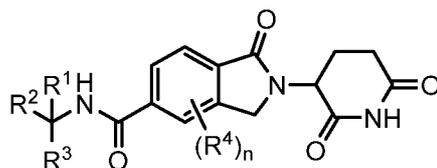
211(4):605–612). Тем не менее сообщалось, что ингибиторы СК1 α не были одобрены для лечения AML.

[0009] Остается существенная потребность в безопасных и эффективных способах лечения, предупреждения и ведения AML, в частности AML, который устойчив к стандартным способам лечения, таким как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и биологическая терапия, со снижением или исключением при этом токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с общепринятыми видами лечения.

[0010] Цитирование или указание на какую-либо ссылку в данном разделе настоящей заявки не должно истолковываться как признание того, что указанная ссылка составляет известный уровень техники для настоящей заявки.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0011] В настоящем документе предусмотрены соединения, характеризующиеся формулой (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где значения R¹, R², R³, R⁴ и n определены в настоящем документе.

[0012] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер (каждый из которых называется в настоящем документе «изоиндолинонкарбоксамидным соединением») применимы для снижения уровней белка СК1 α и для лечения или предупреждения AML.

[0013] Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения, описанные в настоящем раскрытии, как, например, в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог и стереоизомер. Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения, описанные в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемая соль. Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения, описанные в Таблице 1.

[0014] Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество описанного в

настоящем документе изоиндолинонкарбоксамидного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среда-носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция подходит для перорального, парентерального, мукозального, чрескожного или местного введения.

[0015] Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены способы лечения или предупреждения AML, включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества изоиндолинонкарбоксамидного соединения, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или среды-носителя. Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены способы снижения уровней белка СК1 α , включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества изоиндолинонкарбоксамидного соединения, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или среды-носителя. Согласно другому аспекту, в настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения для применения при лечении AML. Согласно другому аспекту, в настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения для применения при снижении уровней белка СК1 α .

[0016] Согласно другому аспекту, в настоящем документе предусмотрены способы получения изоиндолинонкарбоксамидных соединений, описанных в настоящем документе.

[0017] Представленные варианты осуществления смогут быть поняты более полно посредством ссылки на подробное описание и примеры, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

[0018] Используемый в настоящем документе термин «или» следует интерпретировать как предполагающий взаимовключенность термин «или», означающий любое одно значение или любую комбинацию значений. Поэтому, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из этого определения имеет место только если комбинация элементов, функций, стадий или действий являются в какой-то мере заведомо взаимоисключающими.

[0019] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «алкильная» группа представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный неразветвленный или разветвленный нециклический углеводород, содержащий от 1 до 10

атомов углерода, обычно от 1 до 8 атомов или, согласно некоторым вариантам осуществления, от 1 до 6, от 1 до 4, или от 2 до 6 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают в себя -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; тогда как насыщенные разветвленные алкилы включают в себя -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, -неопентил, -трет-пентил, -2-метилпентил, -3-метилпентил, -4-метилпентил, -2,3-диметилбутил и т. п. «Алкенильная» группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. «Алкинильная» группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп среди прочих включают в себя без ограничения винил, аллил, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Если описанные в настоящем документе алкильные группы упомянуты как «замещенные», то они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, таким как заместители, приведенные в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, а также галоген; гидрокси; алкокси; циклоалкилокси, арилокси, гетероциклокси, гетероарилокси, гетероциклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, аралкилокси, гетероциклилалкилокси, гетероарилалкилокси, гетероциклоалкилалкилокси; оксо ($=\text{O}$); amino, алкиламино, циклоалкиламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, гетероаралкиламино, гетероциклоалкилалкиламино; имино; имидо; амидино; гуанидино; енамино; ациламино; сульфониламино; мочевина, нитромочевина; оксим; гидроксиламино; алкоксиамино; аралкоксиамино; гидразино; гидразидо; гидразоно; азидо; нитро; тио ($-\text{SH}$), алкилтио; $=\text{S}$; сульфинил; сульфонил; аминосульфонил; фосфонат; фосфинил; ацил; формил; карбокси; сложный эфир; карбамат; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; цианато; тиоцианато; или $-\text{B}(\text{OH})_2$.

[0020] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «циклоалкильная» группа представляет собой насыщенную или частично насыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, содержащую единственное кольцо или множество конденсированных или связанных мостиковой связью колец, которые могут быть необязательно замещенными. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 кольцевых атомов, при этом согласно другим вариантам осуществления число кольцевых атомов углерода варьирует от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7. Такие циклоалкильные группы включают в себя, в качестве

примера, моноциклические структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил, и т. п., или многоциклические или связанные мостиковой связью циклические структуры, такие как 1-бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, адамантил, и т. п. Примеры ненасыщенной циклоалкильной группы среди прочих включают в себя циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Такие замещенные циклоалкильные группы включают в себя, в качестве примера, циклогексанол, и т. п.

[0021] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «арильная» группа представляет собой ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, содержащая единственное кольцо (например, фенил) или множество конденсированных колец (например, нафтил или антрил). Согласно некоторым вариантам осуществления, арильные группы содержат 6-14 атомов углерода, а в других – от 6 до 12 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Конкретные арильные группы включают в себя фенил, бифенил, нафтил, и т. п. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Выражение «арильные группы» также включает в себя группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные ароматически-алифатические кольцевые системы (например, инданил, тетрагидронафтил, и т. п.).

[0022] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «гетероарильная» группа представляет собой ароматическую кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов в качестве кольцевых атомов в гетероароматической кольцевой системой, где оставшиеся атомы представляют собой атомы углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероарильные группы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, а в других – от 6 до 9 или даже от 6 до 10 атомов в кольцевых частях групп. Подходящие гетероатомы включают в себя кислород, серу и азот. Согласно определенным вариантам осуществления, гетероарильная кольцевая система является моноциклической или бициклической. Неограничивающие примеры включают в себя без ограничения такие группы, как пирролильная, пиразолильная, имидазолильная, триазолильная, тетразолильная, оксазолильная, изоксазолильная, бензизоксазолильная (например, бензо[d]изоксазолильная), тиазолильная, пирролильная, пиридазинильная, пиримидинильная, пиразинильная, тиофенильная, бензотиофенильная, фуранильная, бензофуранильная, индолильная (например, индол-2-онильная), изоиндолин-1-онильная, азаиндолильная, пирролопиридильная (например, 1H-пирроло[2,3-b]пиридильная),

индазолильная, бензимидазолильная (например, 1Н-бензо[d]имидазолильная), азабензимидазолильная, имидазопиридилльная (например, 1Н-имидазо[4,5-b]пиридилльная), пиразолопиридилльная, триазолопиридилльная, бензотриазолильная (например, 1Н-бензо[d][1,2,3]триазолильная), бензоксазолильная (например, бензо[d]оксазолильная), бензотиазолильная, бензотиадиазолильная, изоксазолопиридилльная, тианафталенильная, пуринильная, ксантинильная, аденинильная, гуанинильная, хинолинильная, изохинолинильная, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онильная, тетрагидрохинолинильная, хиноксалинильная и хиназолинильная группы. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0023] Если не определено иное, то используемый в настоящем документе «гетероцикл» представляет собой ароматическую кольцевую систему (также называемую гетероарилом) или неароматический циклоалкил (также называемый гетероциклоалкилом), в которых от одного до четырех атомов углерода независимо заменены гетероатомом. Подходящие гетероатомы включают в себя кислород, серу и азот. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероциклильные группы включают в себя от 3 до 10 кольцевых атомов, причем другие такие группы содержат от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 8 кольцевых атомов. Гетероциклилы также могут быть связаны с другими группами по любому кольцевому атому (т. е., по любому атому углерода или гетероатому гетероциклического кольца). Гетероциклильная группа может быть замещенной или незамещенной. Гетероциклильные группы охватывают ненасыщенные, частично насыщенные и насыщенные кольцевые системы, такие как, например, имидазолильная, имидазолинильная и имидазолидинильная (например, имидазолидин-4-онильная или имидазолидин-2,4-дионильная) группы. Выражение «гетероцикл» включает в себя конденсированные циклические структуры, включая структуры, содержащие конденсированные ароматические и неароматические группы, такие как, например, 1- и 2-аминотетралин, бензотриазолил (например, 1Н-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензимидазолил (например, 1Н-бензо[d]имидазолил), 2,3-дигидробензо[1,4]диоксолил и бензо[1,3]диоксолил. Выражение также включает в себя связанные мостиковой связью полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, такие как без ограничения хинуклидил. Типичные примеры гетероциклильной группы включают в себя без ограничения азиридилильную, азетидинильную, азепанилильную, оксетанилильную, пирролидилильную, имидазолидинильную (например, имидазолидин-4-онильную или имидазолидин-2,4-дионильную), пиразолидинильную, тиазолидинильную, тетрагидротифенилильную, тетрагидрофуранилильную, диоксолилильную, фуранилильную, тиофенилильную, пирролилильную, пирролинилильную, имидазолилильную, имидазолинилильную, пиразолилильную, пиразолинилильную, триазолилильную, тетразолилильную,

оксазолильную, изоксазолильную, бензизоксазолильную (например, бензо[d]изоксазолильную), тиазолильную, тиазолинильную, изотиазолильную, тиадиазолильную, оксадиазолильную, пиперидильную, пиперазинильную (например, пиперазин-2-онильную), морфолинильную, тиоморфолинильную, тетрагидропиранильную (например, тетрагидро-2H-пиранильную), тетрагидротипиранильную, оксатианильную, диоксильную, дитианильную, пиранильную, пиридилльную, пиримидинильную, пиридазинильную, пиразинильную, триазинильную, дигидропиридилльную, дигидродитиинильную, дигидродитионильную, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканильную, гомопиперазинильную, хинуклидилльную, индолильную (например, индол-2-онильную), изоиндолин-1-онильную, индолинильную, изоиндолильную, изоиндолинильную, азаиндолильную, пирролопиридилльную (например, 1H-пирроло[2,3-b]пиридилльную), индазолильную, индолизинильную, бензотриазолильную (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолильную), бензимидазолильную (например, 1H-бензо[d]имидазолильную или 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-онильную), бензофуранильную, бензотиофенильную, бензотиазолильную, бензоксадиазолильную, бензоксазинильную, бензодитиинильную, бензоксатиинильную, бензотиазинильную, бензоксазолильную (например, бензо[d]оксазолильную), бензотиазолильную, бензотиадиазолильную, бензо[1,3]диоксолильную, пиразолопиридилльную (например, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридилльную, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридилльную), азабензимидазолильную, имидазопиридилльную (например, 1H-имидазо[4,5-b]пиридилльную), триазолопиридилльную, изоксазолопиридилльную, пуринильную, ксантинильную, аденинильную, гуанинильную, хиолинильную, изохиолинильную, 3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-онильную, хиолизинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридинильную, птеридинильную, тианафталинильную, дигидробензотиазинильную, дигидробензофуранильную, дигидроиндолильную, дигидробензодиоксинильную, тетрагидроиндолильную, тетрагидроиндазолильную, тетрагидробензимидазолильную, тетрагидробензотриазолильную, тетрагидропирролопиридилльную, тетрагидропиразолопиридилльную, тетрагидроимидазопиридилльную, тетрагидротриазолопиридилльную, тетрагидропиримидин-2(1H)-он и тетрагидрохиолинильную группы. Типичные неароматические гетероциклические группы не включают в себя конденсированные кольцевые структуры, которые содержат конденсированную ароматическую группу. Примеры неароматической гетероциклической группы включают в себя азиридины, азетидины, азепаны, пирролидин, имидазолидин (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидин,

тиазолидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил (например, пиперазин-2-онил), морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2Н-пиранил), тетрагидротиопиранил, оксатианил, дитианил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, гомопиперазинил, хинуклидил или тетрагидропиримидин-2(1Н)-он. Типичные замещенные гетероциклические группы могут быть монозамещенными или замещенными более одного раза, как например без ограничения пиридинильные или морфолинильные группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными или дизамещенными различными заместителями, такими как перечисленные ниже.

[0024] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «циклоалкилалкильная» группа представляет собой радикал формулы: -алкил-циклоалкил, где алкил и циклоалкил определены выше. Замещенные циклоалкилалкильные группы могут быть замещены по алкильной, по циклоалкильной или одновременно по алкильной и циклоалкильной частям группы. Типичные циклоалкилалкильные группы включают в себя без исключения циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил, циклопентилпропил, циклогексилпропил, и т. п.

[0025] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «аралкильная» группа представляет собой радикал формулы: -алкил-арил, где алкил и арил определены выше. Замещенные аралкильные группы могут быть замещены по алкильной, по арильной или одновременно по алкильной и арильной частям группы. Типичные аралкильные группы включают в себя без исключения бензильную и фенэтильную группы, где арильная группа конденсирована с циклоалкильной группой, такой как индан-4-илэтил.

[0026] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «гетероциклилалкильная» группа представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероциклил, где алкил и гетероциклил определены выше. «Гетероарилалкильная» группа представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероарил, где алкил и гетероарил определены выше. «Гетероциклоалкилалкильная» группа представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероциклоалкил, где алкил и гетероциклоалкил определены выше. Замещенные гетероциклилалкильные группы могут быть замещены по алкильной, по гетероциклильной или одновременно по алкильной и гетероциклильной частям группы. Типичные гетероциклилалкильные группы включают в себя без исключения морфолин-4-илэтил, морфолин-4-илпропил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-3-илметил, тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил.

[0027] Если не определено иное, то используемый в настоящем документе «галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0028] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «гидроксиалкильная» группа представляет собой описанную выше алкильную группу, замещенную одной или несколькими гидроксигруппами.

[0029] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «алкокси» группа представляет собой -O-(алкил), где алкил определен выше. «Алкилтио» группа представляет собой -S-(алкил), где алкил определен выше.

[0030] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «алкоксиалкильная» группа представляет собой -(алкил)-O-(алкил), где алкил определен выше.

[0031] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «циклоалкилокси» группа представляет собой -O-(циклоалкил), где циклоалкил определен выше.

[0032] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «арилокси» группа представляет собой -O-(арил), где арил определен выше.

[0033] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «гетероциклилокси» группа представляет собой -O-(гетероциклил), где гетероциклил определен выше. «Гетероарилокси» группа представляет собой -O-(гетероарил), где гетероарил определен выше. «Гетероциклоалкилокси» группа представляет собой -O-(гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил определен выше.

[0034] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «амино» группа представляет собой радикал формулы: $-NH_2$, $-NH(R^\#)$ или $-N(R^\#)_2$, где каждый $R^\#$ независимо представляет собой определенную выше алкильную, циклоалкильную, циклоалкилалкильную, арильную, аралкильную, гетероциклильную (например, гетероарильную или гетероциклоалкильную) или гетероциклилалкильную (например, гетероарилалкильную или гетероциклоалкилалкильную) группу, каждая из которых является независимо замещенной или незамещенной.

[0035] Согласно одному варианту осуществления, «амино» группа представляет собой «алкиламино» группу, которая представляет собой радикал формулы: $-NH$ -алкил или $-N$ (алкил) $_2$, где каждый алкил независимо определен выше. Термин «циклоалкиламино», «ариламино», «гетероциклиламино», «гетероариламино», «гетероциклоалкиламино», и т. п., является идентичным приведенному выше описанию для «алкиламино», где термин «алкил» заменен на «циклоалкил», «арил», «гетероциклил», «гетероарил», «гетероциклоалкил», и т. п., соответственно.

[0036] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «карбокси» группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)OH$.

[0037] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «ацильная» группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)(R^{\#})$ или $-C(O)H$, где $R^{\#}$ определен выше. «Формильная» группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)H$.

[0038] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «амидо» группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^{\#})$, $-C(O)-N(R^{\#})_2$, $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^{\#})$, $-N(R^{\#})-C(O)H$ или $-N(R^{\#})-C(O)-(R^{\#})$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0039] Согласно одному варианту осуществления, «амидо» группа представляет собой «аминокарбонильную» группу, которая представляет собой радикал формулы: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^{\#})$, $-C(O)-N(R^{\#})_2$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0040] Согласно одному варианту осуществления, «амидо» группа представляет собой «ациламино» группу, которая представляет собой радикал формулы: $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^{\#})$, $-N(R^{\#})-C(O)H$ или $-N(R^{\#})-C(O)-(R^{\#})$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0041] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «сульфониламино» группа представляет собой радикал формулы: $-NHSO_2(R^{\#})$ или $-N(R^{\#})SO_2(R^{\#})$, где каждый $R^{\#}$ определен выше.

[0042] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «сложноэфирная» группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)-O-(R^{\#})$ или $-O-C(O)-(R^{\#})$, где $R^{\#}$ определен выше.

[0043] Согласно одному варианту осуществления, «сложноэфирная» группа представляет собой «алкоксикарбонильную» группу, которая представляет собой радикал формулы: $-C(O)-O-(алкил)$, где алкил определен выше. Термин «циклоалкилоксикарбонил», «арилоксикарбонил», «гетероциклилоксикарбонил», «гетероарилоксикарбонил», «гетероциклоалкилоксикарбонил», и т. п., является идентичным приведенному выше описанию для «алкоксикарбонил», где термин «алкокси» заменен на «циклоалкилокси», «арилокси», «гетероциклилокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкилокси», и т. п., соответственно.

[0044] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «карбамат» группа представляет собой радикал формулы: $-O-C(O)-NH_2$, $-O-C(O)-NH(R^{\#})$, $-O-C(O)-N(R^{\#})_2$, $-NH-C(O)-O-(R^{\#})$ или $-N(R^{\#})-C(O)-O-(R^{\#})$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0045] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «мочевинная» группа представляет собой радикал формулы: $-NH(CO)NH_2$, $-NHC(O)NH(R^{\#})$, $-NHC(O)N(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})C(O)NH_2$, $-N(R^{\#})C(O)NH(R^{\#})$ или $-N(R^{\#})C(O)N(R^{\#})_2$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0046] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «сульфинильная» группа представляет собой радикал формулы: $-S(O)R^{\#}$, где $R^{\#}$ определен выше.

[0047] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «сульфонильная» группа представляет собой радикал формулы: $-S(O)_2R^{\#}$, где $R^{\#}$ определен выше.

[0048] Если не определено иное, то используемая в настоящем документе «аминосульфонильная» группа представляет собой радикал формулы: $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R^{\#})$ или $-SO_2N(R^{\#})_2$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0049] Если описанные в настоящем документе группы, за исключением алкильной группы, упомянуты как «замещенные», то они могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративными примерами заместителей являются заместители, приведенные в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, а также галоген; алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероциклоалкил, циклоалкилалкил, аралкил, гетероциклилалкил, гетероарилалкил, гетероциклоалкилалкил, необязательно дополнительно замещенные; гидрокси; алкокси; циклоалкилокси, арилокси, гетероциклилокси, гетероарилокси, гетероциклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, аралкилокси, гетероциклилалкилокси, гетероарилалкилокси, гетероциклоалкилалкилокси; оксо ($=O$); оксид (например, атом азота, замещенный оксидом, называют N-оксидом); амино, алкиламино, циклоалкиламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, гетероаралкиламино, гетероциклоалкилалкиламино; имино; имидо; амидино; гуанидино; енамино; ациламино; сульфоиламино; мочевина, нитромочевина; оксим; гидроксиламино; алкоксиамино; аралкоксиамино; гидразино; гидразидо; гидразоно; азидо; нитро; тио ($-SH$), алкилтио; $=S$; сульфинил; сульфонил; аминосульфонил; фосфонат; фосфинил; ацил; формил; карбокси; сложный эфир; карбамат; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; цианато; тиоцианато; или $-B(OH)_2$.

[0050] Используемый в настоящем документе термин «изоиндолинонкарбоксамидное соединение» относится к соединениям формулы (I), таким как соединения формул (II) – (XI), а также к дополнительным вариантам осуществления, представленным в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления, «изоиндолинонкарбоксамидное соединение» представляет собой соединение, представленное ниже в таблице 1. Термин «изоиндолинонкарбоксамидное соединение» включает в себя фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи и стереоизомеры соединений, представленных в настоящем документе.

[0051] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)» относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений формулы (I) включают в себя без исключения соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамин, меглумина (N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают в себя без ограничения неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, пироглициновая, галактуроновая, глюконовая, глюкуроновая, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, хлористоводородная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, палмитиновая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и пара-толуолсульфоновая кислота. Конкретные нетоксичные кислоты включают в себя хлористоводородную, бромистоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и метансульфоновую кислоты. Примеры конкретных солей включают в себя, таким образом, гидрохлориды и мезилаты. Другие являются хорошо известными в данной области техники (см., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)).

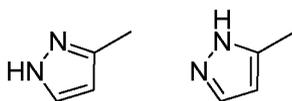
[0052] Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистый» означает некоторый стереоизомер изоиндолинокарбоксамидного соединения, который по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по существу не будет содержать противоположный энантиомер соединения. Стереоизомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по существу не будет содержать другие диастереоизомеры соединения. Обычное стереоизомерно чистое соединение содержит более чем приблизительно 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 20% по массе других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 10% по массе других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 5% по массе других стереоизомеров соединения, или более чем

приблизительно 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 3% по массе других стереоизомеров соединения. Изоиндолинонкарбоксамидные соединения могут содержать хиральные центры и могут существовать в виде рацематов, отдельных энантиомеров или диастереоизомеров и их смесей. Все подобные изомерные формы включены в объем вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, включая их смеси.

[0053] Применение стереоизомерно чистых форм таких изоиндолинонкарбоксамидных соединений, а также применение смесей их форм, охватываются вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем документе. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного изоиндолинкарбоксамидного соединения, могут применяться в способам и композициях, раскрытых в настоящем документе. Указанные изомеры могут быть получены путем асимметрического синтеза или могут быть расщеплены с использованием стандартных методик, таких как использование хиральных колонок или хиральных расщепляющих агентов (см., например, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

[0054] Также следует отметить, что изоиндолинонкарбоксамидные соединения могут включать в себя *E* и *Z* изомеры или их смесь, и *цис* и *транс* изомеры или их смесь. Согласно определенным вариантам осуществления, изоиндолинонкарбоксамидные соединения выделяют либо в виде *E*, либо в виде *Z* изомера. Согласно другим вариантам осуществления, изоиндолинонкарбоксамидные соединения представляют собой смесь *E* и *Z* изомеров.

[0055] «Таутомеры» относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от окружающей среды, в которой находится соединение, и могут различаться, например, в зависимости от того, является ли соединение твердым веществом, или оно находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе, пиразолы могут существовать в следующих изомерных формах, которые друг для друга называются таутомерами:



[0056] Как нетрудно понять специалисту в данной области техники, широкое разнообразие функциональных групп и других структур могут проявлять таутомерию, и все таутомеры соединений формулы (I) подпадают под объем настоящего изобретения.

[0057] Также следует отметить, что изоиндолинонкарбоксамидные соединения могут содержать не встречающиеся в природе изотопы одного или нескольких атомов. Например, соединения могут мечеными радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или могут быть изотопно-обогащенными, как например дейтерием (^2H), углеродом-13 (^{13}C) или азотом-15 (^{15}N). Используемый в настоящем документе термин «изотополог» представляет собой изотопно-обогащенное соединение. Термин «изотопно-обогащенный» относится к атому, характеризующемуся изотопным составом, отличным от изотопного состава, естественного для данного атома в природе. Термин «изотопно-обогащенный» может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом с изотопным составом, отличным от изотопного состава, естественного для данного атома в природе. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Меченные радиоактивными изотопами или изотопно-обогащенные соединения применимы в качестве терапевтических средств, например, средств для терапии злокачественных опухолей, реагентов для исследовательских целей, например, реагентов для анализа связывания, или диагностических средств, например, средств для визуализации *in vivo*. Все изотопные вариации изоиндолинонкарбоксамидные соединения, описанного в настоящем документе, являющиеся радиоактивными или нет, подлежат включению в объем вариантов осуществления, приведенных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотрены изотопологи изоиндолинонкарбоксамидных соединений, например, изотопологи представляют собой изоиндолинонкарбоксамидные соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15. Используемый в настоящем документе термин «дейтерированный» означает соединение, в котором по меньшей мере один атом водорода (H) заменен дейтерием (обозначаемым как D или ^2H), то есть соединение обогащено дейтерием по меньшей мере по одному положению.

[0058] При этом подразумевается, что вне зависимости от стереоизомерного или изотопного состава каждое изоиндолинонкарбоксамидное соединение, упоминаемого в настоящем документе, может быть представлено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, рассматриваемых в настоящем документе. В равной степени подразумевается, что изотопный состав может варьировать вне зависимости от

стереоизомерного состава каждого изоиндолинонкарбоксамидного соединения, упоминаемого в настоящем документе. Кроме того, изотопный состав, будучи ограниченным лишь теми элементами, которые содержатся в соответствующем изоиндолинонкарбоксамидном соединении или его соли, может иным образом варьировать вне зависимости от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего изоиндолинонкарбоксамидного соединения.

[0059] Следует отметить, что в случае наличия расхождения между изображенной структурой и названием этой структуры, изображенная структура получает больший вес.

[0060] Используемый в настоящем документе термин «лечение» означает облегчение, полное или частичное, нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения указанных симптомов, или частичное снятие или устранение причины (причин) собственно нарушения, заболевания или состояния. Согласно одному варианту осуществления, заболевание представляет собой AML, описанный в настоящем документе, или его симптомы.

[0061] Используемый в настоящем документе термин «предупреждение» означает способ задержки и/или препятствования возникновению, рецидиву или распространению, полного или частичного, нарушения, заболевания или состояния; воспрепятствования возникновению у субъекта нарушения, заболевания или состояния; или снижения риска возникновения у субъекта нарушения, заболевания или состояния. Согласно одному варианту осуществления, нарушение представляет собой AML, описанный в настоящем документе, или его симптомы.

[0062] Термин «эффективное количество» применительно к изоиндолинонкарбоксамидному соединению означает количество, способное лечить или предупреждать нарушение, заболевание или состояния, или их симптомы, раскрытые в настоящем документе.

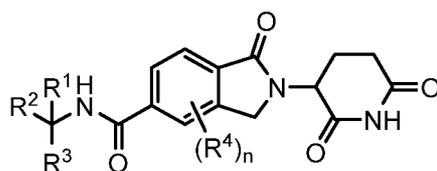
[0063] Используемый в настоящем документе термин «СК1 α » относится к казеинкиназе 1 α , киназе человека, которая кодируется геном CSNK1A1. Было показано, что СК1 α играет ключевую роль в биологии AML (Järås M *et al*, *J Exp Med*. 2014; 211(4):605–612).

[0064] Используемый в настоящем документе термин «деградировать» или «деградация» означает деградацию белка, опосредованную лигазой E3, например, CRBN, приводящую к снижению уровней белка. Согласно одному варианту осуществления, белок представляет собой СК1 α .

[0065] Термин «субъект» включает в себя животное, включая без исключения такое животное, как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, цыпленок, индейка, перепелка, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, согласно одному варианту осуществления млекопитающее, согласно другому варианту осуществления человека. Согласно одному варианту осуществления, субъект представляет собой человека с наличием или риском возникновения АМЛ или его симптома.

Изоиндолинонкарбоксамидные соединения

[0066] В настоящем документе предусмотрены соединения, характеризующиеся следующей формулой (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил;

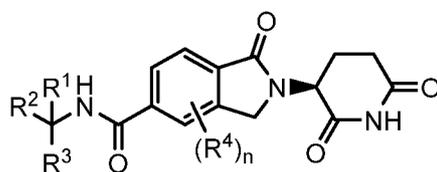
R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероцикл, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой галоген; и

n равен 0-3.

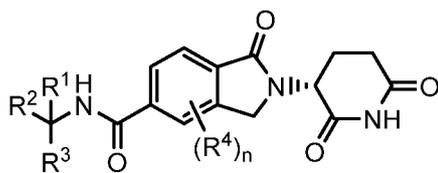
[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (II)



(II),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

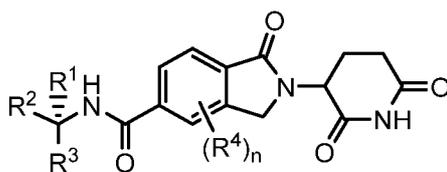
[0068] Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (III)



(III),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

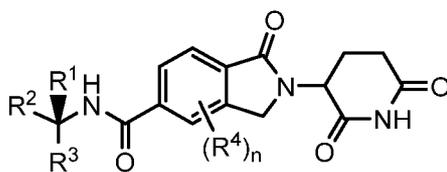
[0069] Согласно еще одним вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (IV)



(IV),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

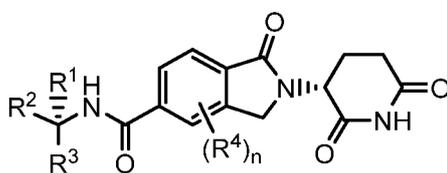
[0070] Согласно еще одним другим вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (V)



(V),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

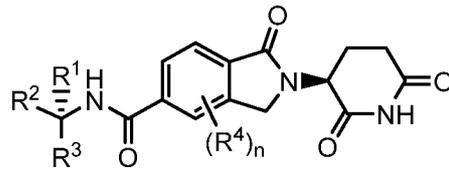
[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (VI)



(VI),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

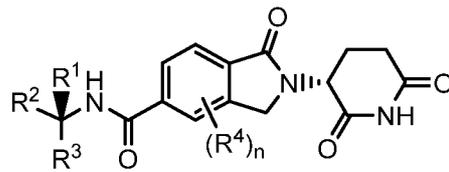
[0072] Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (VII)



(VII),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

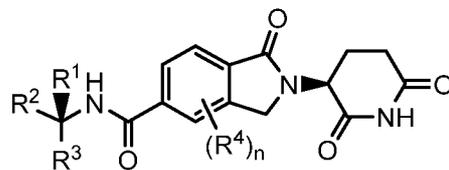
[0073] Согласно еще одним вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (VIII)



(VIII),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

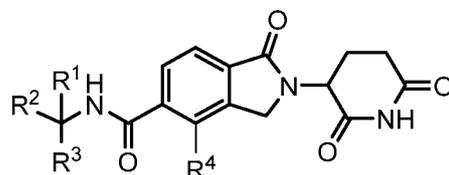
[0074] Согласно еще одним другим вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (IX)



(IX),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

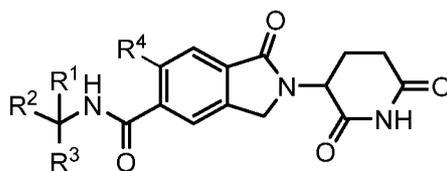
[0075] Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (X)



(X),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

[0076] Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I), соединение представляет собой соединение формулы (XI)



(XI),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R¹ представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CHFCH₃, CF₂CH₃ или CF₂CF₃. Согласно другим вариантам осуществления, R¹ представляет собой метил, этил, изопропил, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ или CF₂CH₃.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, OR', замещенного или незамещенного C₁₋₃ алкила и замещенного или незамещенного -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл); где каждый R' независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C₁₋₃ алкила, замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила и фенила. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R² замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, OCH₃, OCF₃, OCH₂CH₃, О-н-пропила, О-изопропила, О-н-бутила, О-втор-бутила, О-трет-бутила, О-циклопропила, О-циклобутила, О-фенила, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂ и -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл), выбранного из пиперидила, пиперазинила, морфолино, СН₂-азиридила, СН₂-пирролидила, СН₂-пиперазинила, СН₂-пиперидила, СН₂-морфолинила, СН₂(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил), где -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл) необязательно замещен одним или несколькими F, Cl или CH₃. Например, согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, CN, OH, OCH₃, OCF₃, О-изопропила, О-циклопропила, О-фенила, CH₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂N(CH₃)₂, и -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл), выбранного из морфолино, пиперазинила, СН₂-азиридила, СН₂-пирролидила, СН₂-пиперазинила, СН₂-морфолинила и СН₂(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил), где -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл) необязательно замещен одним или несколькими F или CH₃.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² представляет собой C₁₋₆ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN и OR'; C₃₋₁₀ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из галогена, OR' и замещенного или незамещенного C₁₋₃ алкила; 3-6-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими замещенными или незамещенными C₁₋₃ алкилами; C₆₋₁₀ арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR', замещенного или незамещенного C₁₋₃ алкила и замещенного или незамещенного -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл); или 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR' и замещенного или незамещенного C₁₋₃ алкила; где каждый R' независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C₁₋₃ алкила, замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила и фенила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² представляет собой C₁₋₆ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN и OH. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R² представляет собой CH₃, изопропил, трет-бутил, C(CH₃)₂CH₂OH, C(CH₃)₂CN или C(CH₃)₂CF₃. Согласно некоторым таким вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, OH, CH₃, C(CH₃)₂OH и CF₃. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R² представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[3.5]нонил, бицикло[1.1.1]пентил или спиро[2.5]октил. Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² представляет собой 3-6-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими CH₃ и CH₂CF₃. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R² представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил или пиперидил. Согласно еще одним вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² представляет собой C₆₋₁₀ арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, OH, OCH₃, OCF₃, O-изопропила, O-циклопропила, O-фенила, CH₃, CF₃ и CH₂N(CH₃)₂; и -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл), выбранный из пиперазина, морфолина, CH₂-азиридила, CH₂-пирролидила, CH₂-пиперазина, CH₂-морфолина, CH₂(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил), где -(C₀₋₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл) необязательно замещен одним или несколькими F или CH₃. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R² представляет собой фенил. Согласно еще одним вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OCH₃, CH₃, CF₃ и CH₂N(CH₃)₂. Согласно

некоторым таким вариантам осуществления, R^2 представляет собой пирозолил, пиридил, пиазинил или пиримидинил.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R^4 представляет собой F или Cl.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), n равен 0, 1 или 2.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R^1 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $CHFCH_3$, CF_2CH_3 или CF_2CF_3 , и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN и OR' ; C_{3-10} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR' и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила; 3-6-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями или незамещенными C_{1-3} алкилами; C_{6-10} арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR' , замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила и замещенного или незамещенного $-(C_{0-3}$ алкил)(3-6-членный гетероцикл); или 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR' и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила; где каждый R' независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила и фенила. Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 , и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN и OH. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R^2 представляет собой CH_3 , изопропил, трет-бутил, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CN$ или $C(CH_3)_2CF_3$. Согласно некоторым таким вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 , и R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, OH, CH_3 , $C(CH_3)_2OH$ и CF_3 . Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[3.5]нонил, бицикло[1.1.1]пентил или спиро[2.5]октил. Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 , и R^2 представляет собой 3-6-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или

несколькими CH_3 и CH_2CF_3 . Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R^2 представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил или пиперидил. Согласно еще одним вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 , и R^2 представляет собой C_{6-10} арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, OH, OCH_3 , OCF_3 , O-изопропила, O-циклопропила, O-фенила, CH_3 , CF_3 и $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; и $-(\text{C}_{0-3}$ алкил)(3-6-членный гетероцикл), выбранный из пиперазина, морфолино, CH_2 -азиридила, CH_2 -пирролидила, CH_2 -пиперазина, CH_2 -морфолина, CH_2 (2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил), где $-(\text{C}_{0-3}$ алкил)(3-6-членный гетероцикл) необязательно замещен одним или несколькими F или CH_3 . Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R^2 представляет собой фенил. Согласно другим вариантам осуществления соединений формулы (I)-(XI), R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 , и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OCH_3 , CH_3 , CF_3 и $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, R^2 представляет собой пиразолил, пиридил, пиазинил или пиримидинил.

[0083] Дополнительные варианты осуществления, представленные в настоящем документе, включают в себя комбинации одного или нескольких из представленных выше конкретных вариантов осуществления.

[0084] Иллюстративные соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) и (XI) представлены далее в таблице 1.

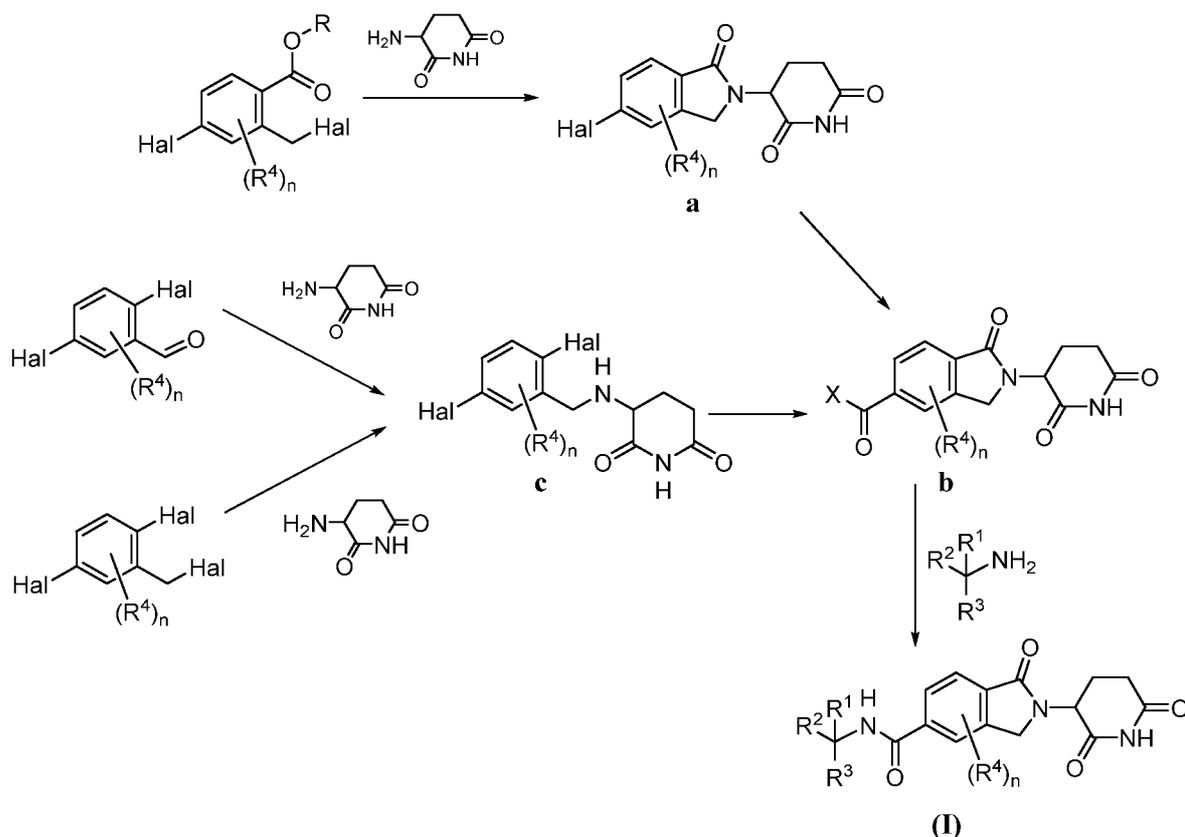
[0085] Изоиндолинонкарбоксамидные соединения, представленные в таблице 1, были протестированы в описанных в настоящем документе методах анализа и обнаружили в них активность. Согласно одному варианту осуществления, изоиндолинонкарбоксамидное соединение представляет собой соединение, описанное в настоящем документе, причем соединение в концентрации 1 мкМ приводит к деградации белка СК1 α по меньшей мере приблизительно на 50% или более.

Способы получения изоиндолинонкарбоксамидных соединений

[0086] Изоиндолинонкарбоксамидные соединения могут быть получены с использованием традиционных способов органического синтеза и коммерчески доступных исходных веществ. Посредством примера, но не ограничения, изоиндолинонкарбоксамидные соединения формулы (I) могут быть получены, как отражено на представленных ниже схемах 1 и 2, а также в примерах, приведенных в настоящем документе. Следует отметить, что специалисту в данной области техники должны быть известны способы модификации

методик, представленных на иллюстративных схемах и в примерах, для получения целевых продуктов.

Схема 1

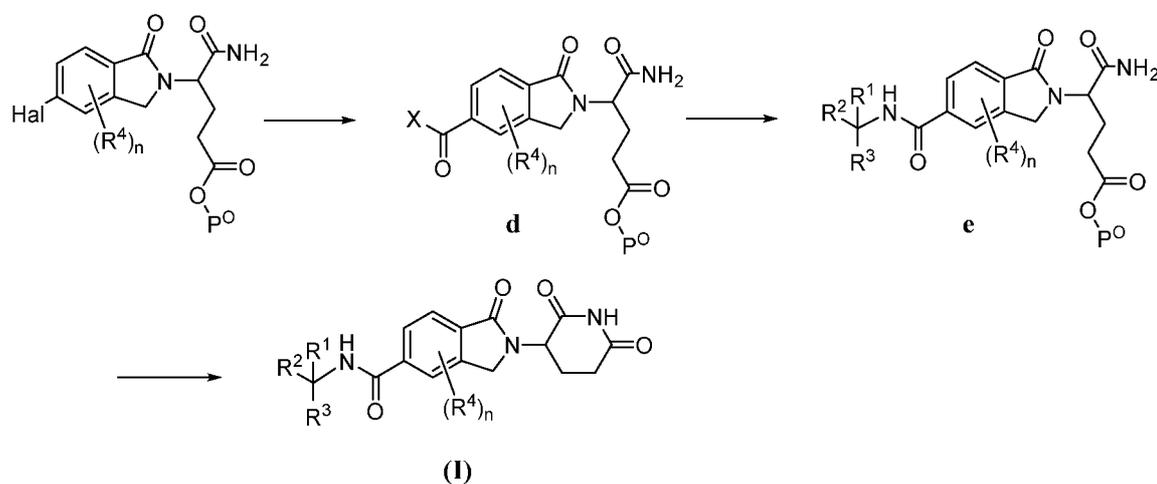


[0087] Как представлено на схеме 1, изоиндолинонкарбоксамидные соединения формулы (I), где значения R¹, R², R³, R⁴ и n определены в настоящем документе, могут быть получены путем осуществления взаимодействия соответствующим образом дериватизованного алкилбензоата, где Hal представляет собой Br или I, и R представляет собой C₁₋₃ алкил, с 3-аминопиперидин-2,6-дионом в растворителе, таком как ACN, THF, DCM, DMF, DMA или NMP, в присутствии основания, такого как DIPEA, TEA или NMM, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C, с получением промежуточного галогенированного 3-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дионового соединения **a**. Путем карбонилирования промежуточного соединения **a** путем обработки монооксидом углерода и водой в присутствии 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана и палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия, в растворителе, таком как DMF, DMA или NMP, в присутствии основания, такого как DIPEA, TEA или NMM, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C, получают дериватизованную 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту **b**, где X представляет собой OH. Промежуточные соединения **b** также могут быть получены путем восстановительного аминирования 3-аминопиперидин-2,6-дионом соответствующим образом дериватизованных бензальдегидов (где Hal представляет собой Br или I) в

присутствии восстановителя, такого как 2-МеРyВН₃, NaВН₄, NaВН₃СN, (СН₃СОО)₃ВНNa или декаборан, в растворителе, таком как АСN, MeOH или EtOH, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота или ацетат натрия, с получением промежуточного соединения **c**. Затем, промежуточное соединение **c** обрабатывают монооксидом углерода и водой в присутствии 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана и палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия, в растворителе, таком как DMF, DMA или NMP, в присутствии основания, такого как DIPEA, TEA или NMM, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C, с получением промежуточного соединения **b**. В альтернативном подходе, промежуточное соединение **c** также может быть получено путем обработки 3-аминопиперидин-2,6-дионом соответствующим образом дериватизованного бензилгалогенида (где Hal представляет собой Br или I) в растворителе, таком как АСN, THF, DCM, DMF, DMA или NMP, в присутствии основания, такого как DIPEA, TEA или NMM, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C.

[0088] Путем сочетания карбоновой кислоты **b** с амином NH₂(CR¹R²R³) в растворителе, таком как DMF, DMA, DCM, THF или NMP, в присутствии агента сочетания, такого как НОВТ, EDCI, НАТУ или ТЗР, и основания, такого как DIPEA, TEA или NMM, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 50°C, получают соединения формулы (I), где значения R¹, R², R³, R⁴ и n определены в настоящем документе.

Схема 2



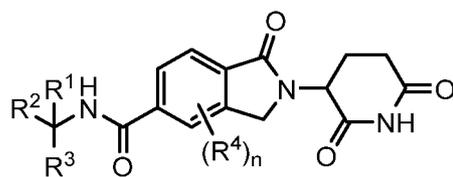
[0089] Альтернативный синтез соединений формулы (I), где значения R¹, R², R³, R⁴ и n определены в настоящем документе, представлен на схеме 2. Соответствующим образом дериватизованную карбокси-защищенную 5-амино-5-оксо-4-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пентановую кислоту (где Hal представляет собой Br или I, и P⁰ представляет собой карбокси-защитную группу, такую как трет-бутил) карбонилируют путем обработки монооксидом углерода и водой, в присутствии дициклогексил(3-дициклогексилфосфоний-илпропил)фосфония дитетрафторбората и палладиевого катализатора, например, ацетата

палладия, в растворителе, таком как DMF, DMA или NMP, в присутствии основания, такого как DIPEA, TEA, NMM, K₂CO₃ или Na₂CO₃, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C, с получением промежуточного соединения **d**, где X представляет собой OH. Путем сочетания промежуточного соединения **d** с амином NH₂(CR¹R²R³) в растворителе, таком как DMF, DMA, DCM, THF или NMP, в присутствии агента сочетания, такого как HOBT, EDCI, HATU или T3P, и основания, такого как DIPEA, TEA или NMM, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 50°C, получают карбокси-защищенное промежуточное соединение **e**. Путем снятия защиты и циклизации, достигаемых посредством обработки промежуточного соединения **e** кислотой, такой как бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или пара-толуолсульфоновая кислота, в растворителе, таком как ACN, THF, DMF, DMA или NMP, при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C, получают соединения формулы (I), где значения R¹, R², R³, R⁴ и n определены в настоящем документе.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления, для получения соединений формул (II)-(IX) может быть использовано хиральное разделение (стандартными способами, описанными в настоящем документе) смесей диастереоизомеров соединений формулы (I), полученных как описано выше. В качестве альтернативы, в описанных на схеме 2 способах в качестве исходных веществ используют соответствующим образом дериватизованные хиральные исходные вещества, (R)-2-(1-амино-4-карбокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновая кислота или (S)-2-(1-амино-4-карбокси-1-оксобутан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновая кислота, с получением соединений формул (II), (III) и (VI)-(IX).

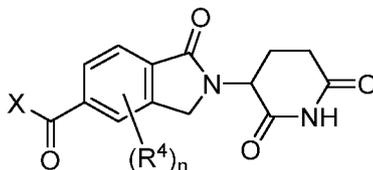
[0091] Применительно к функциональным группам термин «защищенный» относится к формам указанных функциональных групп, которые защищены от нежелательного взаимодействия защитной группой, известной специалисту в данной области техники, такой как группы, представленные в документе *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (5th Edition, 2014), которые могут быть введены или удалены с использованием методик, представленных в настоящем документе. Примеры защитных групп для карбоксильных групп, используемых в настоящем документе, включают в себя трет-бутильную защитную группу.

[0092] Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены способы получения соединения формулы (I):



(I)

причем способы включают в себя приведение соединения формулы **b**

**b**

где X представляет собой OH, в контакт с $\text{NH}_2(\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3)$ в растворителе в присутствии агента сочетания и основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы (I), где

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил;

R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероцикл, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

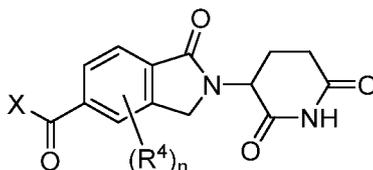
R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой галоген; и

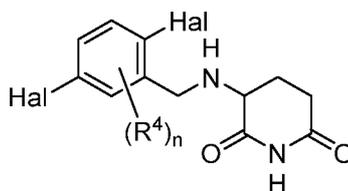
n равен 0-3.

[0093] Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой DMF, DMA, DCM, THF или NMP. Согласно другому варианту осуществления, агент сочетания представляет собой HOBT, EDCI, HATU или T3P. Согласно другому варианту осуществления, основание представляет собой DIPEA, TEA или NMM. Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до 50°C .

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы дополнительно включают в себя получение соединения формулы **b**

**b**

причем способы включают в себя приведение соединения формулы **c**

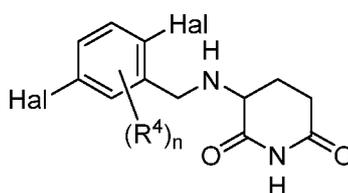


с

где Hal представляет собой Br или I, в контакт с монооксидом углерода и водой в присутствии 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана и палладиевого катализатора в растворителе в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы **b**.

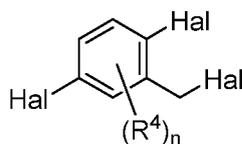
[0095] Согласно одному варианту осуществления, палладиевый катализатор представляет собой ацетат палладия. Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой DMF, DMA или NMP. Согласно другому варианту осуществления, основание представляет собой DIPEA, TEA или NMM. Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы дополнительно включают в себя получение соединения формулы **c**



с

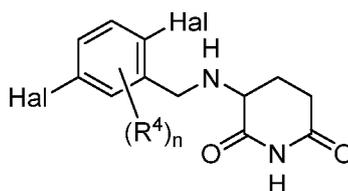
причем способы включают в себя приведение бензилгалогенида формулы



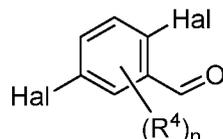
где Hal представляет собой Br или I, в контакт с 3-аминопиперидин-2,6-дионом в растворителе в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы **c**.

[0097] Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой ACN, THF, DCM, DMF, DMA или NMP. Согласно другому варианту осуществления, основание представляет собой DIPEA, TEA или NMM. Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C.

[0098] Согласно некоторым другим вариантам осуществления, способы дополнительно включают в себя получение соединения формулы **c**

**c**

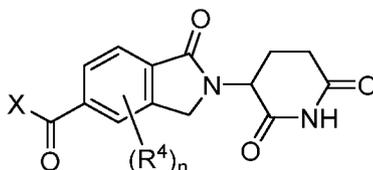
причем способы включают в себя приведение бензилальдегида формулы



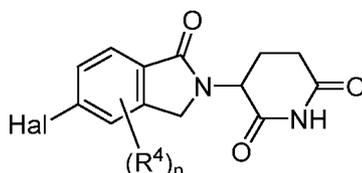
где Hal представляет собой Br или I, в контакт с 3-аминопиперидин-2,6-дионом в присутствии восстановителя в растворителе в присутствии кислоты в условиях, подходящих для получения соединения формулы **c**.

[0099] Согласно одному варианту осуществления, восстановитель представляет собой 2-MePyBH₃, NaBH₄, NaBH₃CN, (CH₃COO)₃BHNa или декаборан. Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой ACN, MeOH или EtOH. Согласно одному варианту осуществления, кислота представляет собой уксусную кислоту или ацетат натрия.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы дополнительно включают в себя получение соединения формулы **b**

**b**

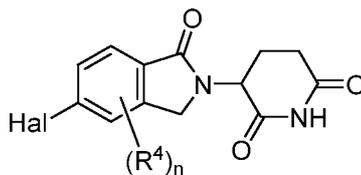
причем способы включают в себя приведение соединения формулы **a**

**a**

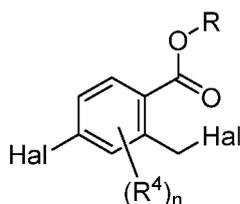
где Hal представляет собой Br или I, в контакт с монооксидом углерода и водой в присутствии 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана и палладиевого катализатора в растворителе в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы **b**.

[00101] Согласно одному варианту осуществления, палладиевый катализатор представляет собой ацетат палладия. Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой DMF, DMA или NMP. Согласно другому варианту осуществления, основание представляет собой DIPEA, TEA или NMM. Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C.

[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы дополнительно включают в себя получение соединения формулы **a**

**a**

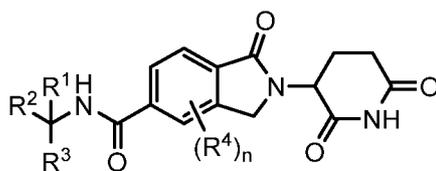
причем способы включают в себя приведение алкилбензоата формулы



где Hal представляет собой Br или I, и R представляет собой C₁₋₃ алкил, в контакт с 3-аминопиперидин-2,6-дионом в растворителе в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы **a**.

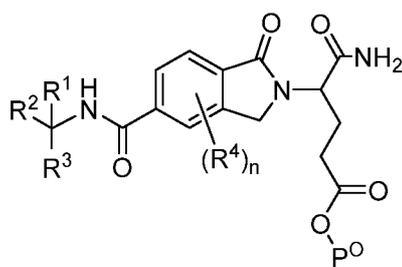
[00103] Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой ACN, THF, DCM, DMF, DMA или NMP. Согласно другому варианту осуществления, основание представляет собой DIPEA, TEA или NMM. Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C.

[00104] Согласно другому аспекту, в настоящем документе предусмотрены способы получения соединения формулы (I):



(I)

причем способы включают в себя приведение соединения формулы **e**



e

где P^O представляет собой карбокси-защитную группу, в контакт с кислотой в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (I), где

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил;

R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероцикл, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

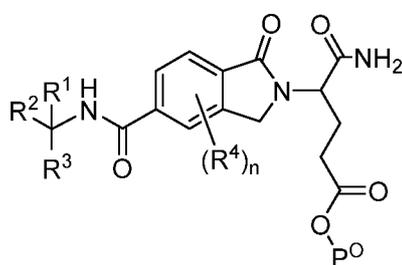
R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой галоген; и

n равен 0-3.

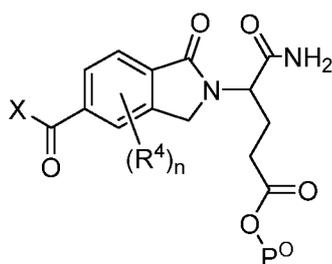
[00105] Согласно одному варианту осуществления, P^O представляет собой трет-бутил. Согласно одному варианту осуществления, кислота представляет собой бензолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту или пара-толуолсульфоновую кислоту. Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой ACN, THF, DMF, DMA или NMP. Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до 80°C .

[00106] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы дополнительно включают в себя получение соединения формулы e



e

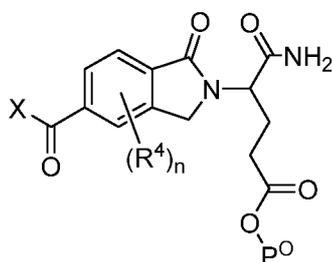
причем способы включают в себя приведение соединения формулы d

**d**

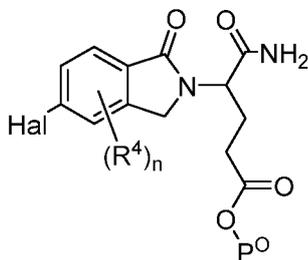
где X представляет собой OH, в контакт с $\text{NH}_2(\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3)$ в растворителе в присутствии агента сочетания и основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы **e**.

[00107] Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой DMF, DMA, DCM, THF или NMP. Согласно другому варианту осуществления, агент сочетания представляет собой HOBT, EDCI, HATU или T3P. Согласно другому варианту осуществления, основание представляет собой DIPEA, TEA или NMM. Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до 50°C .

[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы дополнительно включают в себя получение соединения формулы **d**

**d**

причем способы включают в себя приведение соединения формулы



где Hal представляет собой Br или I, в контакт с монооксидом углерода и водой в присутствии дициклогексил(3-дициклогексилфосфоний-илпропил)фосфония дитетрафторбората и палладиевого катализатора в растворителе в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы **d**.

[00109] Согласно одному варианту осуществления, палладиевый катализатор представляет собой ацетат палладия. Согласно одному варианту осуществления, растворитель представляет собой DMF, DMA или NMP. Согласно другому варианту осуществления, основание представляет собой DIPEA, TEA, NMM, K_2CO_3 или Na_2CO_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления, приведение в контакт проводят при температуре от комнатной температуры приблизительно до $80^\circ C$.

Способы применения и соединения или фармацевтические композиции для применения в таких способах

[00110] Изоиндолинонкарбоксамидные соединения применимы в качестве фармацевтических препаратов для лечения, предупреждения или улучшения состояний у животных или людей. Соответственно, в настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения или фармацевтические композиции, содержащие изоиндолинонкарбоксамидные соединения, для применения в качестве лекарственного средства, включая лечение или предупреждение заболеваний, представленных ниже. Способы, предусмотренные в настоящем изобретении, включают в себя введение эффективного количества одного или нескольких изоиндолинонкарбоксамидных соединений нуждающемуся в этом субъекту.

[00111] Согласно одному аспекту, в настоящем документе предусмотрены способы лечения или предупреждения AML, включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Например, изоиндолинонкарбоксамидное соединение представляет собой соединение из таблицы 1. В настоящем документе предусмотрены способы лечения или предупреждения AML, включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, предусмотренной в настоящем документе, содержащей изоиндолинонкарбоксамидное соединение.

[00112] Согласно другому аспекту, в настоящем документе предусмотрены соединения для применения при лечении или предупреждении AML, включающих в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления, в настоящем документе предусмотрены соединения для применения при лечении AML, предусматривающего введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества изоиндолинонкарбоксамидного соединения, предусмотренного в настоящем документе. В настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции для применения в способах лечения или предупреждения AML, включающих в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества

фармацевтической композиции, предусмотренной в настоящем документе, содержащей изоиндолинонкарбоксамидное соединение. В настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции для применения в способах лечения AML, включающих в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, предусмотренной в настоящем документе, содержащей изоиндолинонкарбоксамидное соединение.

[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления, AML представляет собой впервые диагностированный AML. Согласно некоторым вариантам осуществления, AML представляет собой первичный AML. Согласно другим, AML представляет собой рецидивирующий AML. Согласно еще одним, AML представляет собой устойчивый к лечению AML. Согласно некоторым вариантам осуществления, AML представляет собой рецидивирующий/устойчивый к лечению AML. Согласно одному варианту осуществления, AML представляет собой AML, устойчивый к одному или нескольким из соединений, таких как цитарабин, даунорубицин, идарубицин, мидостаурин, кладрибин, гемтузумаб, озогамицин, флударабин, митоксантрон, гилтеритиниб, гласдегид и венетоклакс.

[00114] Согласно определенным вариантам осуществления, способы, предусмотренные в настоящем документе, включают в себя лечение субъектов, которые ранее не лечились от AML. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект не подвергался аллогенной трансплантации костного мозга. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект не подвергался трансплантации стволовых клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект не получал лечения гидроксимочевинной. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект не получал лечения системными глюкокортикоидами.

[00115] Согласно другим вариантам осуществления, способы охватывают лечение субъектов, которые не получали ранее лечения или которые получают лечение от AML на текущий момент. Например, субъект мог получать лечение ранее или получает стандартную схему лечения AML на текущий момент. Субъект мог получать любую стандартную схему лечения AML, известную практикующему специалисту в данной области техники. Согласно определенным вариантам осуществления, субъект ранее получал по меньшей мере одну индукционную/реиндукционную или консолидационную схему лечения AML. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект подвергался ауто трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток, как части консолидационной схемы. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект подвергался лечению гидроксимочевинной. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект подвергался первичной индукционной или консолидационной терапии

цитарабином (Ara-C). Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект подвергался лечению системными глюкокортикостероидами. Согласно другим вариантам осуществления, способы охватывают лечение субъектов, которые ранее получали лечение AML, но не демонстрировали ответ на стандартную терапию.

[00116] Также охватываются способы лечения субъектов с рецидивирующим или устойчивым к лечению AML. Согласно некоторым вариантам осуществления, у субъекта диагностирован рецидивирующий или устойчивый к лечению подтип AML, согласно определению Всемирной Организацией Здравоохранения (WHO). Рецидивирующее или устойчивое к лечению заболевание может представлять собой AML *de novo* или вторичный AML, например, AML, вызванный терапией (t-AML).

[00117] Способы лечения, предупреждения или ведения AML у субъекта включают в себя стадию введения субъекту количества изоиндолинонкарбоксамидного соединения, предусмотренного в настоящем документе, эффективного для лечения, предупреждения или ведения AML в отдельности или в комбинации со стандартами клинической практики. Согласно некоторым таким вариантам осуществления, стандарты клинической практики представляют собой лечение одним или несколькими из цитарабина, даунорубицина, идарубицина, мидостаурина, кладрибина, гемтузумаба, озогамицина, флударабина, митоксантрона, гилтеритиниба, гласдегиба и венетоклакса.

[00118] В настоящем документе предусмотрены способы снижения уровней белка СК1 α , причем способы включают в себя введение субъекту эффективного количества изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Также в настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения для применения в способах снижения уровней белка СК1 α в клетке *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*, включающих в себя приведение клетки в контакт с эффективным количеством изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, клетка находится в пациенте. В настоящем документе предусмотрены изоиндолинонкарбоксамидные соединения для применения в способах снижения уровней белка СК1 α в клетке *ex vivo* или *in vitro*, включающих в себя приведение клетки в контакт с эффективным количеством изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, клетка находится вне пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления, уровни белка СК1 α снижаются по сравнению с уровнями белка СК1 α до введения изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления, уровни белка СК1 α снижаются на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% по сравнению с уровнями белка СК1 α до введения изоиндолинонкарбоксамидного соединения.

[00119] Согласно определенным вариантам осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, субъект представляет собой животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно отличного от человека примата. Согласно конкретным вариантам осуществления, субъект представляет собой человека. Субъект может быть субъектом мужского или женского пола.

Фармацевтические композиции и пути введения

[00120] Изоиндолинонкарбоксамидные соединения могут быть введены субъекту перорально, местно или парентерально в виде общепринятой формы препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие лекарственные формы могут быть приготовлены посредством обычно используемых способов с применением общепринятых органических или неорганических добавок, таких как вспомогательное вещество (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее вещество (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, аравийская камедь, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), лубрикант (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), вкусоароматизатор (например, лимонная кислота, ментол, глицин или порошок апельсина), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарпбен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (например, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и восковая основа (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество изоиндолинонкарбоксамидных соединений в фармацевтической композиции может находиться на уровне, который будет обеспечивать оказывать желаемый эффект; например приблизительно от 0,005 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 10 мг/кг массы тела субъекта в стандартной единице дозирования как для перорального, так и для парентерального введения.

[00121] Доза изоиндолинонкарбоксамидного соединения, подлежащая введению субъекту, в значительной степени варьирует и может устанавливаться в соответствии с суждением практикующего врача. В общем случае, изоиндолинонкарбоксамидные

соединения могут вводиться от одного до четырех раз в сутки в дозе приблизительно от 0,001 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 10 мг/кг массы тела субъекта, но приведенная выше дозировка может быть соответствующим образом изменена в зависимости от возраста, массы тела и медицинского состояния субъекта и способа введения. Согласно одному варианту осуществления, доза составляет приблизительно от 0,001 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 5 мг/кг массы тела субъекта, приблизительно от 0,01 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 5 мг/кг массы тела субъекта, приблизительно от 0,05 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 1 мг/кг массы тела субъекта, приблизительно от 0,1 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 0,75 мг/кг массы тела субъекта или приблизительно от 0,25 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 0,5 мг/кг массы тела субъекта. Согласно одному варианту осуществления, доза составляет приблизительно от 0,001 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 5 мг/кг массы тела субъекта. Согласно одному варианту осуществления, доза составляет приблизительно от 0,01 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 5 мг/кг массы тела субъекта. Согласно одному варианту осуществления, доза составляет приблизительно от 0,05 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 1 мг/кг массы тела субъекта. Согласно одному варианту осуществления, доза составляет приблизительно от 0,1 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 0,75 мг/кг массы тела субъекта. Согласно одному варианту осуществления, доза составляет приблизительно от 0,25 мг/кг массы тела субъекта приблизительно до 0,5 мг/кг массы тела субъекта. Согласно одному варианту осуществления, одну дозу назначают ежесуточно. В каждом отдельно взятом случае, вводимое количество изоиндолинонкарбоксамидного соединения будет зависеть от таких факторов, как растворимость активного компонента, используемая лекарственная форма и путь введения.

[00122] Согласно другому варианту осуществления, в настоящем документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения, включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,01 мг/сутки приблизительно до 750 мг/сутки, приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 375 мг/сутки, приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 150 мг/сутки, приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 75 мг/сутки, приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 50 мг/сутки, приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 25 мг/сутки, или приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 10 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,01 мг/сутки приблизительно

до 750 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 375 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 150 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 75 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 50 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 25 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту приблизительно от 0,1 мг/сутки приблизительно до 10 мг/сутки изоиндолинонкарбоксамидного соединения.

[00123] Согласно другому варианту осуществления, в настоящем документе предусмотрены однократные дозированные лекарственные формы, которые содержат приблизительно от 0,1 мг до 500 мг, приблизительно от 1 мг до 250 мг, приблизительно от 1 мг приблизительно до 100 мг, приблизительно от 1 мг приблизительно до 50 мг, приблизительно от 1 мг приблизительно до 25 мг, или приблизительно от 1 мг приблизительно до 10 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат приблизительно от 0,1 мг до 500 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат приблизительно от 1 мг до 250 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат приблизительно от 1 мг приблизительно до 100 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат приблизительно от 1 мг приблизительно до 50 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному

однократные дозированные лекарственные формы содержат 125 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 140 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 175 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 200 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 250 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 280 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 350 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 500 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 560 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 700 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 750 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 1000 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения. Согласно одному варианту осуществления, однократные дозированные лекарственные формы содержат 1400 мг изоиндолинонкарбоксамидного соединения.

[00126] Изоиндолинонкарбоксамидное соединение может быть введено один, два, три, четыре или более раз в сутки. Согласно конкретному варианту осуществления, дозы в 100 мг или менее вводят в виде однократной суточной дозы, и дозы более 100 мг вводят дважды в сутки в количестве, равном половине суммарной суточной дозы.

[00127] Изоиндолинонкарбоксамидное соединение может быть введено перорально по соображениям удобства. Согласно одному варианту осуществления, при пероральном введении изоиндолинонкарбоксамидное соединение вводят с пищей и водой. Согласно другому варианту осуществления, изоиндолинонкарбоксамидное соединение

диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в виде раствора или суспензии.

[00128] Изоиндолинонкарбоксамидное соединение также может быть введено внутривожно, внутримышечно, интраперитонеально, чрескожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, трансмукозально, посредством ингаляции или местно в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения оставлен на усмотрение лечащего врача, и может отчасти зависеть от локализации медицинского состояния.

[00129] Согласно одному варианту осуществления, в настоящем документе предусмотрены капсулы, содержащие изоиндолинонкарбоксамидное соединение без дополнительного носителя, вспомогательного вещества или среды-носителя.

[00130] Согласно другому варианту осуществления, в настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие эффективное количество изоиндолинонкарбоксамидного соединения и фармацевтически приемлемый носитель или среду-носителя, где фармацевтически приемлемый носитель или среда-носитель может включать в себя вспомогательное вещество, разбавитель или их смесь. Согласно одному варианту осуществления, композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

[00131] Композиции могут находиться в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиторий и суспензий и т. п. Композиции могут быть составлены так, чтобы содержать суточную дозу, или подходящую часть суточной дозы в стандартной единице дозирования, которая может представлять собой отдельную таблетку или капсулу, или подходящий объем жидкости. Согласно одному варианту осуществления, растворы приготавливают из водорастворимых солей, таких как гидрохлорид. В общем, все композиции приготавливают в соответствии с известными способами в фармацевтической химии. Капсулы могут быть приготовлены посредством смешивания изоиндолинонкарбоксамидного соединения с подходящим носителем или разбавителем и помещения подходящего количества смеси в капсулы. Обычные носители и разбавители включают в себя без ограничения инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные съедобные порошки.

[00132] Таблетки могут быть приготовлены путем прямого прессования, посредством влажного гранулирования или посредством сухого гранулирования. Такие составы обычно включают в себя разбавители, связующие вещества, лубриканты и разрыхлители, а также соединение согласно настоящему изобретению. Типичные разбавители включают в себя,

например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и порошкообразный сахар. Также применимы порошкообразные производные целлюлозы. Типичные для таблеток связующие вещества представляют собой такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т. п. Также подходят натуральные и синтетические камеди, включая акацию, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и т. п. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих веществ.

[00133] При приготовлении таблеток может быть необходим лубрикант для предотвращения налипания красителя на таблетки и пуансоны. Лубрикант может быть выбран из таких скользящих твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенированные растительные масла. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые разбухают при увлажнении с разрушением таблетки и высвобождением соединения. Они включают в себя крахмалы, глины, целлюлозы, альгины и камеди. Более конкретно, например, может быть использован кукурузный и картофельный крахмал, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошкообразная натуральная губка, катион-обменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовая пульпа и карбоксиметилцеллюлоза, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть снабжены сахарным покрытием в качестве вкусоароматизатора и герметика или защитными веществами, формирующими пленку, для модификации свойств растворимости таблетки. Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, посредством использования в их составе таких веществ, как маннит.

[00134] Если желательно введение изоиндолинонкарбоксамидного соединения в виде суппозитория, то могут быть использованы типичные основы. Масло какао представляет собой традиционную основу для суппозитория, которая может быть модифицирована посредством добавления восков, чтобы немного повысить точку его плавления. Широко используются водорастворимые основы для суппозиториев, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

[00135] Эффект изоиндолинонкарбоксамидного соединения может быть отсрочен или пролонгирован посредством подходящего составления композиции. Например, медленно растворимый пеллет изоиндолинонкарбоксамидного соединения может быть приготовлен и включен в состав таблетки или капсулы, или в виде имплантируемого устройства замедленного высвобождения. Методика также включает в себя приготовление пеллетов с несколькими различными скоростями растворения и помещением в капсулы

смеси таких пеллетов. Таблетки или капсулы могут снабжены пленочным покрытием, которое препятствует растворению в течение определенного периода времени. Даже парентеральные препараты могут быть приготовлены длительно действующими путем растворения или суспендирования изоиндолинонкарбоксамидного соединения в масляной или эмульгированной несущей среде, которая позволяет ему медленно диспергировать в сыворотку.

Примеры

[00136] Последующие примеры представлены в качестве иллюстрации, но не ограничения. Соединения поименованы с использованием автоматического средства генерации имен, представленного в ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), которое генерирует систематические названия для химических структур с помощью правил стереохимии Кана-Ингольда-Прелога. Специалист в данной области техники сможет модифицировать методики, представленные ниже в иллюстративных примерах, для получения целевых продуктов.

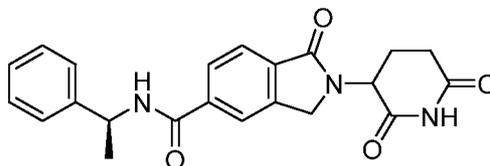
[00137] Использованные сокращения:

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
nBuLi	<i>n</i> -бутиллитий
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ESI	ионизация электрораспылением
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
FBS	фетальная бычья сыворотка
HATU	гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония
HOBT	гидроксibenзотриазол

HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
IMDM	среда Дульбекко в модификации Искова
LCMS	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
MeOH	метанол
MEM	минимальная питательная среда
2-MePyBH ₃	комплекс 2-метилпиридина и борана
MS	масс-спектрометрия
NMM	N-метилморфолин
NMP	N-метилпирролидон
NMR	ядерный магнитный резонанс
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
TEA	триэтиламин
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

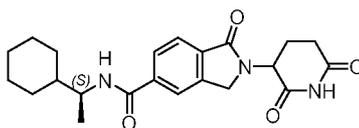
Синтез соединения

Пример 1: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид



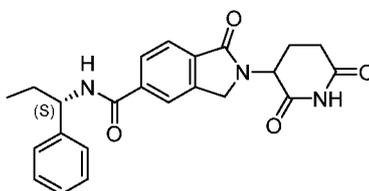
[00138] А. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (S)-1-фенилэтанамин (1,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и DMF (0,17 М) перемешивали в течение 5 мин. Добавляли HATU (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 78,0%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 9,00 (д, J=7,88 Гц, 1H), 8,10 (д, J=0,63 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=1,26, 7,88 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,40 - 7,44 (м, 2H), 7,31 - 7,37 (м, 2H), 7,22 - 7,26 (м, 1H), 5,11 - 5,24 (м, 2H), 4,49 - 4,56 (м, 1H), 4,37 - 4,44 (м, 1H), 2,93 (ддд, J=5,36, 13,64, 17,58 Гц, 1H), 2,58 - 2,66 (м, 1H), 2,38 - 2,48 (м, 1H), 2,04 (дтд, J=2,05, 5,32, 12,53 Гц, 1H), 1,51 (д, J=7,25 Гц, 3H). LCMS (ESI) m/z 392,3 [M+H]⁺.

Пример 2: N-((S)-1-Циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид.



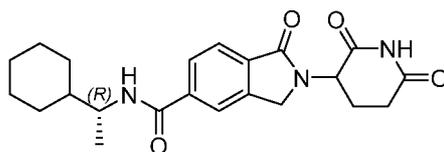
[00139] А. N-((S)-1-Циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (S)-1-циклогексилэтан-1-амин (1,25 экв.), DIPEA (3,0 экв.), HOBT (1,5 экв.), EDCI (1,5 экв.) и DMF (1,0 M) объединяли, и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((S)-1-циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 71,7%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=2,8, 17,6 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=2,8, 17,6 Гц, 1H), 4,92-3,82 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,65 - 2,57 (м, 1H), 2,45 - 2,36 (м, 1H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,82 - 1,67 (м, 4H), 1,65 - 1,57 (м, 1H), 1,44 - 1,39 (м, 1H), 1,18 - 1,11 (м, 6H), 0,97 - 0,94 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z 398,1 [M+H] $^+$.

Пример 3: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид.



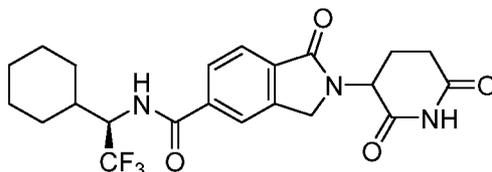
[00140] А. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (S)-1-фенилпропан-1-амин (1,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.), HOBT (1,5 экв.), EDCI (1,5 экв.) и DMF (0,27 M) объединяли, и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 59,5%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 8,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,32 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,13 (дд, J=5,2, 8,0 Гц, 1H), 4,95 - 4,89 (м, 1H), 4,51 (д, J=17,6 Гц, 1H), 4,39 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,96 - 2,86 (м, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 1H), 2,43 - 2,39 (м, 1H), 2,03 - 2,01 (м, 1H), 1,88 - 1,79 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,2 Гц, 3H). LCMS (ESI) m/z 406,2 [M+H] $^+$.

Пример 4: N-((R)-1-Циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид.



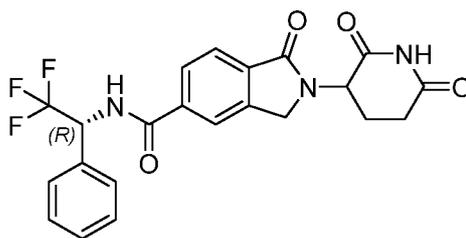
[00141] А. 2 N-((R)-1-Циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (R)-1-циклогексилэтан-1-амин, DIPEA (3,0 экв.), HOBT (1,2 экв.), EDCI (1,2 экв.) и DMF (0,3 M) объединяли, и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 50,2%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=6,0, 12,8 Гц, 1H), 4,57 - 4,45 (м, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 1H), 3,92 - 3,79 (м, 1H), 2,97 - 2,87 (м, 1H), 2,61 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,47 - 2,36 (м, 1H), 2,10 - 1,97 (м, 1H), 1,81 - 1,65 (м, 4H), 1,65 - 1,54 (м, 1H), 1,48 - 1,37 (м, 1H), 1,25 - 1,06 (м, 6H), 1,01 - 0,91 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z 398,1 [M+H] $^+$.

Пример 5: N-((R)-1-Циклогексил-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид.

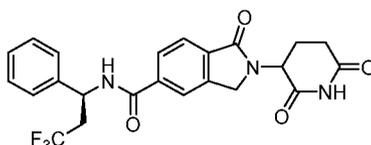


[00142] А. N-((R)-1-Циклогексил-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (R)-1-циклогексил-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид (1,0 экв.), DIPEA (4,0 экв.) и DMF (0,17 M) перемешивали в течение 5 мин. Добавляли NATU (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 59,7%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99-11,04 (м, 1H), 8,91-8,98 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,97-8,02 (м, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 5,11-5,18 (м, 1H), 4,57-4,70 (м, 1H), 4,38-4,57 (м, 2H), 2,87-2,98 (м, 1H), 2,57-2,65 (м, 1H), 2,36-2,46 (м, 1H), 1,99-2,08 (м, 1H), 1,59-1,95 (м, 6H), 1,07-1,33 (м, 5H). LCMS (ESI) m/z 452,2 [M+H] $^+$.

Пример 6: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид.

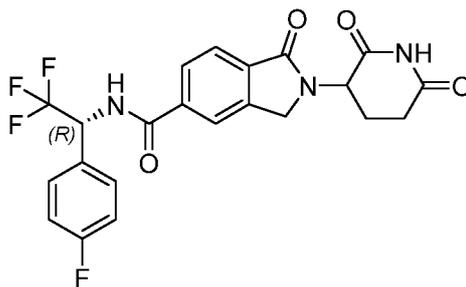


[00143] А. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин (1,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и DMF (0,17 М) перемешивали в течение 5 мин. Добавляли НАТУ (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 60,5%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 - 11,04 (м, 1H), 9,66 - 9,77 (м, 1H), 8,10 - 8,14 (м, 1H), 7,99 - 8,05 (м, 1H), 7,82 - 7,88 (м, 1H), 7,68 - 7,74 (м, 2H), 7,39 - 7,50 (м, 3H), 6,02 - 6,15 (м, 1H), 5,11 - 5,19 (м, 1H), 4,36 - 4,58 (м, 2H), 2,85 - 2,98 (м, 1H), 2,57 - 2,65 (м, 1H), 2,36 - 2,47 (м, 1H), 1,99 - 2,08 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Пример 7: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид.



[00144] А. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (S)-3,3,3-трифтор-1-фенилпропан-1-амин (1,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и DMF (0,17 М) перемешивали в течение 5 мин. Добавляли НАТУ (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 44,7%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98-11,04 (м, 1H), 9,20-9,27 (м, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 7,95-8,00 (м, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,34-7,41 (м, 2H), 7,26-7,32 (м, 1H), 5,43-5,51 (м, 1H), 5,10-5,18 (м, 1H), 4,50-4,57 (м, 1H), 4,37-4,44 (м, 1H), 2,79-3,08 (м, 3H), 2,57-2,65 (м, 1H), 2,35-2,47 (м, 1H), 1,98-2,07 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид.



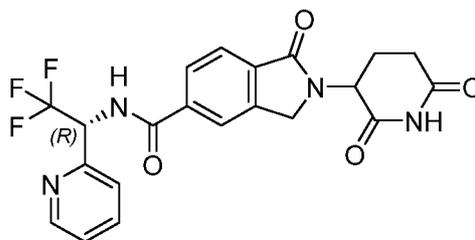
[00145] А. (S,E)-N-(4-Фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Смесь 4-фторбензальдегида (1,0 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в тетраэтанолате титана (2,0 экв.) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли EtOAc, и добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия. Смесь фильтровали через Celite и промывали EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S,E)-N-(4-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (количественный выход). LCMS (ESI) m/z: 228,1 [M+H]⁺.

[00146] В. (S)-2-Метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-(4-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,3 M) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,2 экв.). Затем, смесь перемешивали в течение 0,5 ч, и по каплям добавляли к раствору (трифторметил)триметилсилан (2,0 экв.). Смесь перемешивали при -60°C в течение 2,5 ч, а затем перемешивали при -20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир - 10:1 петролейный эфир:EtOAc) с получением (S)-2-метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропан-2-сульфинамида (выход 79,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 - 7,41 (м, 2H), 7,13 - 7,08 (м, 2H), 4,87 - 4,80 (м, 1H), 3,61 (д, J=6,0 Гц, 1H), 1,26 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z: 298,1 [M+H]⁺.

[00147] С. (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-2-метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,24 M) при 0°C добавляли 4M раствор соляной кислоты в EtOAc (19,5 экв.). Раствор перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Раствор концентрировали с получением (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорид (выход 97,9%). LCMS (ESI) m/z: 194,0 [M+H]⁺.

[00148] D. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид. К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,73 M) добавляли HATU (1,2 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорид (1,0 экв.). Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-N-[(R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]изоиндолин-5-карбоксамид (выход 59,1%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 9,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 - 8,01 (м, 1H), 7,87 - 7,85 (м, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 2H), 7,32 - 7,28 (м, 2H), 6,19 - 6,12 (м, 1H), 5,18 - 5,13 (м, 1H), 4,57 - 4,40 (м, 2H), 2,97 - 2,92 (м, 1H), 2,64 - 2,55 (м, 1H), 2,44 - 2,41 (м, 1H), 2,05 - 2,03 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z: 464,2 [M+H]⁺.

Пример 9: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид.



[00149] A. (S,E)-2-Метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамид. К раствору пиколинальдегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,6 M) добавляли Cs₂CO₃ (2,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S,E)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (количественный выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 1H), 1,27 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 211,0 [M+H]⁺.

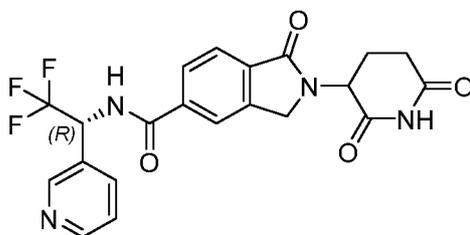
[00150] B. (S)-2-Метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,19 M) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. (трифторметил)триметилсилан (2,0 экв.) По каплям добавляли, и перемешивали смесь при -60°C в течение 5 ч. Затем, смесь нагревали до -10°C и перемешивали в течение 12 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной TLC (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением

неочищенного продукта а затем дополнительно очищали методом препаративной HPLC (28-58% ацетонитрил в воде + 0,05% аммония гидроксид, в течение 10 мин). Содержащие продукт фракции экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали в условиях вакуума с получением (S)-2-метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамида (выход 49,5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,96 - 7,89 (м, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 1H), 6,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,53 - 5,43 (м, 1H), 1,18 (с, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 281,1 [M+H]⁺.

[00151] С. (R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-2-метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,33 M) при 0°C добавляли 4M раствор соляной кислоты в EtOAc (8,4 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (выход 98,8%). LCMS (ESI) *m/z*: 176,0 [M+H]⁺.

[00152] D. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (1,2 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,33 M) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 43,4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 9,65 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,65 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,97 - 7,91 (м, 1H), 7,88 - 7,79 (м, 2H), 7,52 - 7,45 (м, 1H), 6,24 - 6,12 (м, 1H), 5,15 (дд, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,49 (м, 1H), 4,46 - 4,37 (м, 1H), 2,98 - 2,86 (м, 1H), 2,65 - 2,58 (м, 1H), 2,46 - 2,35 (м, 1H), 2,07 - 1,99 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 447,0 [M+H]⁺.

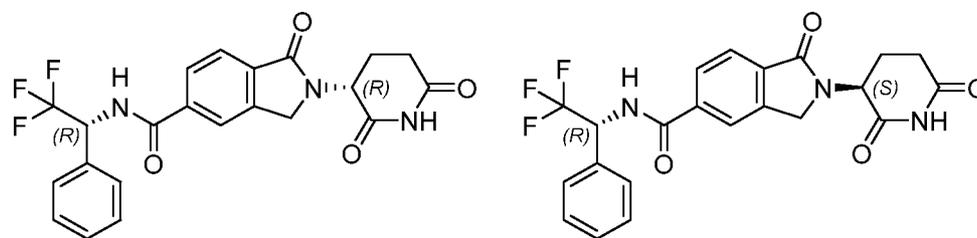
Пример 10: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид



[00153] А. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-3-ил)этан-1-амин гидрохлорид (1,2 экв.), DIPEA (5,0 экв.) и DMF (0,19 M) перемешивали в течение 5 мин.

Добавляли НАТУ (1,2 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 29,0%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 9,85 (дд, J=2,0 Гц, 9,6 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,79 (дд, J=1,2 Гц, 4,8 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,2 Гц, 8,0 Гц, 1H), 6,43-6,34 (м, 1H), 5,15 (дд, J=4,8 Гц, 13,2 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=4,0 Гц, 17,6 Гц, 1H), 4,42 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,06-2,01 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 447,1 [M+H]⁺.

Пример 11 и 12: 2-((R)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид и 2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид



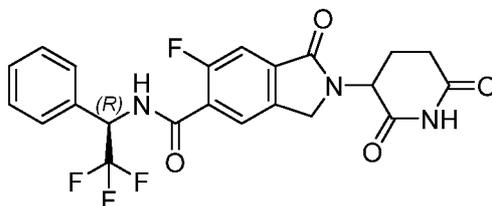
[00154] А. 2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид и 2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид (получение описано в настоящем документе) разделяли методом препаративной хиральной SFC хроматографии с получением отдельных диастереоизомеров, чью абсолютную стереохимию подтверждали с использованием колебательного кругового дихроизма.

[00155] 2-((R)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид получали с выходом 42,0% после разделения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 9,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 - 7,71 (м, 2H), 7,46 - 7,43 (м, 3H), 6,11 - 6,07 (м, 1H), 5,18 - 5,13 (м, 1H), 4,57 - 4,40 (м, 2H), 2,96 - 2,90 (м, 1H), 2,64 - 2,59 (м, 1H), 2,49 - 2,42 (м, 1H), 2,05 - 2,03 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 446,3 [M+H]⁺.

[00156] 2-((S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид получали с выходом 29,0% после разделения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 9,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,71 (м, 2H), 7,47 - 7,43 (м, 3H), 6,11 - 6,07 (м, 1H),

5,18 - 5,14 (м, 1H), 4,56 - 4,40 (м, 2H), 2,97 - 2,93 (м, 1H), 2,64 - 2,51 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,08 - 2,04 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 446,1 $[M+H]^+$.

Пример 13: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид.



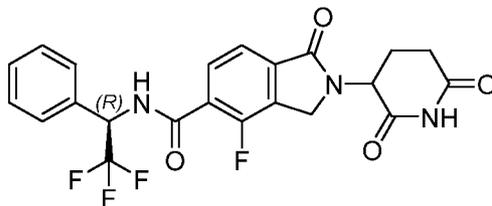
[00157] А. 3-(5-Бром-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион. К раствору метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоата (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,13 М) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (1,0 экв.) и DIPEA (2,5 экв.). Раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Раствор концентрировали, растирали с EtOAc, фильтровали и промывали EtOAc с получением 3-(5-бром-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (количественный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,05 (с, 1H), 8,70 - 8,68 (м, 1H), 7,81 (дд, $J=0,8, 8,0$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 1,30 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 340,9 $[M+H]^+$.

[00158] В. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоновая кислота. К раствору 3-(5-бром-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,0 экв.) в DMF (0,15 М) добавляли ацетат палладия (0,5 экв.), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (0,5 экв.), DIPEA (1,0 экв.) и воду (10,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере монооксида углерода (50 фунт./кв. дюйм) в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (выход 6,3%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,01 (с, 1H), 8,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,16 - 5,11 (м, 1H), 4,52 - 4,36 (м, 1H), 2,95 - 2,85 (м, 1H), 2,68 - 2,55 (м, 1H), 2,45 - 2,30 (м, 1H), 2,10 - 1,98 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 307,1 $[M+H]^+$.

[00159] С. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин (1,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и DMF (0,16 М) объединяли и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли NATU (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 61,8%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ

10,93 - 11,07 (м, 1H), 9,83 - 9,93 (м, 1H), 7,74 - 7,81 (м, 1H), 7,59 - 7,71 (м, 3H), 7,35 - 7,52 (м, 3H), 5,97 - 6,10 (м, 1H), 5,09 - 5,20 (м, 1H), 4,44 - 4,52 (м, 1H), 4,31 - 4,40 (м, 1H), 2,86 - 2,98 (м, 1H), 2,56 - 2,65 (м, 1H), 2,34 - 2,46 (м, 1H), 1,98 - 2,08 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 464,0 $[M+H]^+$.

Пример 14: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид



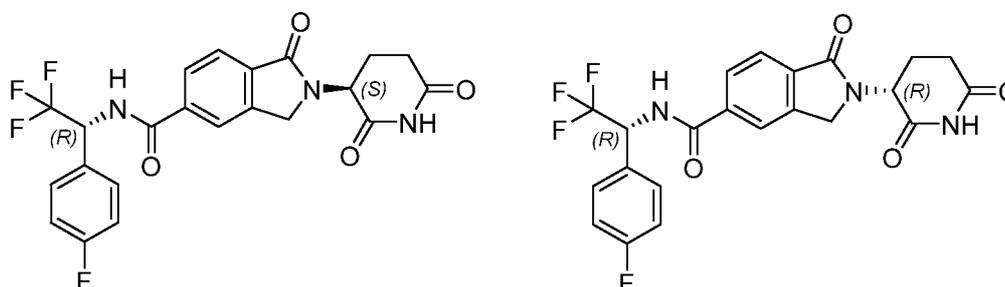
[00160] А. 3-((3,6-дибром-2-фторбензил)амино)пиперидин-2,6-дион. К раствору 3,6-дибром-2-фторбензальдегида (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,21 М) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (1,5 экв.) и ацетат натрия (1,5 экв.). Добавляли комплекс 2-Метилпиридина и борана (2,0 экв.), и перемешивали раствор при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Раствор концентрировали, растворяли в EtOAc, промывали водой, и концентрировали органический слой. Остаток очищали стандартными способами с получением 3-((3,6-дибром-2-фторбензил)амино)пиперидин-2,6-диона (выход 71,5%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,03 - 7,89 (м, 1H), 7,42 - 7,38 (м, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 4,17 - 4,10 (м, 2H), 3,36 - 3,32 (м, 1H), 2,98 - 2,83 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,41 - 2,40 (м, 1H), 2,07 - 1,96 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 394,8 $[M+H]^+$.

[00161] В. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоновая кислота. К раствору 3-((3,6-дибром-2-фторбензил)амино)пиперидин-2,6-диона (1,0 экв.) в DMF (0,19 М) добавляли 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (0,1 экв.), ацетат палладия (0,1 экв.), DIPEA (5,0 экв.) и воду (3,0 экв.). Раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере монооксида углерода (50 фунт./кв. дюйм). Раствор фильтровали, промывали DMF и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (выход 60,8%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,04 (с, 1H), 8,04 - 8,00 (м, 1H), 7,68 - 7,66 (м, 1H), 5,17 - 5,13 (м, 1H), 4,65 - 4,44 (м, 1H), 2,95 - 2,92 (м, 1H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 2,48 - 2,44 (м, 1H), 2,05 - 2,03 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 329,1 $[M+H]^+$.

[00162] С. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин (1,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и DMF (0,16 М) объединяли и перемешивали в течение 5 мин.

Добавляли НАТУ (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 49,8%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,99 - 11,06 (м, 1H), 9,83 - 9,92 (м, 1H), 7,61 - 7,72 (м, 4H), 7,40 - 7,50 (м, 3H), 5,97 - 6,09 (м, 1H), 5,10 - 5,20 (м, 1H), 4,58 - 4,65 (м, 1H), 4,41 - 4,49 (м, 1H), 2,87 - 2,98 (м, 1H), 2,57 - 2,65 (м, 1H), 2,39 - 2,48 (м, 1H), 1,99 - 2,09 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 464,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15 и 16: 2-((S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид и 2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид



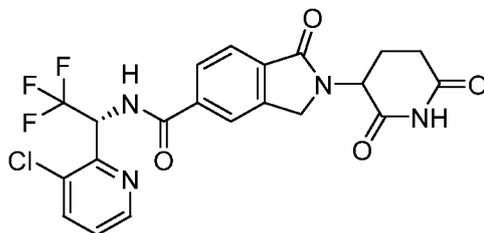
[00163] А. 2-((S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид и 2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид (получение описано в настоящем документе) разделяли методом хиральной препаративной SFC хроматографии с получением отдельных диастереоизомеров, чью абсолютную стереохимию подтверждали с использованием колебательного кругового дихроизма.

[00164] 2-((S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид получали с выходом 44,0% после разделения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 9,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (м, 3H), 7,32 - 7,28 (м, 2H), 6,16 - 6,11 (м, 1H), 5,15 (дд, $J=5,2, 13,2$ Гц, 1H), 4,55 - 4,39 (м, 2H), 2,97 - 2,87 (м, 1H), 2,64 - 2,58 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,07 - 2,02 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 464,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00165] 2-((R)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид получали с выходом 43,0% после разделения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 9,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (м, 3H), 7,32 - 7,28 (м, 2H), 6,16 - 6,11 (м, 1H), 5,15 (дд, $J=5,2, 13,2$

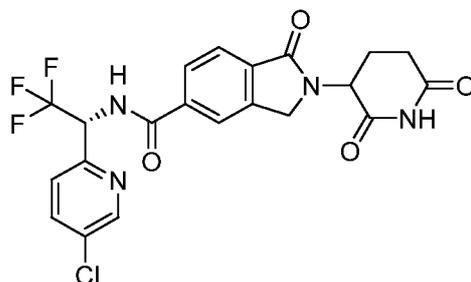
Гц, 1H), 4,56 - 4,39 (м, 2H), 2,96 - 2,88 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,07 - 2,03 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 464,4 $[M+H]^+$.

Пример 17: N-((R)-1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00166] А. N-((R)-1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (получение описано в настоящем документе, 1,1 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,28 М) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 52,2%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (с, 1H), 9,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,67 (дд, $J=0,8, 4,8$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 8,04 - 8,00 (м, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=4,4, 8,0$ Гц, 1H), 6,57 - 6,53 (м, 1H), 5,14 (дд, $J=4,8, 13,2$ Гц, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 2H), 2,93 - 2,87 (м, 1H), 2,63 - 2,58 (м, 1H), 2,44 - 2,37 (м, 1H), 2,07 - 1,96 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 481,0 $[M+H]^+$.

Пример 18: N-((R)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



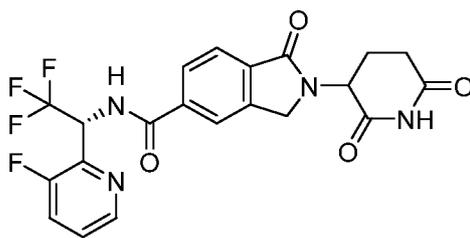
[00167] А. (S,E)-N-((5-Хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 5-хлорпиколиналидегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,35 М) добавляли Cs₂CO₃ (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S,E)-N-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (количественный выход). LCMS (ESI) m/z 245,0 $[M+H]^+$.

[00168] В. (S)-N-((R)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((5-хлорпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,33 М) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (2,0 экв.), и перемешивали смесь при -60°C в течение 2,5 ч. Затем, смесь нагревали до -20°C, и перемешивали ее в течение 2,5 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (40-58% ацетонитрил + 0,2% муравьиная кислота в воде, в течение 25 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением (S)-N-((R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 58,3%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,76 - 7,73 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,61 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,96 - 4,89 (м, 1H), 1,33 (с, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 315,1 [M+H]⁺.

[00169] С. (R)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,18 М) при 0°C добавляли 4 М раствор соляной кислоты в EtOAc (19,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растирали с петролейным эфиром (60 мл), фильтровали и сушили в условиях пониженного давления с получением (R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (количественный выход). LCMS (ESI) *m/z*: 211,0 [M+H]⁺.

[00170] D. N-((R)-1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (1,1 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,30 М) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамида (выход 33,5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 9,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 - 8,11 (м, 2H), 8,10 - 8,05 (м, 1H), 7,87 - 7,84 (м, 2H), 6,25 - 6,20 (м, 1H), 5,17 - 5,13 (м, 1H), 4,56 - 4,39 (м, 2H), 2,93 - 2,92 (м, 1H), 2,63 - 2,52 (м, 1H), 2,45 - 2,42 (м, 1H), 2,07 - 2,04 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 481,2 [M+H]⁺.

Пример 19: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид



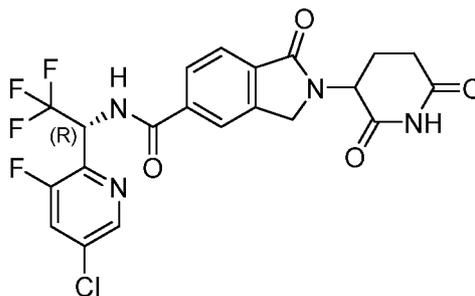
[00171] А. (S,E)-N-((3-Фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3-фторпиколинальдегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,2 экв.) в DCM (0,53 M) добавляли CuSO_4 (2,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S,E)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (количественный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,96 - 7,91 (м, 1H), 7,73 - 7,69 (м, 1H), 1,19 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 229,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00172] В. (S)-2-Метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((3-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,22 M) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (2,0 экв.), и перемешивали смесь при -60°C в течение 2,5 ч. Затем, смесь нагревали до -20°C , и перемешивали ее в течение 11,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (38-68% ацетонитрил + 0,05% аммония гидроксид в воде, в течение 10 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением (S)-2-метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамида (выход 18,4%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,55 (м, 1H), 7,94 - 7,89 (м, 1H), 7,66 - 7,61 (м, 1H), 6,07 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,16 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z : 299,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00173] С. (R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-2-метил-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,13 M) добавляли 4M раствор соляной кислоты в EtOAc (30,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (выход 97,0%). LCMS (ESI) m/z : 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00174] D. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,2 экв.) в DMF (0,13 M) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 31,4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 9,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,56 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (дд, J=4,0, 7,6 Гц, 1H), 7,92 - 7,87 (м, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,61 (м, 1H), 6,45 - 6,37 (м, 1H), 5,16 (дд, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 2H), 2,96 - 2,86 (м, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 1H), 2,44 - 2,38 (м, 1H), 2,04 - 2,00 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z: 465,2 [M+H]⁺.

Пример 20: N-((R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00175] A. (S,E)-N-((5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 5-хлор-3-фторпиридинальдегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,2 экв.) в DCM (0,5 M) добавляли CuSO₄ (1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S,E)-N-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 98,7%). LCMS (ESI) m/z 262,0 [M+H]⁺.

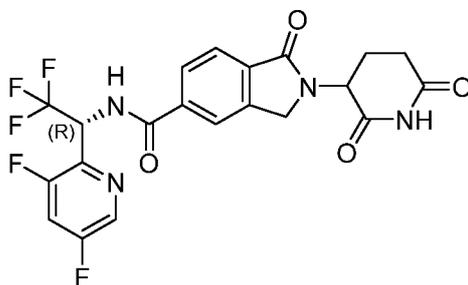
[00176] B. (S)-N-((R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,38 M) при -78°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (3,0 экв.), и перемешивали смесь при -10°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (48-78% ацетонитрил + 0,05% аммония гидроксид в воде, в течение 10 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением (S)-N-((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-

2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 22,1%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J=2,0, 9,6$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,61 - 5,58 (м, 1H), 1,13 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z : 333,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00177] С. (R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,28 М) добавляли 4М раствор соляной кислоты в EtOAc (14,3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина гидрохлорида (выход 98,6%). LCMS (ESI) m/z : 229,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00178] D. N-((R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина гидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,2 экв.) в DMF (0,11 М) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 63,1%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,02 (с, 1H), 9,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,29 (дд, $J=2,0, 9,6$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 - 8,01 (м, 1H), 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,41 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,15 (дд, $J=5,2, 13,2$ Гц, 1H), 4,55 - 4,50 (м, 1H), 4,42 - 4,38 (м, 1H), 2,95 - 2,92 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,06 - 2,01 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 499,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21: N-((R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00179] A. (S,E)-N-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3,5-дифторпиридинальдегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,2 экв.) в DCM (0,63 М) добавляли CuSO_4 (1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 23 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S,E)-N-((3,5-дифторпиридин-2-

ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (количественный выход). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,37 - 7,27 (м, 1H), 1,31 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 247,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

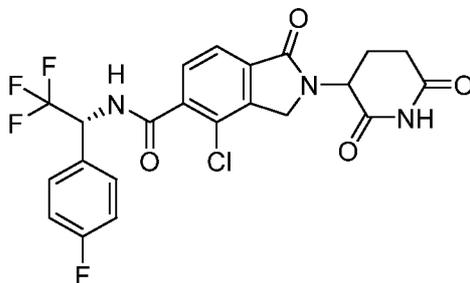
[00180] В. (S)-N-((R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,29 M) при -70°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (3,0 экв.), и перемешивали смесь при -70°C в течение 4 ч. Смесь нагревали до -10°C , перемешивали ее в течение 12 ч, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (9%-33% EtOAc в петролейном эфире). Остаток очищали методом препаративной HPLC (38-68% ацетонитрил + 0,225% муравьиная кислота в воде, в течение 10 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением (S)-N-((R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 6,8%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (м, 1H), 5,34 - 5,31 (м, 1H), 5,23 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,32 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z : 316,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00181] С. (R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,14 M) добавляли 4 M раствор соляной кислоты в EtOAc (30,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (количественный выход). LCMS (ESI) m/z : 212,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00182] D. N-((R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,35 M) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 64,9%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 9,79 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,16 - 8,11 (м, 2H), 8,05 - 8,01 (м, 1H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,40 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,14 (дд, $J=5,2, 13,6$ Гц, 1H), 4,55 - 4,38 (м, 2H), 2,92

- 2,89 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,37 (м, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 483,2 [M+H]⁺.

Пример 22: 4-Хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид



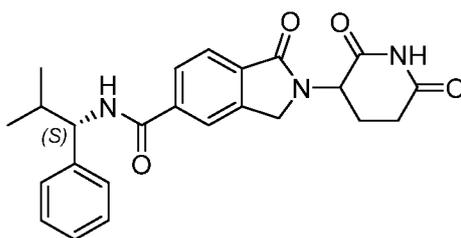
[00183] А. 3-((3,6-дибром-2-хлорбензил)амино)пиперидин-2,6-дион. К раствору 1,4-дибром-2-(бромметил)-3-хлорбензола (1,0 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (3,0 экв.) в ацетонитриле (0,28 М) добавляли DIPEA (5,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (9%-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-((3,6-дибром-2-хлорбензил)амино)пиперидин-2,6-диона (выход 69,5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 7,65 - 7,55 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 2H), 3,38 (дд, J=3,6, 11,2 Гц, 1H), 2,58 - 2,50 (м, 2H), 2,23 - 2,19 (м, 1H), 1,82 - 1,72 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 410,7 [M+H]⁺.

[00184] В. 4-Хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновая кислота. К раствору 3-((3,6-дибром-2-хлорбензил)амино)пиперидин-2,6-диона (1,0 экв.) в DMF (0,22 М) добавляли ацетат палладия (0,1 экв.), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (0,1 экв.), DIPEA (5,0 экв.) и воду (3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 60 ч в атмосфере монооксида углерода (50 фунт./кв. дюйм). Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом препаративной HPLC (1-30% ацетонитрил + 0,2% муравьиная кислота в воде, в течение 30 мин) с получением 4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (выход 35,7%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 - 7,77 (м, 1H), 5,15 (дд, J=4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,56 - 4,35 (м, 2H), 2,96 - 2,87 (м, 1H), 2,61 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,46 - 2,45 (м, 1H), 2,07 - 2,02 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 322,8 [M+H]⁺.

[00185] С. 4-Хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид. 4-Хлор-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этанамин гидрохлорид (1,0 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) объединяли в DMF (0,16 М). К этому раствору добавляли NATU (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре

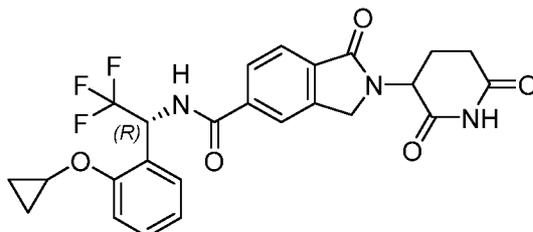
окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 53,6%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98-11,06 (м, 1H), 9,88-9,97 (м, 1H), 7,77-7,84 (м, 1H), 7,66-7,76 (м, 2H), 7,55-7,62 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 2H), 6,03-6,16 (м, 1H), 5,12-5,22 (м, 1H), 4,50-4,59 (м, 1H), 4,32-4,43 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 1H), 2,39-2,48 (м, 1H), 1,99-2,10 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 498,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-2-метил-1-фенилпропил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00186] А. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-2-метил-1-фенилпропил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (1,0 экв.), (S)-2-метил-1-фенилпропан-1-амин гидрохлорид (1,0 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) объединяли в DMF (0,17 М). К этому раствору добавляли HATU (1,1 экв.), и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-2-метил-1-фенилпропил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 52,8%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98-11,03 (м, 1H), 8,88-8,95 (м, 1H), 8,02-8,06 (м, 1H), 7,94-7,99 (м, 1H), 7,79-7,84 (м, 1H), 7,38-7,47 (м, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,18-7,26 (м, 1H), 5,09-5,17 (м, 1H), 4,65-4,72 (м, 1H), 4,48-4,55 (м, 1H), 4,35-4,43 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 2,57-2,65 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 1H), 2,09-2,20 (м, 1H), 1,97-2,06 (м, 1H), 0,99-1,05 (м, 3H), 0,69-0,76 (м, 3H). LCMS (ESI) m/z : 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 24: N-((R)-1-(2-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00187] А. 2-Циклопропоксибензальдегид. К раствору 2-гидроксибензальдегида (1,0 экв.) и бромциклопропана (10,0 экв.) в DMA (0,82 М) добавляли Cs_2CO_3 (2,0 экв.) и йодид калия (0,3 экв.). Смесь перемешивали при 150°C в течение 12 ч. Реакционную смесь

разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали стандартными способами с получением 2-циклопропоксибензальдегида (выход 25,1%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,41 (с, 1H), 7,83 - 7,81 (м, 1H), 7,58 - 7,56 (м, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 - 7,03 (м, 1H), 3,88 - 3,83 (м, 1H), 0,88 - 0,86 (м, 4H).

[00188] В. (S,E)-N-(2-Циклопропоксибензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 2-циклопропоксибензальдегида (1,0 экв.), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,28 M) добавляли тетраэтоксититан (2,0 экв.), и перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 ч. Затем, смесь перемешивали при 60°C в течение 11,5 ч. К смеси добавляли воду, смесь фильтровали, и промывали осадок на фильтре EtOAc. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали стандартными способами с получением (S,E)-N-(2-циклопропоксибензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 81,5%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,98 (с, 1H), 7,99 - 7,97 (м, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,36 - 7,33 (м, 1H), 7,05 - 7,01 (м, 1H), 3,82 - 3,77 (м, 1H), 1,26 (с, 9H), 0,87 - 0,82 (м, 4H). LCMS (ESI) m/z : 266,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

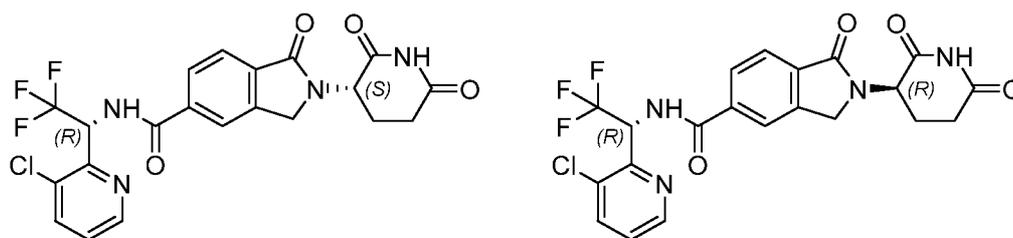
[00189] С. (S)-N-((R)-1-(2-Циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-(2-циклопропоксибензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (50 мл) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,5 экв.). Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин, и добавляли (трифторметил)триметилсилан (3,0 экв.). Смесь перемешивали при -60°C в течение 11,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали стандартными способами с получением (S)-N-((R)-1-(2-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 47,47%). LCMS (ESI) m/z : 336,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00190] D. (R)-1-(2-Циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(2-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,3 M) добавляли 4 M раствор соляной кислоты в EtOAc (13,4 экв.). Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. К остатку добавляли воду, а затем концентрировали смесь в условиях пониженного давления с

получением (R)-1-(2-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорида (выход 62,65%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,23 (с, 3H), 7,60 (м, 1H), 7,58 - 7,51 (м, 1H), 7,46 - 7,43 (м, 1H), 7,15 - 7,10 (м, 1H), 5,45 - 5,28 (м, 1H), 4,01 - 3,97 (м, 1H), 0,84 - 0,69 (м, 4H). LCMS (ESI) *m/z*: 232,0 [M+H]⁺.

[00191] Е. N-((R)-1-(2-Циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-1-(2-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,2 экв.) в DMF (0,11 М) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и НАТУ (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(2-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамида (выход 63,1%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 9,53 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,07 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 5,16 - 5,12 (м, 1H), 4,55 - 4,51 (м, 1H), 4,43 - 4,39 (м, 1H), 4,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,95 - 2,88 (м, 1H), 2,63 (с, 1H), 2,42 - 2,41 (м, 1H), 2,05 - 2,02 (м, 1H), 0,82 (д, J=3,1 Гц, 2H), 0,66 (с, 2H). LCMS (ESI) *m/z*: 502,2 [M+H]⁺.

Пример 25 и 26: N-((R)-1-(3-Хлорпиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид и N-((R)-1-(3-хлорпиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид

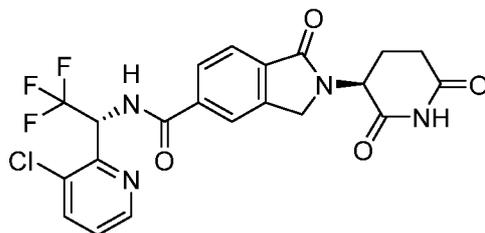


[00192] А. N-((R)-1-(3-Хлорпиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид и N-((R)-1-(3-хлорпиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. N-((R)-1-(3-Хлорпиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (получение описано в настоящем документе) разделяли методом хиральной препаративной SFC хроматографии с получением отдельных диастереоизомеров, чью абсолютную стереохимию подтверждали с использованием колебательного кругового дихроизма.

[00193] N-((R)-1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид получали с выходом 19,2% после разделения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,01 (с, 1H), 9,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,67 (дд, $J=1,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=1,2, 8,4$ Гц, 1H), 8,04 - 8,02 (м, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=4,4, 8,0$ Гц, 1H), 6,55 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,14 (дд, $J=5,2, 13,2$ Гц, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 2H), 2,96 - 2,87 (м, 1H), 2,63 - 2,58 (м, 1H), 2,44 - 2,40 (м, 1H), 2,07 - 2,00 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00194] N-((R)-1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид получали с выходом 14,9% после разделения. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,01 (с, 1H), 9,67 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,67 (дд, $J=1,2, 4,4$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=1,2, 8,0$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=4,4, 8,0$ Гц, 1H), 6,59 - 6,51 (м, 1H), 5,14 (дд, $J=5,2, 13,2$ Гц, 1H), 4,54 - 4,50 (м, 1H), 4,42 - 4,37 (м, 1H), 2,96 - 2,87 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,38 - 2,37 (м, 1H), 2,07 - 2,00 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27: Альтернативный синтез N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамида



[00195] А. (S,E)-N-((3-Хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3-хлорпиколинальдегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,6 М) добавляли CS_2CO_3 (1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S,E)-N-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (количественный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,05 (с, 1H), 8,70 - 8,68 (м, 1H), 7,81 (дд, $J=0,8, 8,0$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 1,30 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 245,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00196] В. (S)-N-((R)-1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,4 М) при -70°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (2,0 экв.), и перемешивали смесь при -70°C в течение 2 ч. Затем, смесь нагревали до -10°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили

добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (40-58% ацетонитрил + 0,2% муравьиная кислота в воде, в течение 25 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением (S)-N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 58,2%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=4,8, 8,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,58 - 5,54 (м, 1H), 1,13 (с, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 315,1 [M+H]⁺.

[00197] С. (R)-1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,2 М) при 0°C добавляли 4 М раствор соляной кислоты в EtOAc (12,6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растирали с петролейным эфиром, фильтровали и сушили в условиях пониженного давления с получением (R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (количественный выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,00 - 9,17 (м, 3H), 8,72 - 8,71 (м, 1H), 8,18 (дд, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=4,4, 8,0 Гц, 1H), 5,84 - 5,75 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 211,0 [M+H]⁺.

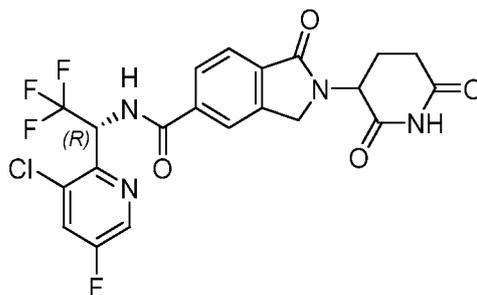
[00198] D. (S)-2-(1-Амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновая кислота. К раствору трет-бутил-5-амино-4-[(2S)-5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата (1,0 экв.) и дициклогексил(3-дициклогексилфосфоний-илпропил)фосфоноия дитетрафторбората (1,0 экв.) в DMF (0,5 М) добавляли воду (2,0 экв.), ацетат палладия (0,1 экв.) и K₂CO₃ (1,5 экв.). Суспензию дегазировали в условиях вакуума и несколько раз продували монооксидом углерода. Смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода (50 фунт./кв. дюйм) при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. К фильтрату добавляли воду, и промывали водный слой EtOAc. Затем водный слой подкисляли до pH 2 добавлением 12N водного раствора соляной кислоты и экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с метил-трет-бутиловым эфиром и фильтровали с получением (2S)-2-(4-трет-бутокси-1-карбамоил-4-оксобутил)-1-оксо-изоиндолин-5-карбоновой кислоты (выход 44,2%). LCMS (ESI) *m/z*: 385,1 [M+Na]⁺.

[00199] E. (S)-трет-бутил-5-амино-4-(5-(((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. К раствору (S)-2-

(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) и (R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина гидрохлориды (1,0 экв.) в DMF (0,28 М) добавляли HATU (1,2 экв.) и DIPEA (3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (40-70% ацетонитрил + 0,2% муравьиная кислота в воде, в течение 13 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением (S)-трет-бутил-5-амино-4-(5-(((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (выход 52,0%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,67 (дд, J=1,2, 4,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,10 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,55 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,59 - 6,51 (м, 1H), 4,75 (дд, J=3,6, 10,0 Гц, 1H), 4,67 - 4,63 (м, 1H), 4,54 - 4,49 (м, 1H), 2,19 - 2,15 (м, 3H), 2,07 - 1,95 (м, 1H), 1,32 (с, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 555,2 [M+H]⁺.

[00200] F. N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. Смесь (S)-трет-бутил-5-амино-4-(5-(((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (1,0 экв.), бензолсульфоновой кислоты (2,5 экв.) в ацетонитриле (0,18 М) трижды дегазировали и продували азотом, а затем смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали, а затем разбавляли DCM. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамида (выход 58,6%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (с, 1H), 9,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,67 (дд, J=1,2, 4,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (дд, J=1,2, 8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=4,4, 8,0 Гц, 1H), 6,55 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 2H), 2,96 - 2,87 (м, 1H), 2,63 (с, 1H), 2,41 - 2,38 (м, 1H), 2,07 - 1,99 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 481,1 [M+H]⁺.

Пример 28: N-((R)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00201] А. (S,E)-N-((3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3-хлор-5-фторпиколинальдегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,5 экв.) в DCM (0,34 M) добавляли CuSO_4 (2,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-8% EtOAc в петролейном эфире) с получением (S,E)-N-((3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 90,0%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,02 (с, 1H), 8,61 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=2,4$ Гц, 7,6 Гц, 1H), 1,33 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 262,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

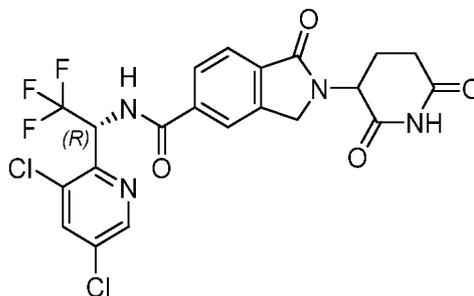
[00202] В. (S)-N-((R)-1-(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,0 экв.) в THF (0,26 M) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,2 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (1,6 экв.), и перемешивали смесь при -60°C в течение 3 ч. Смесь нагревали до -10°C , перемешивали в течение 12 ч, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток очищали стандартными способами с получением (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 20,0%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=2,4$ Гц, 7,6 Гц, 1H), 5,36 - 5,29 (м, 1H), 5,13 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,22 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z : 332,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00203] С. (R)-1-(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,09 M) добавляли 4 M раствор соляной кислоты в EtOAc (7,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (выход 96,6%). ^1H -ЯМР

(400 МГц, CD₃OD) δ 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=2,4 Гц, 8,0 Гц, 1H), 5,93 (кв, J=6,4 Гц, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 228,9 [M+H]⁺.

[00204] D. N-((R)-1-(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,13 М) добавляли DIPEA (5,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 45,1%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 9,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=2,4 Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 - 6,49 (м, 1H), 5,14 (дд, J=5,2 Гц, 13,2 Гц, 1H), 4,52 (д, J=17,6 Гц, 1H), 4,40 (д, J=17,6 Гц, 1H), 2,96 - 2,87 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,04 - 2,03 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 499,0 [M+H]⁺.

Пример 29: N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00205] A. (S,E)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3,5-дихлорпиколиналидегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,5 экв.) в DCM (0,61 М) добавляли CuSO₄ (2,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-8% EtOAc в петролейном эфире) с получением (S,E)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 47,3%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,01 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 1,33 (с, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 278,9 [M+H]⁺.

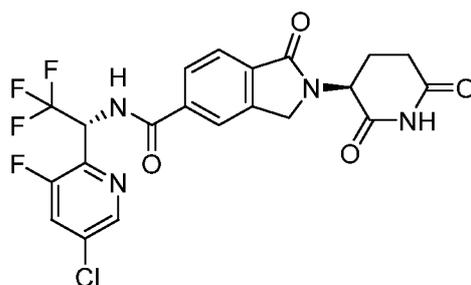
[00206] B. (S)-N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,24 М) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,2 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5

ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (1,5 экв.), и перемешивали смесь при -60°C в течение 3 ч. Смесь нагревали до -10°C , и перемешивали ее в течение 12 ч, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток очищали стандартными способами с получением (S)-N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 29,9%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,44 - 5,37 (м, 1H), 5,23 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,32 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z : 349,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00207] С. (R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,3 M) добавляли 4 M раствор соляной кислоты в EtOAc (40,0 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (количественный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,17 (с, 2H), 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,82 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H). LCMS (ESI) m/z : 244,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00208] D. N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,42 M) добавляли DIPEA (4,7 экв.) и HATU (1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 54,3%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (с, 1H), 9,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (дд, $J=4,0$ Гц, 7,2 Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,55-6,47 (м, 1H), 5,15 (дд, $J=5,2$ Гц, 13,2 Гц, 1H), 4,52 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,97 - 2,87 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,04 - 2,01 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 515,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

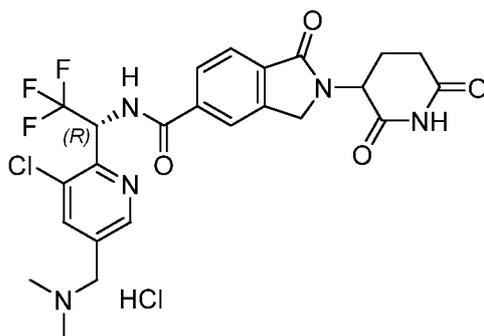
Пример 30: N-((R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00209] А. трет-Бутил-(S)-5-амино-4-(5-(((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. К раствору (S)-2-(1-амино-5-(трет-бутоксид)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (получение описано в настоящем документе, 1,0 экв.) и (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (получение описано в настоящем документе, 1,0 экв.) в DMF (0,26 М) добавляли HATU (1,2 экв.) и DIPEA (3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (45-75% ацетонитрил + 0,2% муравьиная кислота в воде, в течение 15 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (выход 59,5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=1,6, 9,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,42 - 6,38 (м, 1H), 4,77 - 4,50 (м, 1H), 4,67 - 4,63 (м, 3H), 2,17 - 2,15 (м, 3H), 2,02 - 2,01 (м, 1H), 1,32 (с, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 573,2 [M+H]⁺.

[00210] В. N-((R)-1-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. Смесь трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (1,0 экв.) и бензолсульфоновой кислоты (2,5 экв.) в ацетонитриле (0,18 М) перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали, разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 72,7%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (с, 1H), 9,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,31 - 8,30 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 - 6,39 (м, 1H), 5,18 - 5,11 (м, 1H), 4,55 - 4,39 (м, 2H), 2,97 - 2,90 (м, 1H), 2,63 - 2,58 (м, 1H), 2,45 - 2,33 (м, 1H), 2,05 - 2,04 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 499,2 [M+H]⁺.

Пример 31: N-((R)-1-(3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид гидрохлорид



[00211] А. 3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиколинонитрил. К раствору 3-хлор-5-(хлорметил)пиколинонитрила (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,4 М) добавляли диметиламина гидрохлорид (2,0 экв.) и K_2CO_3 (3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при $55^\circ C$ в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиколинонитрила (выход 84,0%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,29 (с, 6H). LCMS (ESI) m/z : 195,9 $[M+H]^+$.

[00212] В. 3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиколиновой кислоты гидрохлорид. К раствору 3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиколинонитрила (1,0 экв.) в EtOH (0,8 М) добавляли водный раствор гидроксида натрия (5,0 экв.) в воде (0,8 М). Полученную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 12 ч. Значение pH реакционной смеси корректировали до pH 1 добавлением водного раствора соляной кислоты. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток суспендировали в метаноле, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиколиновой кислоты гидрохлорида (количественный выход) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 215,0 $[M+H]^+$.

[00213] С. 3-Хлор-5-((диметиламино)метил)-N-метокси-N-метилпиколинамид. К смеси 3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиколиновой кислоты гидрохлорида (1,0 экв.) в DCM (0,22 М) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,6 экв.), 4-метилморфолин (10,0 экв.), HOBT (1,0 экв.) и EDCI (1,7 экв.). Полученную смесь перемешивали при $15^\circ C$ в течение 12 ч. Смесь разбавляли DCM, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали стандартными способами с получением 3-хлор-5-((диметиламино)метил)-N-метокси-N-метилпиколинамида (выход 47,2%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,19 (с, 6H). LCMS (ESI) m/z : 258,0 $[M+H]^+$.

[00214] D. 3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиколинальдегид. К раствору 3-хлор-5-((диметиламино)метил)-N-метокси-N-метилпиколинамида (1,0 экв.) в THF (0,29 М) в атмосфере азота при -70°C добавляли 2,4 М раствор алюмогидрида лития в THF (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при -70°C в течение 4 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония при -70°C . Смесь разбавляли DCM и перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиколинальдегида (выход 47,2%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,33 (с, 1H), 8,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 2,30 (с, 6H). LCMS (ESI) m/z : 198,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00215] E. (S,E)-N-((3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиколинальдегида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,36 М) добавляли Cs_2CO_3 (2,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали стандартными способами с получением (S,E)-N-((3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,98 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,24 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 302,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

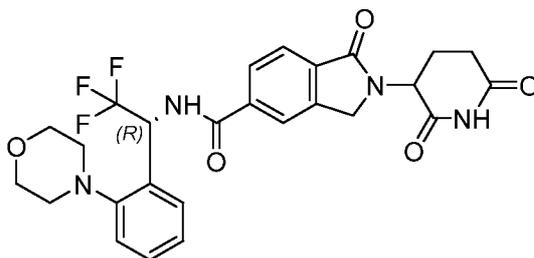
[00216] F. (S)-N-((R)-1-(3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-N-((3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,28 М) при -60°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 10 мин. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (2,0 экв.), и перемешивали смесь при -60°C в течение 2 ч. Смесь нагревали до -20°C , и перемешивали ее в течение 12 ч, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали стандартными способами с получением (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 43,2%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 5,38-5,31 (м, 1H), 5,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,23 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z : 372,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00217] G. (R)-1-(3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин дигидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-

((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в EtOAc (0,14 М) добавляли 4 М раствор соляной кислоты в EtOAc (16,8 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч, и фильтровали твердые вещества с получением (R)-1-(3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина дигидрохлорида (выход 88,2%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,53 (с, 1H), 9,18 (с, 2H), 8,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 5,85 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 2,43 (с, 2H), 2,73 (с, 6H). LCMS (ESI) *m/z*: 267,9 [M+H]⁺.

[00218] Н. N-((R)-1-(3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид гидрохлорид. К раствору (R)-1-(3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина дигидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,14 М) добавляли DIPEA (5,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид гидрохлорида (выход 61,1%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 9,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,62-6,54 (м, 1H), 5,15 (дд, J=5,2 Гц, 13,6 Гц, 1H), 4,53 (д, J=17,6 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,38 (д, J=4,0 Гц, 1H), 2,97 - 2,88 (м, 1H), 2,74 (т, J=3,2 Гц, 6H), 2,63 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,38 (м, 1H), 2,08 - 2,02 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 538,3,0 [M+H]⁺.

Пример 32: 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолинофенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид



[00219] А. (S,E)-2-Метил-N-(2-морфолинобензилиден)пропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-2-метил-N-(2-морфолинобензилиден)пропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,0 экв.) в DCM (0,36 М) добавляли тетраэтоксититан (2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали стандартными способами с получением (S,E)-2-метил-N-(2-морфолинобензилиден)пропан-2-сульфинамида. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,02 (с, 1H), 7,97 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,50 -

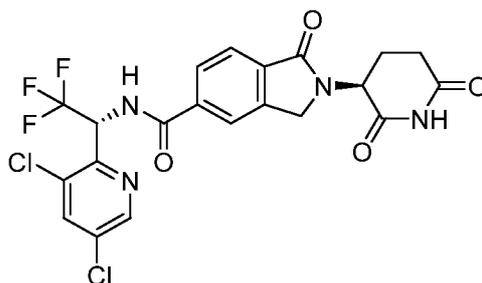
7,46 (м, 1H), 7,17 - 7,12 (м, 2H), 3,92 - 3,89 (м, 4H), 3,01 - 2,99 (м, 4H), 1,27 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z 295,0 [M+H]⁺.

[00220] В. (S)-N-((R)-1-(3-Хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (S,E)-2-метил-N-(2-морфолинобензилиден)пропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в THF (0,45 М) при -70°C добавляли тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат (0,20 экв.), и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (2,0 экв.), и перемешивали смесь при -70°C в течение 0,5 ч. Смесь нагревали до 0°C, перемешивали в течение 2 ч, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали стандартными способами с получением (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (выход 4,1%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 - 7,36 (м, 3H), 7,27 - 7,23 (м, 1H), 5,64 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 4H), 3,00 - 2,90 (м, 4H), 1,27 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z : 365,3,0 [M+H]⁺.

[00221] С. (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолинофенил)этан-1-амин гидрохлорид. К раствору (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 экв.) в DCM (0,18 М) добавляли 4 М раствор соляной кислоты в EtOAc (22,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч, и фильтровали твердые вещества с получением (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолинофенил)этан-1-амин гидрохлорида (количественный выход). LCMS (ESI) m/z : 261,3 [M+H]⁺.

[00222] D. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолинофенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид. К раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолинофенил)этан-1-амин гидрохлорида (1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в DMF (0,28 М) добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали стандартными способами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолинофенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид (выход 38,5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (с, 1H), 9,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,82 (м, 2H), 7,45 - 7,39 (м, 2H), 7,31 - 7,29 (м, 1H), 6,94 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,50 - 4,38 (м, 2H), 3,85 - 3,81 (м, 2H), 3,75 - 3,71 (м, 2H), 2,98 - 2,95 (м, 3H), 2,70 - 2,67 (м, 2H), 2,65 - 2,63 (м, 1H), 2,50 - 2,40 (м, 1H), 2,07 - 2,01 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 531,2 [M+H]⁺.

Пример 33: N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид



[00223] А. трет-Бутил-(S)-5-амино-4-(5-(((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. К раствору (S)-2-(1-амино-5-(трет-бутокс)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (получение описано в настоящем документе, 1,0 экв.) и (R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (получение описано в настоящем документе, 1,0 экв.) в DMF (0,20 М) добавляли НАТУ (1,2 экв.) и DIPEA (3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (40-55% ацетонитрил + 0,2% муравьиная кислота в воде, в течение 24 мин), и концентрировали содержащие продукт фракции в условиях пониженного давления с получением-трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (выход 77,6%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,13 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,02 - 7,99 (м, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,55 - 6,47 (м, 1H), 4,77 - 4,76 (м, 1H), 4,75 - 4,50 (м, 2H), 2,17 - 2,15 (м, 1H), 2,08- 2,01 (м, 1H), 1,33 (с, 9H). LCMS (ESI) m/z: 589,2 [M+H]⁺.

[00224] В. N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид. Смесь трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (1,0 экв.) и бензолсульфоновой кислоты (2,5 экв.) в ацетонитриле (0,18 М) перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали, разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали стандартными способами с получением N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (выход 50,0%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 9,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 - 6,50 (м, 1H), 5,17 - 5,13 (м, 1H), 4,54 - 4,38 (м, 2H),

2,97 - 2,92 (м, 1H), 2,64 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,05 - 2,03 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 515,2 [M+H]⁺.

Методы анализа

Анализ деградации СК1α

[00225] **Анализ СК1α ePL.** Последующее представляет собой пример метода анализа, который может быть использован для определения деградирующей активности изоиндолинонкарбоксамидных соединений в отношении СК1α в линии клеток, например, в линии клеток MDS-L.

[00226] Клетки MDS-L, стабильно экспрессирующие усиленный ProLabel (ePL)-меченый СК1α, переносили на 384-луночный планшет (каталожный номер 3712, Corning), с предварительно внесенным соединением. Соединения вносили при помощи акустического диспенсера (ATS акустическая система переноса производства EDC Biosystems) в 384-луночный планшет согласно кривой дозовой зависимости из 10 точек с использованием 3-кратного разведения, начиная с 10 мкМ и доходя до 0,0005 мкМ в DMSO. В каждую лунку, содержащую 5000 клеток, добавляли 25 микролитров среды (RPMI 1640 + 20% термоинактивированного FBS + 1X BME + 2 мкг/мл пурамицина + 200 мкг/мл гигромицина). Аналитические планшеты инкубировали при температуре 37°C с 5% CO₂ в течение указанного времени. В различные временные точки в каждую лунку добавляли 25 мкл рабочего раствора выявляющего реагента InCELL Hunter™ (каталожный номер 96-0002, DiscoverX, Fremont, CA), и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут с защитой от света. Спустя 30 минут считывали люминесценцию на люминометре PHERAstar (BMG LABTECH, Cary, NC). Все процентные значения контрольных кривых деструкции СК1α обрабатывали и оценивали с использованием Activity Base (IDBS, Alameda, CA), а затем результаты объединяли и изображали графически с использованием Activity Base (IDBS).

[00227] Уровни СК1α в лунках, обработанных соединением, нормировали относительно контроля с DMSO и выражали в виде процентов к контролю (PoC) (y). Четырех параметрическую логистическую модель (сигмоидная модель дозовой зависимости) использовали для определения значений DC₅₀ и EC₅₀ соединений с применением следующего уравнения:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

A = Y_{Min} (минимальный уровень СК1α, нормированный к контролю с DMSO в ответ на обработку соединением, определенный по кривой аппроксимации)

B = Y_{Max} (СК1α уровень в контроле с DMSO)

C = EC₅₀

D = наклон кривой

x = концентрация соединения

EC_{50} = концентрация соединения, если $y = (Y_{Max} - Y_{Min})/2$

DC_{50} = концентрация соединения, если $y = 50\%$ от контроля с DMSO (50% деградация СК1 α)

y = уровень СК1 α белка, нормированный к контролю с DMSO

[00228] Наименьший измеренный уровень СК1 α , нормированный к контролю с DMSO, в ответ на обработку соединением, обозначенный как значение Y , использовали для характеристики эффективности деградации СК1 α , опосредованной соединением.

[00229] Каждое из изоиндолинонкарбоксамидных соединений, представленных в таблице 1, было протестировано согласно методу анализа деградации MDS-L СК1 α ePL и обнаружило в нем активность. Было показано, что все соединения, представленные в таблице 1, характеризуются $DC_{50} < 1$ мкМ и $Y < 50\%$ относительно контроля с DMSO.

Клеточные методы анализа

[00230] **Анализ пролиферации клеток OCI-AML2.** Последующее представляет собой пример метода анализа, который может быть использован для определения антипролиферативной активности изоиндолинонкарбоксамидных соединений, приводящих к деградации СК1 α , в линии клеток AML, например в линии клеток OCI-AML2 (DSMZ: каталожный номер ACC-99) или в линии клеток MV-4-11 (ATCC: каталожный номер CRL-9591), спустя 120 часов после обработки. Плотность высевания (2000 клеток на лунку) оптимизировали для обеспечения аналитической линейности в 384-луночном планшете.

[00231] Увеличивающиеся концентрации тестируемых соединений (от 0 до 10 мкМ, с полулогарифмическим интервалом) в модели 10-точечного разведения вносили при помощи цифрового диспенсера HP300 в пустой 384-луночный планшет. Концентрацию DMSO поддерживали постоянной с конечной аналитической концентрацией 0,1% DMSO. Перед тестированием клетки выращивали в среде (MEM для линии клеток OCI-AML2, IMDM для линии клеток MV-4-11) с 10% FBS (HyClone), и наращивали их массу в культуральных флаконах для обеспечения достаточного количества исходного материала. Затем клетки разбавляли до 2000 клеток на лунку в объеме 50 мкл и добавляли непосредственно в 384-луночные планшеты с внесенным соединением. Клеткам позволяли расти в течение 120 часов в 5% CO₂ при температуре 37°C. Спустя 120 часов после обработки клеток соединениями оценивали число жизнеспособных клеток посредством люминесцентного метода анализа жизнеспособности клеток Cell Titer-Glo[®] в соотношении объемов 1:2 в соответствии с инструкциями производителя (Promega Corporation, Madison,

WI) посредством количественной оценки уровня люминесценции обусловленной наличием аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и считыванием люминесценции. Все кривые ингибирования роста обрабатывали и оценивали с использованием Activity Base (IDBS, Alameda, CA). Значения жизнеспособности клеток IC_{50} вычисляли с использованием четырехпараметрической логистической модели (сигмоидная модель дозовой зависимости):

$$y = (A + ((B - A)/(1 + ((C/x)^D))))$$

где:

$$A = Y_{\text{Min}}$$

$$B = Y_{\text{Max}}$$

$$C = EC_{50}$$

D = наклон кривой

IC_{50} = концентрация соединения, если $Y = 50\%$ от контроля с DMSO

Y = жизнеспособность клеток, измеренная в единицах люминесценции, и

x = концентрация соединения.

[00232] Изоиндолинонкарбоксамидные соединения были или будут протестированы в клеточных методах анализа и уже продемонстрировали или будут демонстрировать эффективность в качестве ингибиторов роста клеток AML.

Методы анализа *in vivo*

[00233] **Модель ксенотрансплантата клеток AML MV4-11 или OCI-AML2.** Линии клеток MV4-11 (ATCC) или OCI AML2 (DSMZ) культивировали в среде в соответствии с инструкциями производителя. Эти линии трансдуцировали для экспрессии люциферазы с использованием RediFect™ зеленых Renilla-пурамицин лентивирусных частиц, несущих трансген Renilla-люциферазы зеленого свечения под контролем стабильного промотора UбC.

[00234] Для установления эффективности *in vivo* в диссеминированной модели ксенотрансплантации самкам мышей NSG (Jackson Laboratory) вводили инъекционно внутривенно 5×10^6 клеток на мыш. На 5 или на 14 сутки для OCI-AML2 или MV4-11, соответственно, измеряли биолюминесценцию при помощи системы обработки изображений IVIS Lumina, и рандомизировали животных на группы обработки. Обработку начинали в день рандомизации и продолжали в течение 3 недель. Изображения животных с использованием системы обработки изображений IVIS Lumina получали однократно в неделю для оценки прогрессирования заболевания и мониторинга выживаемости, как конечной точки исследования.

[00235] Ингибирование опухолевого роста (TGI) вычисляли с использованием следующей формулы: $TGI = \frac{\text{фотонное значение биоломинесценции в группе, получавшей среду-носитель, в конечной временной точке} - \text{фотонное значение биоломинесценции в группе, получавшей среду-носитель, в начальной временной точке}}{\text{фотонное значение биоломинесценции в контрольной группе}} = 100\%$ роста. Начальное фотонное значение биоломинесценции вычитали из конечного значения фотона биоломинесценции для каждой группы и сравнивали с контролем, получавшим среду-носитель, принятым за 100% роста.

[00236] **Модель деградации СК1 α .** Для PK-PD анализа животным инокулировали опухолевые клетки подкожно в заднюю часть бока. Через четыре недели после инокулирования размер опухоли измеряли в мм с использованием цифровых LCD штангенциркулей, и вычисляли объем опухоли (ширина² x длина/2 и выражали в мм³). Когда объем опухоли достигал приблизительно 500 мм³, животных рандомизировали на группы обработки. Животные получали либо однократную дозу, либо 5 суточных доз среды-носителя (5% Tween 80 в 25 mM цитратном буфере pH 3,0), тестируемое соединение или положительный контроль (Ага-с 50 мг/кг QD), и собирали образцы опухоли и крови во временном интервале от 0,5 часа до 48 часов после последней дозы для оценки конечных точек фармакокинетики и фармакодинамики. Конечные точки фармакодинамики включают в себя измерение уровней СК1 α для оценки деградации СК1 α , и расщепления каспазы 3 посредством вестерн-блота, как меры индукции апоптоза.

[00237] Линии клеток, которые можно использовать в ксенотрансплантационном методе анализа, описанном в настоящем документе, включают в себя линии клеток AML, например, MV4-11, OCI-AML2, MOLM-13 и HNT-34.

[00238] Изоиндолинонкарбоксамидные соединения были или будут протестированы в моделях ксенотрансплантата AML, описанных в настоящем документе, и уже продемонстрировали или будут демонстрировать эффективность в качестве вида лечения AML в моделях.

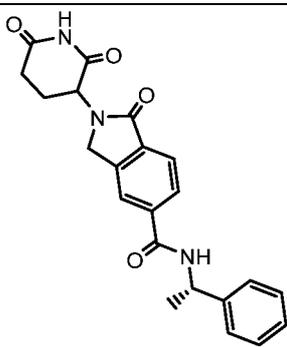
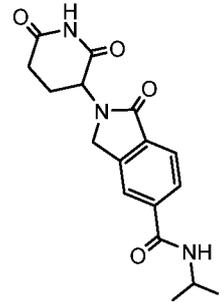
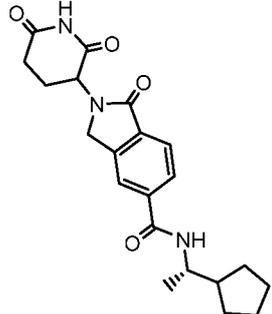
Таблица активности

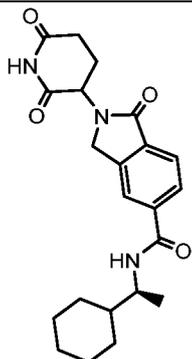
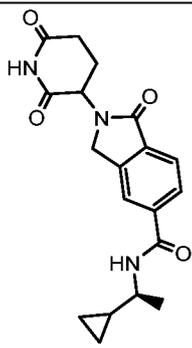
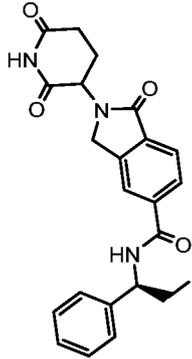
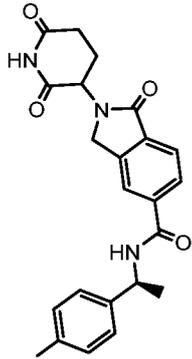
[00239] Каждое из изоиндолинонкарбоксамидных соединений, представленных в таблице 1, было протестировано одним или несколькими методами анализа, например, методом деградации ePL СК1 α , и обнаружило активность в этом методе анализа. Было показано, что все соединения, представленные в таблице 1, характеризуются значением $DC_{50} < 1$ мкМ и значением $Y < 50\%$ относительно контроля с DMSO, причем некоторые соединения характеризуются значением DC_{50} , обозначаемым как **C**: $DC_{50} \leq 0,10$ мкМ, некоторые соединения характеризуются значением DC_{50} , обозначаемым как **B**:

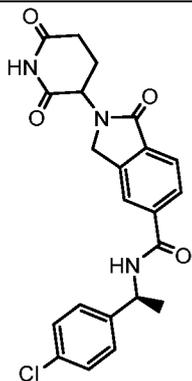
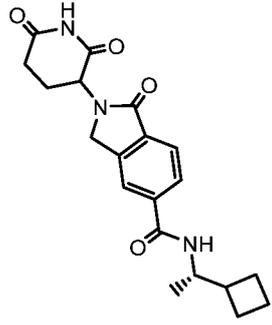
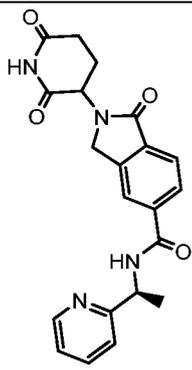
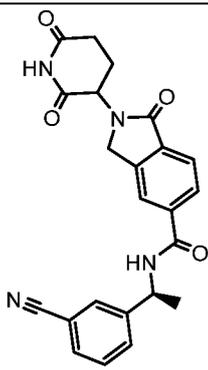
$0,10 \text{ мкМ} < DC_{50} \leq 0,50 \text{ мкМ}$, а другие характеризуются значением DC_{50} , обозначаемым как **A**: $0,50 \text{ мкМ} < DC_{50} \leq 1,0 \text{ мкМ}$.

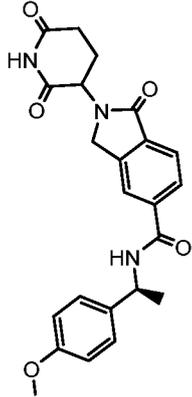
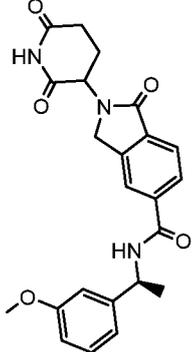
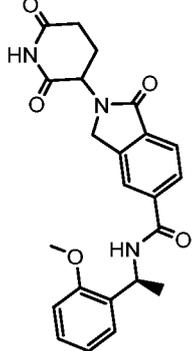
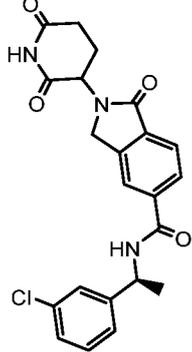
[00240] Кроме того было показано, что соединения характеризуются эффективностью деградации СК1 α со значением $Y < 50\%$ относительно контроля с DMSO, причем некоторые соединения характеризуются значением Y (обозначаемым как *), составляющим $0 < Y \leq 20\%$, некоторые соединения характеризуются значением Y (обозначаемым как **), составляющим $20\% < Y \leq 35\%$, а другие характеризуются значением Y (обозначаемым как ***), составляющим $35\% < Y < 50\%$.

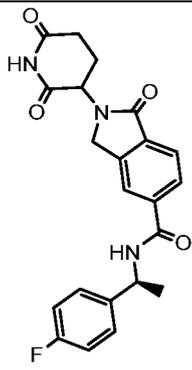
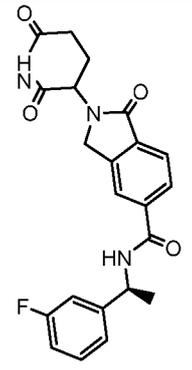
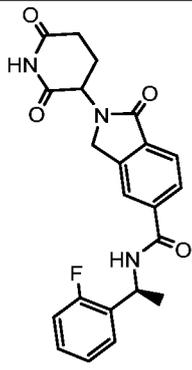
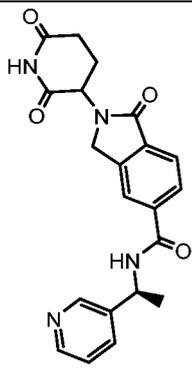
[00241] **Таблица 1.**

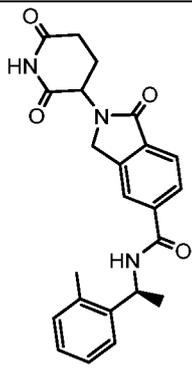
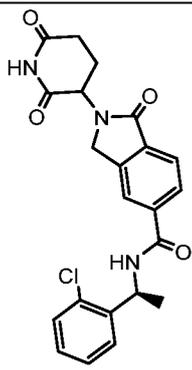
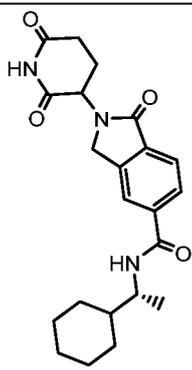
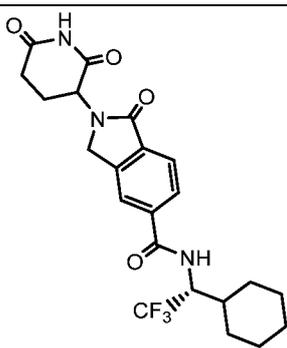
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
1		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	392,3	C	*
2		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-изопропил-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	330,1	B	**
3		N-((S)-1-циклопентилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	384,2	C	*

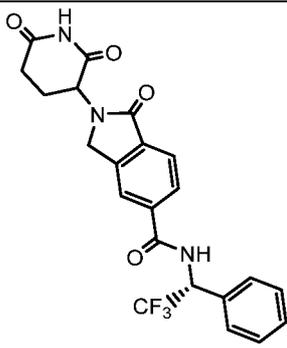
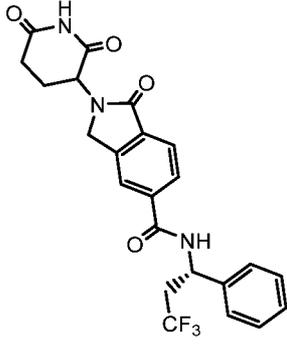
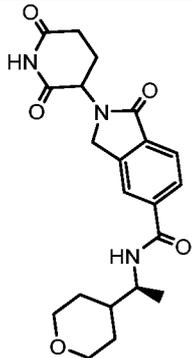
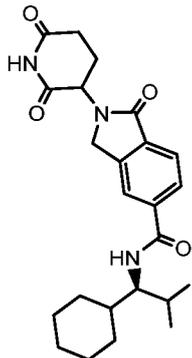
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
4		N-((S)-1-циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	398,1	C	*
5		N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	356,1	B	**
6		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид	406,2	C	*
7		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-п-толилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	406,2	C	*

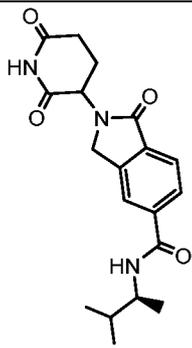
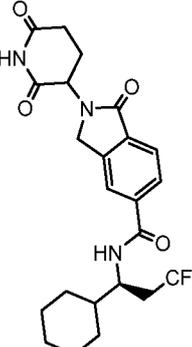
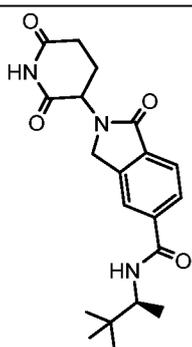
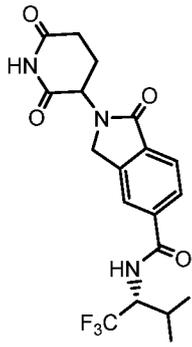
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
8		N-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)- 2-(2,6-диоксопиперидин-3- ил)-1-оксоизоиндолин-5- карбоксамид	426	C	*
9		N-((S)-1-циклобутилэтил)-2- (2,6-диоксопиперидин-3-ил)- 1-оксоизоиндолин-5- карбоксамид	370,2	C	**
10		2-(2,6-диоксопиперидин-3- ил)-1-оксо-N-((S)-1-(пиридин- 2-ил)этил)изоиндолин-5- карбоксамид	393,1	B	**
11		N-((S)-1-(3-цианофенил)этил)- 2-(2,6-диоксопиперидин-3- ил)-1-оксоизоиндолин-5- карбоксамид	417,1	B	**

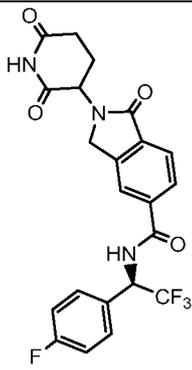
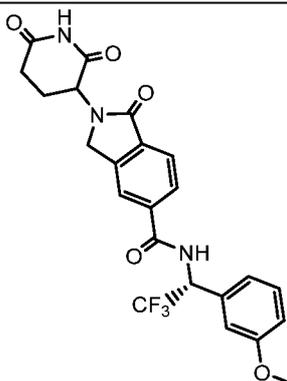
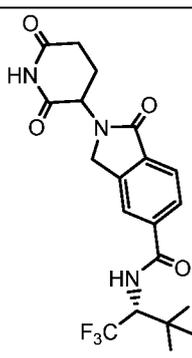
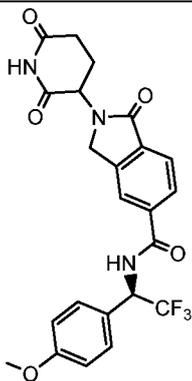
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	МН ⁺	DC ₅₀	Y
12		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	422,2	С	**
13		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(3-метоксифенил)этил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	422,2	С	**
14		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(2-метоксифенил)этил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	422,2	С	*
15		N-((S)-1-(3-хлорфенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	426,1	С	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
16		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	410,1	С	**
17		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(3-фторфенил)этил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	410,1	С	**
18		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(2-фторфенил)этил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	410,1	С	**
19		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	393,1	В	**

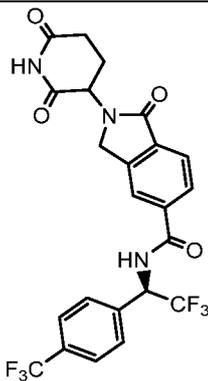
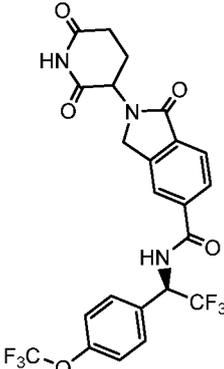
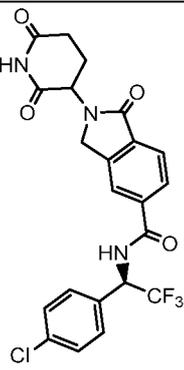
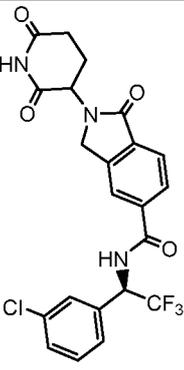
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
20		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-о-толилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	406,2	C	*
21		N-((S)-1-(2-хлорфенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	426,1	C	*
22		N-((R)-1-циклогексилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	398,1	A	***
23		N-((R)-1-циклогексил-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	452,2	C	*

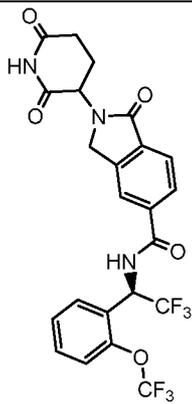
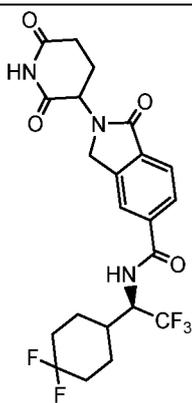
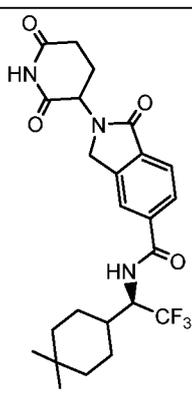
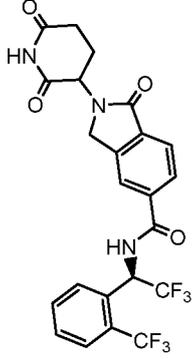
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
24		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	446,2	C	*
25		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид	460,2	C	*
26		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	400,2	B	**
27		N-((S)-1-циклогексил-2-метилпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	426,2	B	**

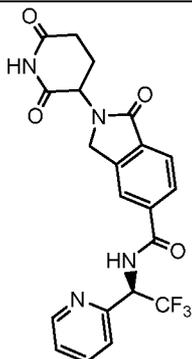
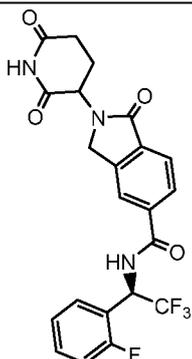
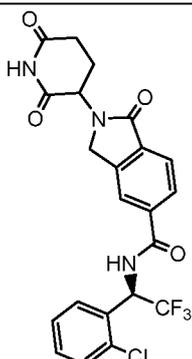
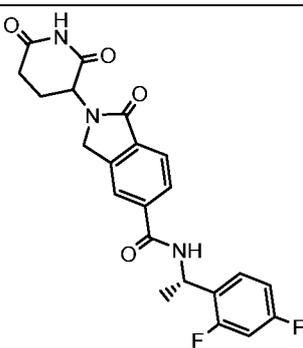
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
28		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-3-метилбутан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	358,1	В	**
29		N-((S)-1-циклогексил-3,3,3-трифторпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	466,2	С	**
30		N-((S)-3,3-диметилбутан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	372,3	А	**
31		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил)изоиндолин-5-карбоксамид	412,2	В	**

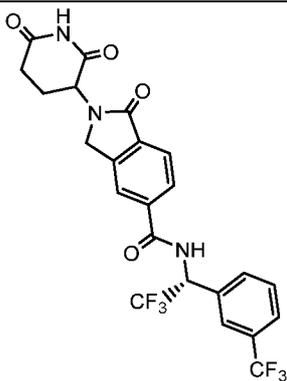
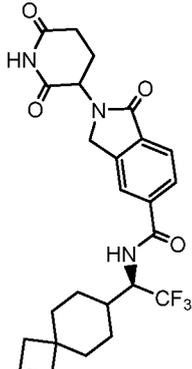
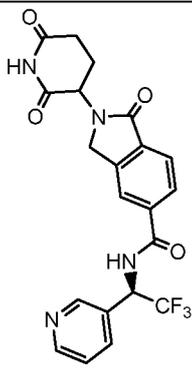
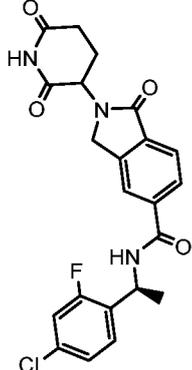
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
32		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	464,2	С	*
33		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-метоксифенил)этил)изоиндол ин-5-карбоксамид	475,8	С	*
34		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил)изоиндолин-5-карбоксамид	426,1	В	**
35		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил)изоиндол ин-5-карбоксамид	476	С	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
36		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	454,1	В	**
37		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	426,1	С	**
38		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-метоксифенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	476,1	С	*
39		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-4-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	447,1	А	***

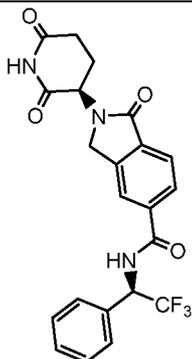
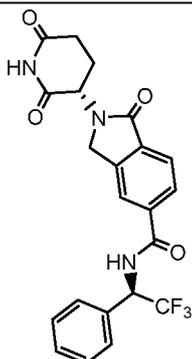
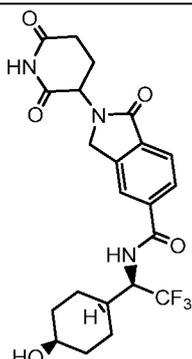
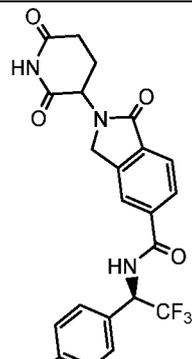
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
40		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	514,2	C	*
41		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	530,2	B	*
42		N-((R)-1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	480	C	*
43		N-((R)-1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	476,3	C	*

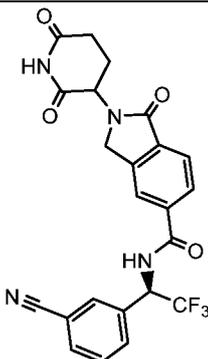
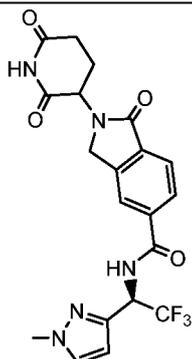
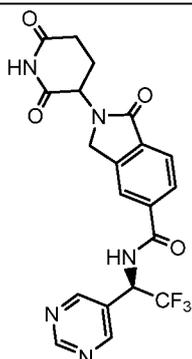
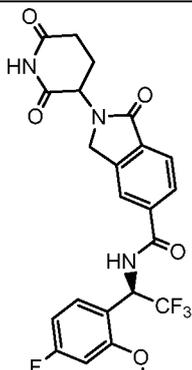
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
44		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	530	C	*
45		N-((R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	488,3	B	*
46		N-((R)-1-(4,4-диметилциклогексил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	480,1	B	*
47		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	514,2	C	*

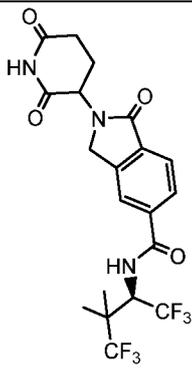
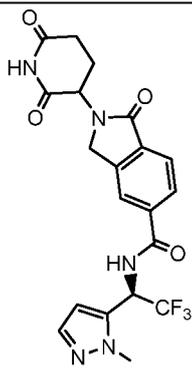
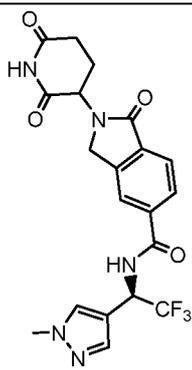
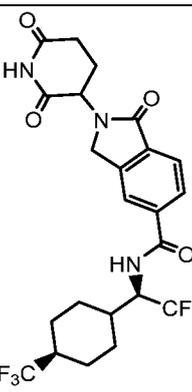
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
48		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	447	B	**
49		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	464,1	C	*
50		N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	480,1	C	*
51		N-((S)-1-(2,4-дифторфенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	428,2	C	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
52		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	514,2	C	*
53		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((1R)-2,2,2-трифтор-1-(спиро[3.5]нонан-7-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	492,2	C	*
54		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	447	B	**
55		N-((S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	444	C	*

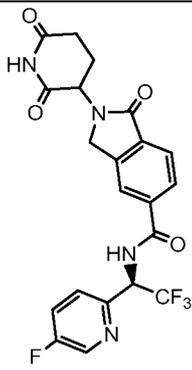
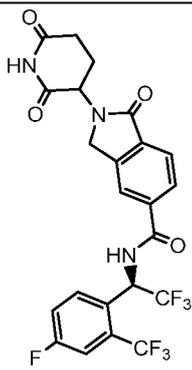
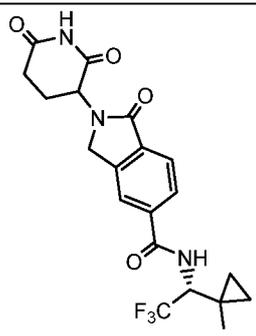
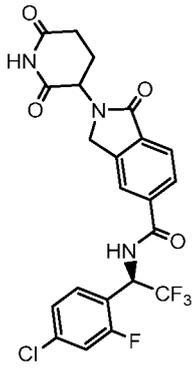
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
56		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	468,3	B	*
57		N-((R)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	436,1	C	*
58		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	530	C	*
59		N-((S)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	444	C	*

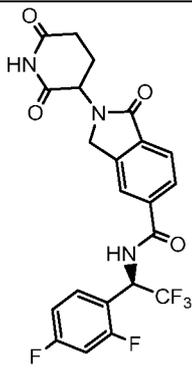
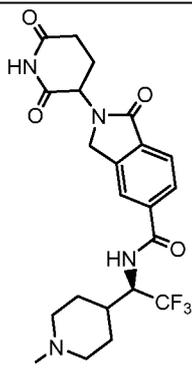
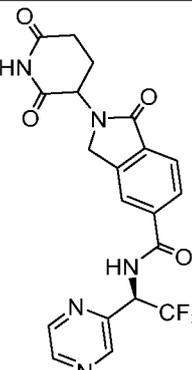
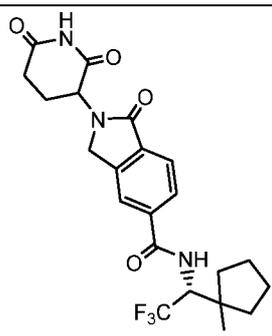
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
60		2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	446,1	C	*
61		2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	446,1	C	*
62		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-((1s,4S)-4-гидроксициклогексил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	468,2	B	*
63		N-((R)-1-(4-цианофенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	471	C	*

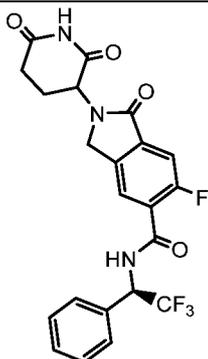
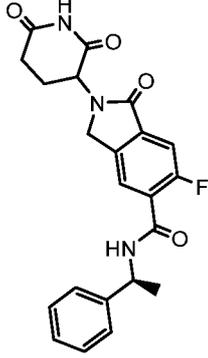
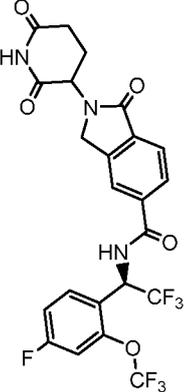
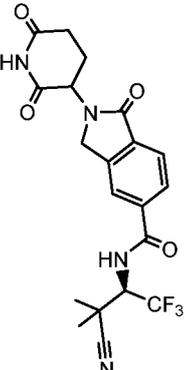
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
64		N-((R)-1-(3-цианофенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	471,1	C	*
65		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	450,3	A	**
66		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пиримидин-5-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	448	A	**
67		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-2-метоксифенил)этил)изоиндол ин-5-карбоксамид	494,1	C	*

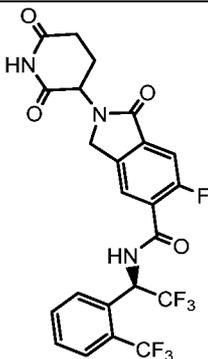
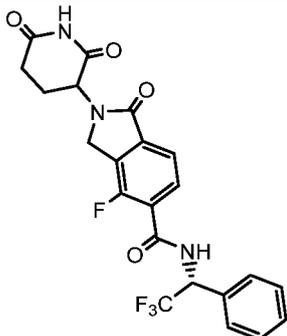
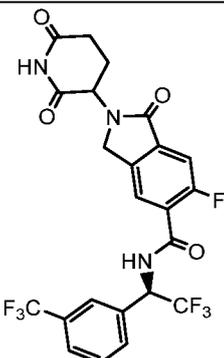
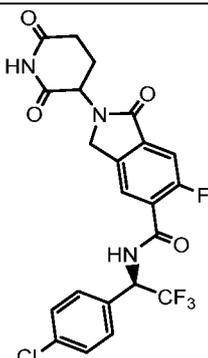
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
68		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((R)-1,1,1,4,4,4-гексафтор-3,3-диметилбутан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	480,2	В	**
69		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	450,1	А	**
70		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	450,1	В	**
71		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)циклогексил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	520,2	С	*

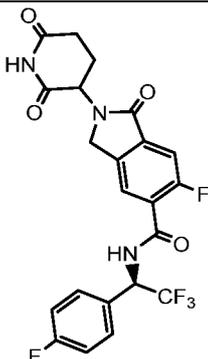
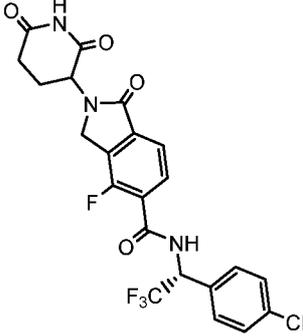
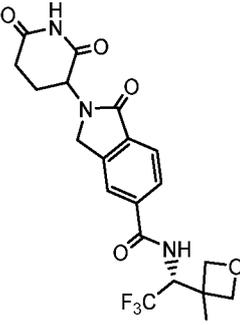
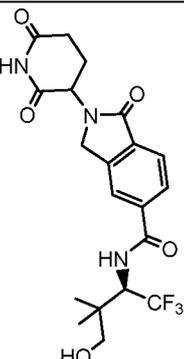
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
72		N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,1	С	*
73		N-((R)-1-(3,4-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	482,3	С	*
74		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-метилциклобутил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	438,2	С	*
75		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-(трифторметил)циклопропил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	478	В	**

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
76		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	465	C	**
77		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	532	C	*
78		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-метилциклопропил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	465	C	*
79		N-((R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498	C	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
80		N-((R)-1-(2,4-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	482	C	*
81		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	467,1	A	**
82		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(пирозин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	448	B	**
83		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-метилциклопентил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	452,1	C	*

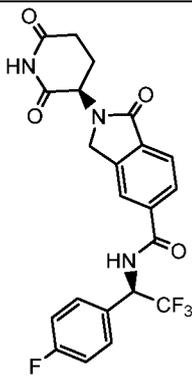
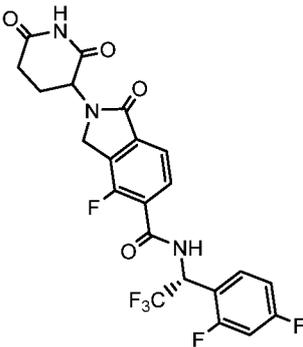
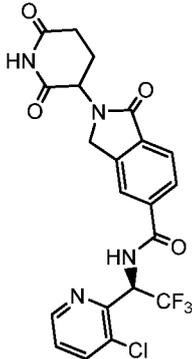
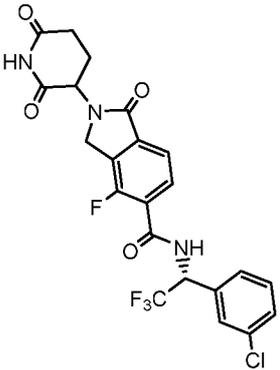
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
84		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	464	В	**
85		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((S)-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	410	А	***
86		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	548,3	С	*
87		N-((R)-3-циано-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	437,3	В	**

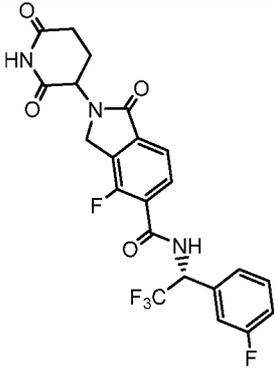
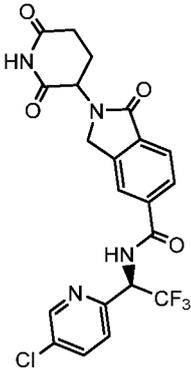
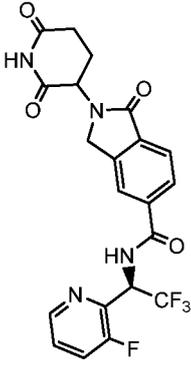
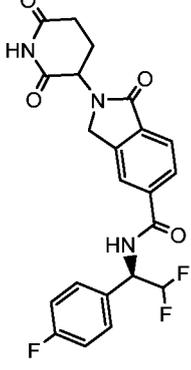
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
88		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	532,2	C	*
89		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	464,2	C	**
90		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	532,2	B	**
91		N-((R)-1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,1	C	**

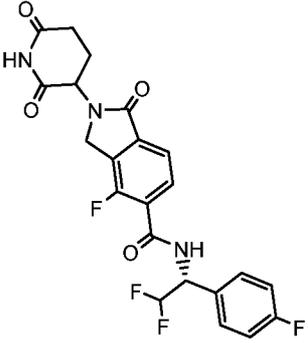
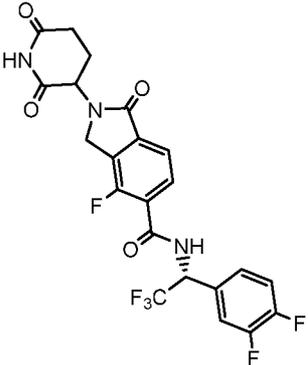
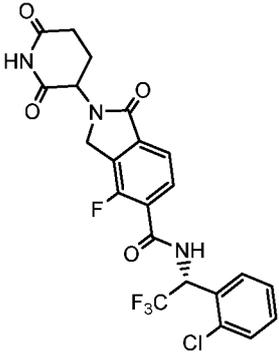
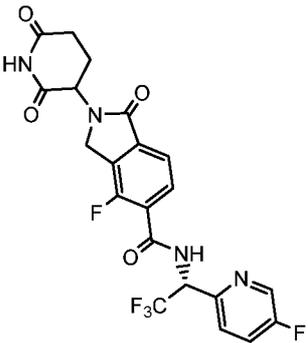
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
92		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	482,1	В	**
93		N-((R)-1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,3	С	*
94		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-метилоксетан-3-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	440,3	В	**
95		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-1,1,1-трифтор-4-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)изоиндолин-5-карбоксамид	442,2	А	**

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
96		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	481	С	*
97		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	532,3	В	**
98		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	532,3	С	*
99		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	482,3	В	**

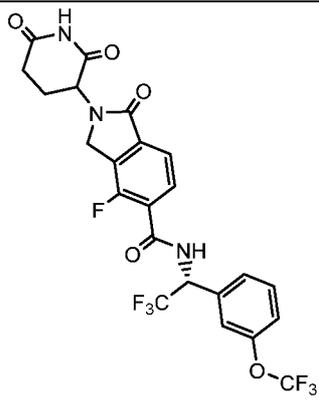
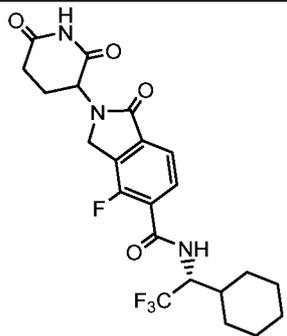
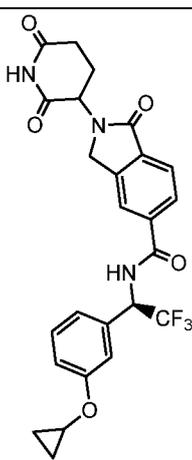
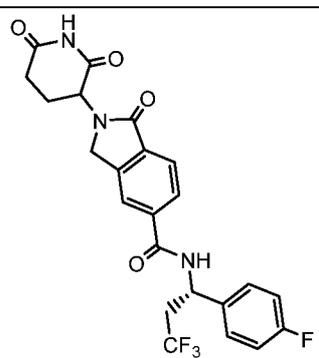
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
100		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	482,2	В	*
101		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	462	С	*
102		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-изопропоксифенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	504,2	С	**
103		2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	464,4	С	*

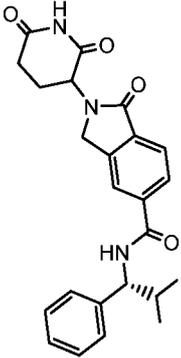
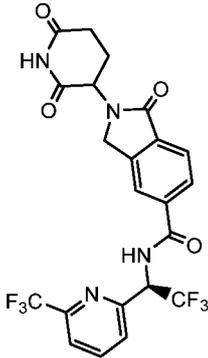
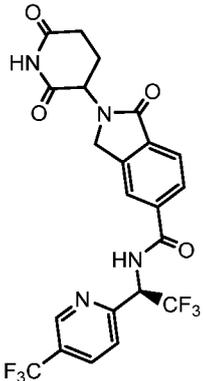
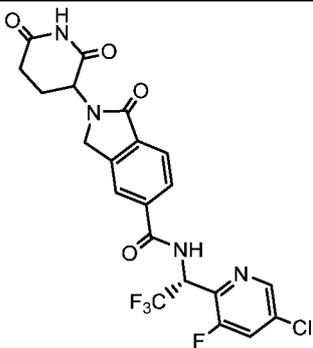
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
104		2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	464,3	C	*
105		N-((R)-1-(2,4-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	500,2	C	*
106		N-((R)-1-(3-хлорпиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	481,2	C	*
107		N-((R)-1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,1	B	**

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
108		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	482,1	B	**
109		N-((R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	481,2	C	*
110		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	465,2	C	*
111		N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	446,3	C	*

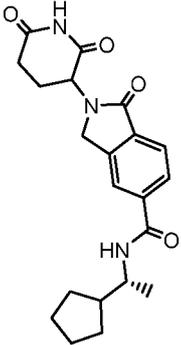
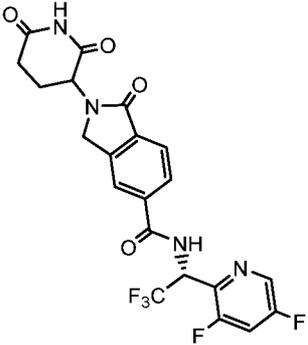
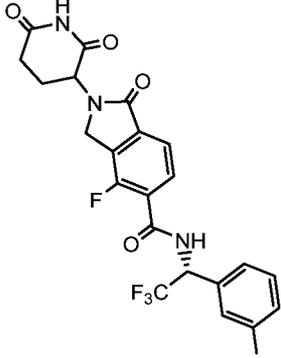
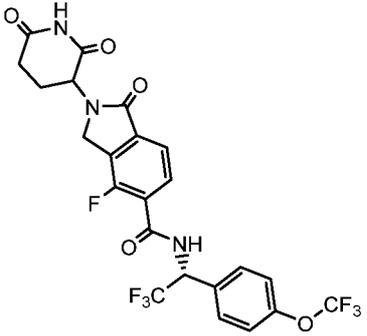
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
112		N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	464,3	C	*
113		N-((R)-1-(3,4-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	500,1	B	**
114		N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,1	C	*
115		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	483,1	B	**

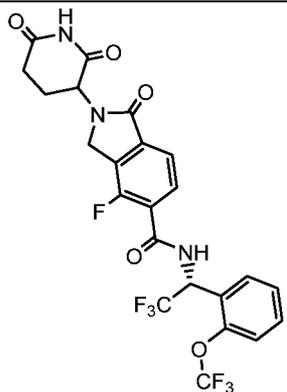
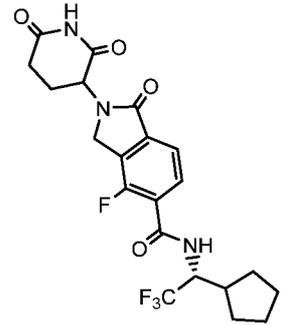
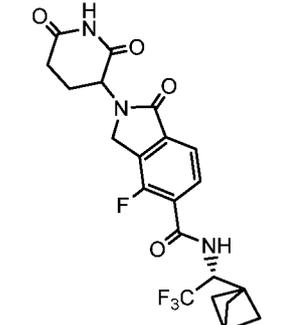
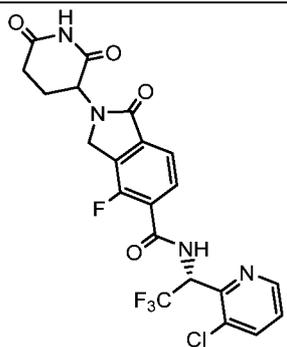
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
116		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	515,1	В	**
117		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	483,1	В	**
118		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид	406,1	В	**
119		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	515,1	С	**

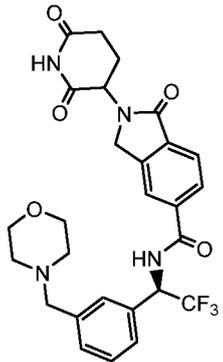
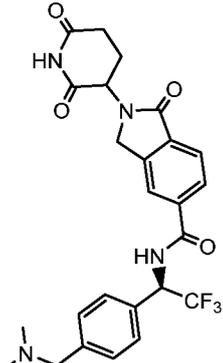
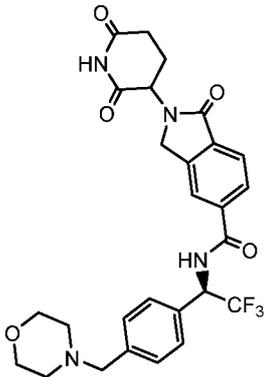
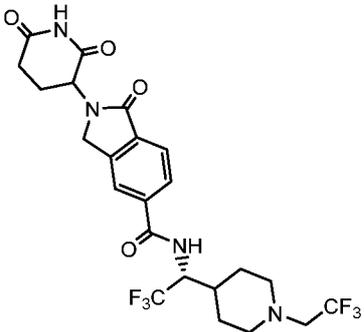
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
120		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	548,2	В	**
121		N-((R)-1-циклогексил-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	470,3	С	*
122		N-((R)-1-(3-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	502,2	С	*
123		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-3,3,3-трифтор-1-(4-фторфенил)пропил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,2	В	**

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
124		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((R)-2-метил-1-фенилпропил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	420,3	C	*
125		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	515,1	C	*
126		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	515,1	C	**
127		N-((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	499	C	*

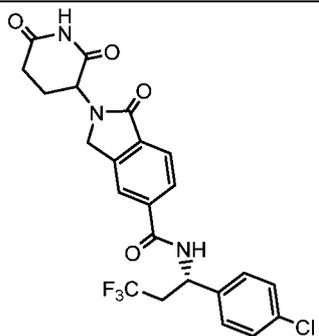
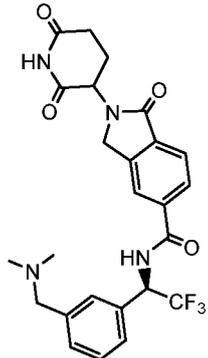
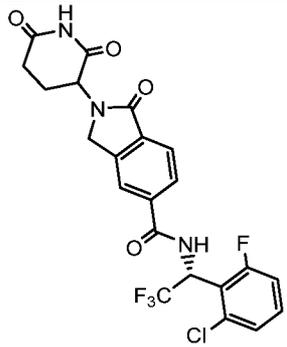
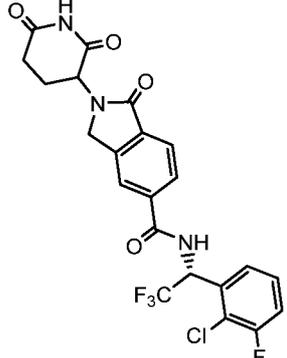
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
128		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-о-толилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,2	C	*
129		N-((S)-1-(4-хлорфенил)-3,3,3-трифторпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	512,3	A	***
130		N-((R)-1-(4-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	520,2	B	**
131		N-((R)-1-(2-цианофенил)этил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	417,2	C	**

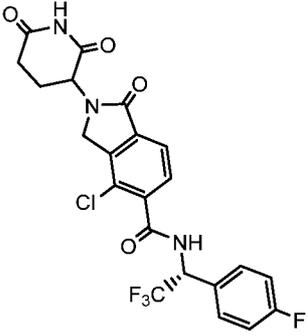
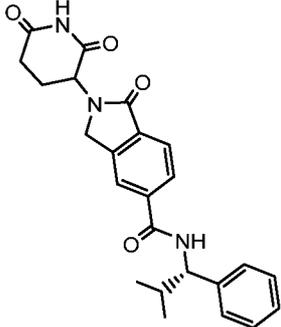
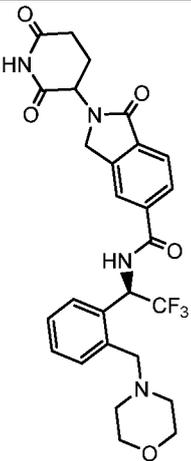
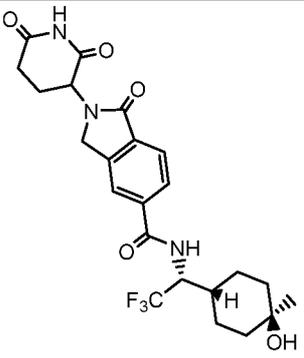
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
132		N-((R)-1-циклопентилэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	384,1	В	**
133		N-((R)-1-(3,5-дифторпиперидин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	483,1	С	*
134		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,2	С	**
135		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	548,1	В	**

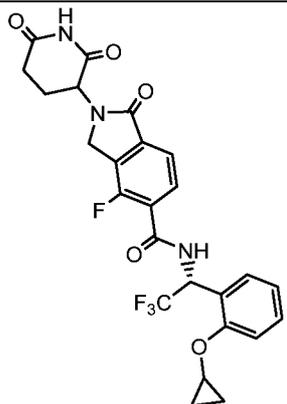
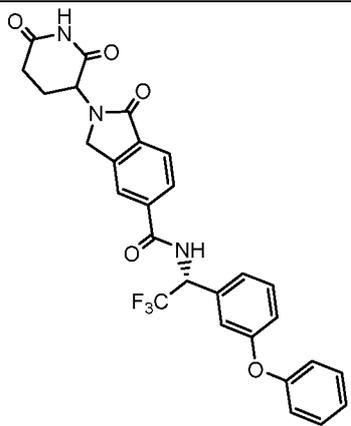
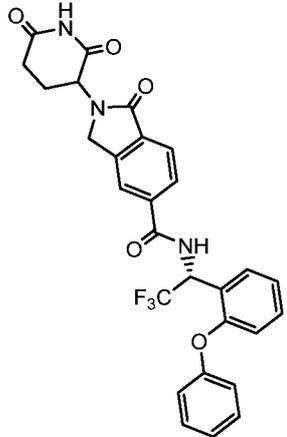
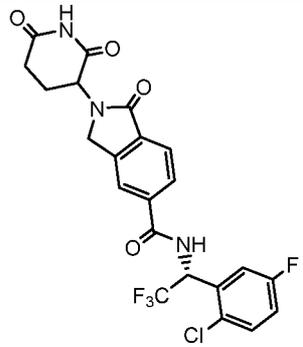
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
136		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	548,1	C	*
137		N-((R)-1-циклопентил-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	456,2	C	*
138		N-((R)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	454,2	C	*
139		N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,6	C	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
140		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(морфолинометил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	545,3	C	*
141		N-((R)-1-(4-((диметиламино)метил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	503,3	C	*
142		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(морфолинометил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	545,2	C	*
143		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	535,2	B	*

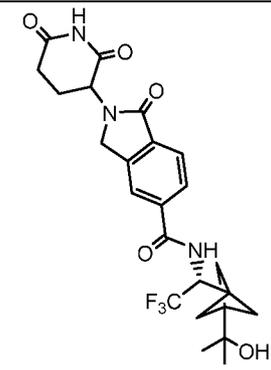
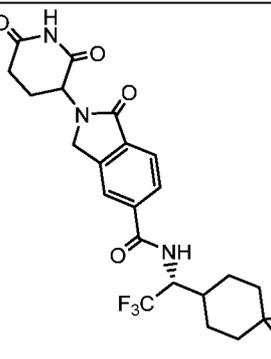
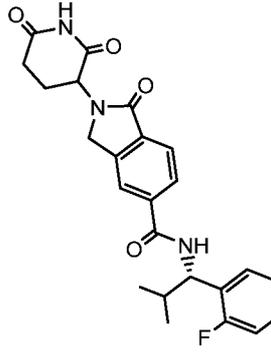
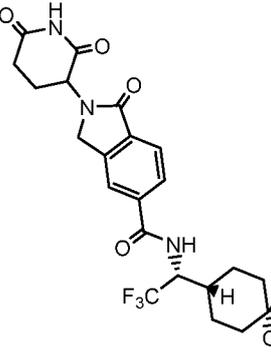
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
144		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-п-толилэтил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,1	В	*
145		N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	516,2	С	*
146		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксо-N-((S)-3,3,3-трифтор-1-(3-фторфенил)пропил)изоиндолин-5-карбоксамид	496,1	В	**
147		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-феноксифенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	538,2	В	**
148		N-((R)-1-(4-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	502,2	С	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
149		N-((S)-1-(4-хлорфенил)-3,3,3-трифторпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	494,1	A	**
150		N-((R)-1-(3-((диметиламино)метил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	503,3	B	**
151		N-((R)-1-(2-хлор-6-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,1	C	*
152		N-((R)-1-(2-хлор-3-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,1	C	*

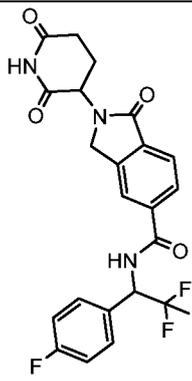
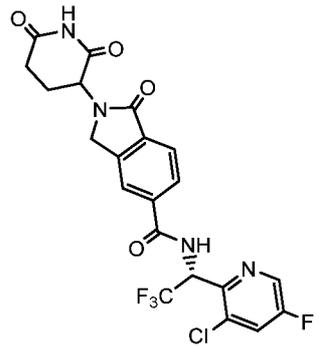
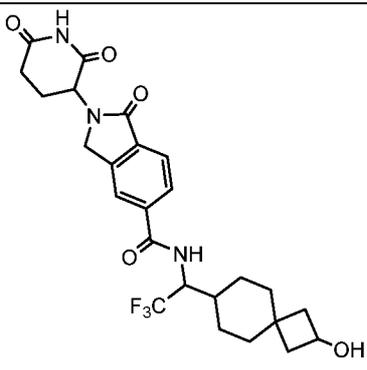
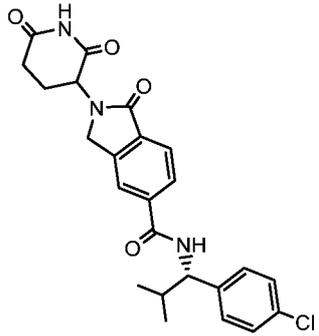
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
153		4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	498	В	**
154		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-2-метил-1-фенилпропил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	420,2	С	*
155		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(морфолинометил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	545,2	С	*
156		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	482,2	В	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
157		N-((R)-1-(2-циклопропоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	520,2	C	**
158		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-феноксифенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	538,2	C	*
159		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-феноксифенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	538,2	C	*
160		N-((R)-1-(2-хлор-5-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	498,1	C	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
161		N-((R)-1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	502,1	C	*
162		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-3,3,3-трифтор-1-(3-фторфенил)пропил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,2	B	**
163		N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	514	C	*
164		N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	532	B	**

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
165		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	494,1	C	*
166		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((1R)-2,2,2-трифтор-1-(спиро[2.5]октан-6-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,2	C	*
167		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(2-фторфенил)-2-метилпропил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	438,3	C	*
168		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-((1S,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	482,2	C	*

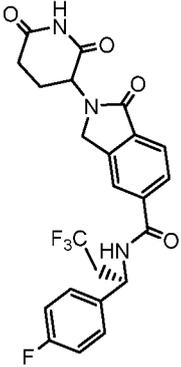
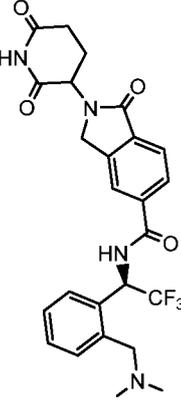
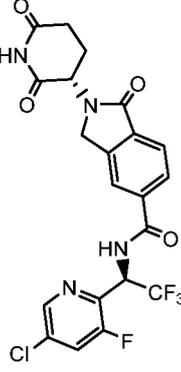
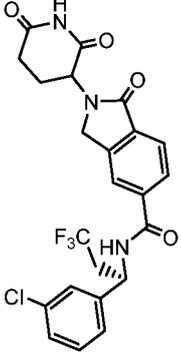
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
169		N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-метилпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	454,2	C	*
170		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-N-((S)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	438,3	C	*
171		N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	455,1	B	**
172		N-((S)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	455,3	C	*
173		N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	480,8	C	*

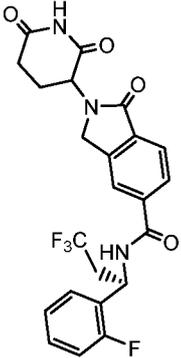
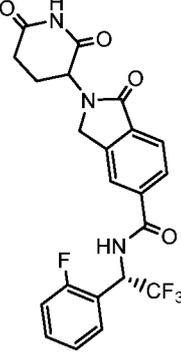
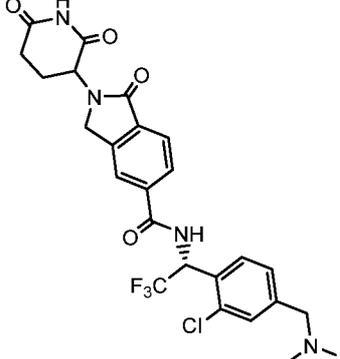
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
174		N-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	460,2	C	*
175		N-((R)-1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	499	C	*
176		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-(2,2,2-трифтор-1-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	508,3	B	*
177		N-((S)-1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	454,1	C	*

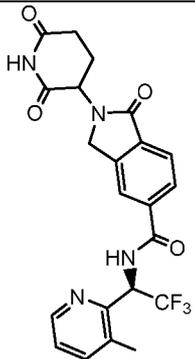
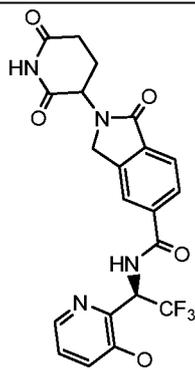
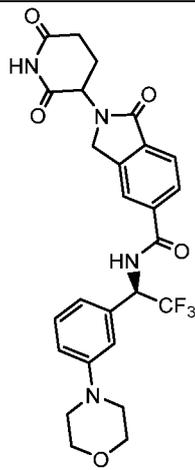
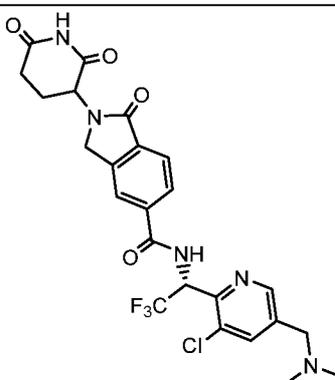
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
178		N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	533,1	C	*
179		N-((1R)-1-(4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илметил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	557,3	B	*
180		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	529,3	C	*
181		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-(2,2,2-трифтор-1-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	508,3	B	*

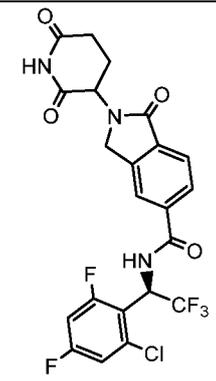
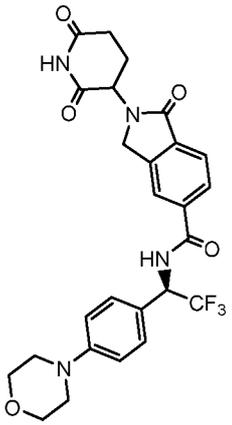
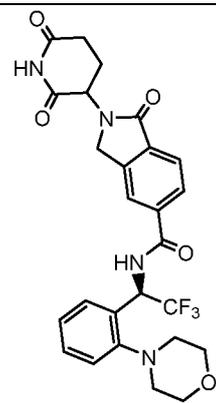
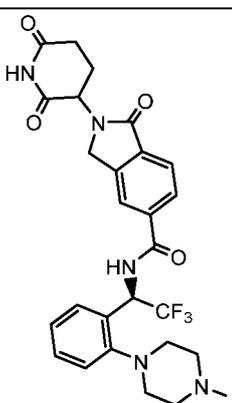
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
182		N-((R)-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	481,1	C	*
183		N-((R)-1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	517	C	*
184		N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	515	C	*
185		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	558,3	B	*
186		N-((R)-1-(4-((диметиламино)метил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	521,3	C	*

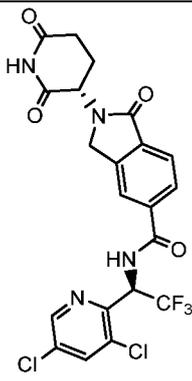
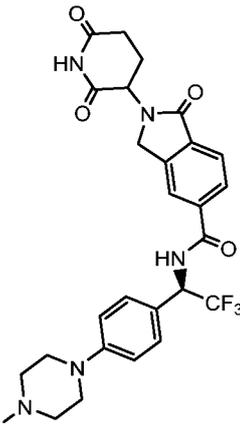
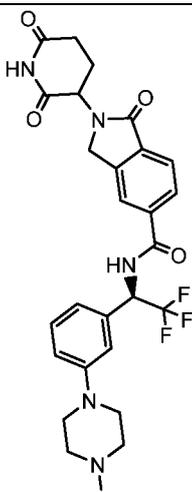
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
187		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид	460,2	В	**
188		N-((R)-1-(4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	551,3	В	**
189		N-((R)-1-(4-(азетидин-1-ил)метил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	515,2	С	*
190		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-3,3,3-трифтор-1-(3-фторфенил)пропил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,1	С	**

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
191		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-3,3,3-трифтор-1-(4-фторфенил)пропил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,2	В	**
192		N-((R)-1-(2-((диметиламино)метил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	503,3	С	*
193		N-((R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	499	С	*
194		N-((R)-1-(3-хлорфенил)-3,3,3-трифторпропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	494,1	С	**

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
195		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-3,3,3-трифтор-1-(2-фторфенил)пропил)изоиндолин-5-карбоксамид	478,1	C	*
196		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-3,3,3-трифтор-1-о-толилпропил)изоиндолин-5-карбоксамид	474,2	C	*
197		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((S)-2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	464,2	A	***
198		N-((R)-1-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	537,2	C	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
199		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	461,1	C	*
200		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-метоксипиридин-2-ил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	477,1	C	*
201		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-морфолинофенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	531,3	C	*
202		N-((R)-1-(3-хлор-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	538,2	C	*

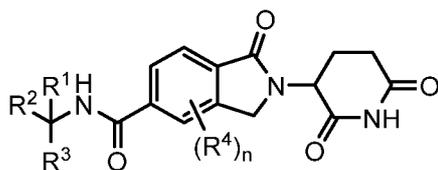
№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
203		N-((R)-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	516	C	*
204		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-морфолинофенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	531,2	C	*
205		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-морфолинофенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	531,2	C	*
206		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	544,3	C	*

№ соед.	Структура соединения	Наименование соединения	MH ⁺	DC ₅₀	Y
207		N-((R)-1-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-2-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид	515,2	C	*
208		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	544,3	C	*
209		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-N-((R)-2,2,2-трифтор-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этил)изоиндолин-5-карбоксамид	544,3	B	**

[00242] Был процитирован ряд ссылок, раскрытие которых включено во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил;

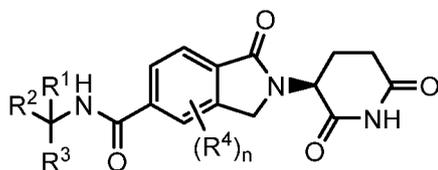
R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероцикл, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой галоген; и

n равен 0-3.

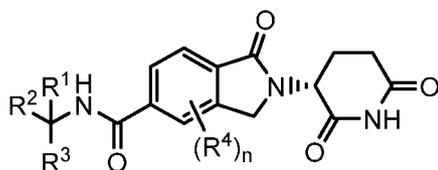
2. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (II)



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

3. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (III)

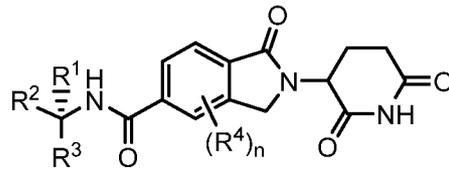


(III),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

4. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (IV)

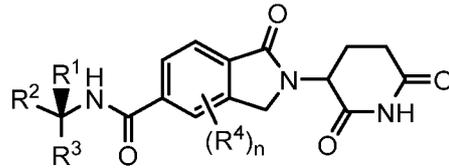
2



(IV),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

5. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (V)



(V),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

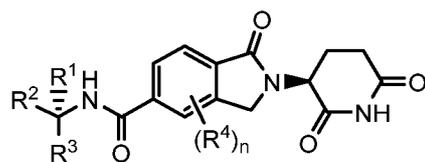
6. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (VI)



(VI),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

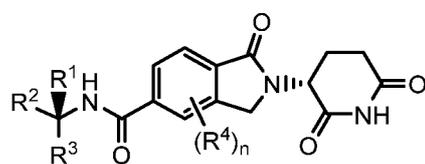
7. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (VII)



(VII),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

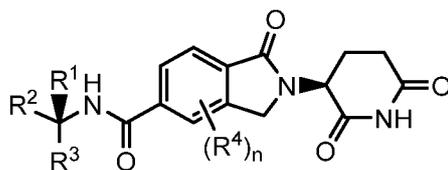
8. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (VIII)



(VIII),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

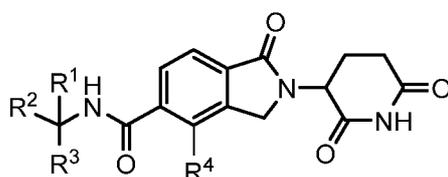
9. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (IX)



(IX),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

10. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (X)



(X),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

11. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (XI)



(XI),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $CHFCH_3$, CF_2CH_3 или CF_2CF_3 .

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 .

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^2 замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, OR', замещенного или незамещенного C_{1-3}

алкила и замещенного или незамещенного $-(C_{0-3} \text{ алкил})(3-6\text{-членный гетероцикл})$; где каждый R' независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила и фенила.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где R^2 замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, Br, CN, OH, OCH₃, OCF₃, OCH₂CH₃, O-н-пропила, O-изопропила, O-н-бутила, O-втор-бутила, O-трет-бутила, O-циклопропила, O-циклобутила, O-фенила, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂ и $-(C_{0-3} \text{ алкил})(3-6\text{-членный гетероцикл})$, выбранного из пиперидила, пиперазинила, морфолино, CH₂-азиридила, CH₂-пирролидила, CH₂-пиперазинила, CH₂-пиперидила, CH₂-морфолинила и CH₂-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил), где $-(C_{0-3} \text{ алкил})(3-6\text{-членный гетероцикл})$ необязательно замещен одним или несколькими F, Cl или CH₃.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, CN, OH, OCH₃, OCF₃, O-изопропила, O-циклопропила, O-фенила, CH₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂N(CH₃)₂ и $-(C_{0-3} \text{ алкил})(3-6\text{-членный гетероцикл})$, выбранного из морфолино, пиперазинила, CH₂-азиридила, CH₂-пирролидила, CH₂-пиперазинила, CH₂-морфолинила и CH₂(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил), где $-(C_{0-3} \text{ алкил})(3-6\text{-членный гетероцикл})$ необязательно замещен одним или несколькими F или CH₃.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN и OR'; C_{3-10} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR' и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила; 3-6-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими замещенными или незамещенными C_{1-3} алкилами; C_{6-10} арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR' замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила и замещенного или незамещенного $-(C_{0-3} \text{ алкил})(3-6\text{-членный гетероцикл})$; или 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR' и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила; где каждый R' независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила и фенила.

18. Соединение по любому из пп. 1-13 and 17, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN и OH.

19. Соединение по п. 18, где R^2 представляет собой CH_3 , изопропил, трет-бутил, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CN$ или $C(CH_3)_2CF_3$.

20. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, OH, CH_3 , $C(CH_3)_2OH$ и CF_3 .

21. Соединение по п. 20, где R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[3.5]нонил, бицикло[1.1.1]пентил или спиро[2.5]октил.

22. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^2 представляет собой 3-6-членный гетероциклический, незамещенный или замещенный одним или несколькими CH_3 и CH_2CF_3 .

23. Соединение по п. 22, где R^2 представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил или пиперидил.

24. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^2 представляет собой C_{6-10} арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, OH, OCH_3 , OCF_3 , O-изопропила, O-циклопропила, O-фенила, CH_3 , CF_3 и $CH_2N(CH_3)_2$; и $-(C_{0-3}$ алкил)(3-6-членный гетероциклический), выбранный из пиперазина, морфолина, CH_2 -азиридила, CH_2 -пирролидила, CH_2 -пиперазина, CH_2 -морфолина и $CH_2(2$ -окса-6-азаспиро[3.3]гептил), где $-(C_{0-3}$ алкил)(3-6-членный гетероциклический) необязательно замещен одним или несколькими F или CH_3 .

25. Соединение по п. 24, где R^2 представляет собой фенил.

26. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OCH_3 , CH_3 , CF_3 и $CH_2N(CH_3)_2$.

27. Соединение по любому из пп. 1-13 и 26, где R^2 представляет собой пиразолил, пиридил, пиразинил или пиримидинил.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^4 представляет собой F или Cl.

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где n равен 0, 1 или 2.

30. Соединение, представленное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изотополога или стереоизомера и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду-носитель.

32. Способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза, причем способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–30.

33. Способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза, причем способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 31.

34. Способ по любому из пп. 32-33, где острый миелоидный лейкоз представляет собой впервые выявленный острый миелоидный лейкоз.

35. Способ по любому из пп. 32-33, где острый миелоидный лейкоз является рецидивирующим, трудно поддающимся лечению или устойчивым к стандартной терапии.

36. Способ снижения уровней белка СК1 α , причем способ включает в себя приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–30.

37. Способ по п. 36, где клетка находится в субъекте.

38. Применение соединения по любому из пп. 1–30 или фармацевтической композиции по п. 31 в качестве лекарственного средства.

39. Применение соединения по любому из пп. 1–30 в способе лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза, причем способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения.

40. Применение фармацевтической композиции по п. 31 в способе лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза, причем способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

41. Применение по п. 39 или 40, где острый миелоидный лейкоз представляет собой впервые выявленный острый миелоидный лейкоз.

42. Применение по п. 39 или 40, где острый миелоидный лейкоз является рецидивирующим, трудно поддающимся лечению или устойчивым к стандартной терапии.

43. Способ снижения уровней белка СК1 α в клетке *ex vivo* или *in vitro*, причем способ включает в себя приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–30.