

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291515 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.22(22) Дата подачи заявки
2020.11.18

(51) Int. Cl. C07D 407/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА HELIOS

(31) 62/937,350

(32) 2019.11.19

(33) US

(86) PCT/US2020/060937

(87) WO 2021/101919 2021.05.27

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

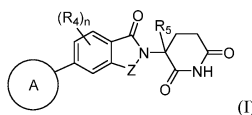
(72) Изобретатель:

Дегнан Эндрю П., Куми Годвин
Кваме, Хуанг Одрис, Балог Джеймс
Аарон, Пурандаре Ашок Винайяк,
Шан Вейфанг, Гуо Ли (US)

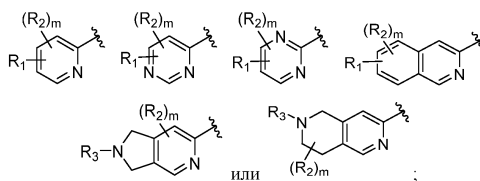
(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их соль, где Z представляет собой CR₆R₆ или C=O; кольцо A представляет собой



и значения R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m и n определены в настоящем документе. Также раскрыты способы применения указанных соединений для ингибирования белка Helios и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Указанные соединения применимы при лечении вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как злокачественная опухоль.

A1

202291515

202291515

A1

СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА HELIOS

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/937,350, поданной 19 ноября 2019 года, которая включена во всей своей полноте в настоящий документ.

Описание

В общем смысле, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют белок Helios. В настоящем документе представлены соединения, содержащие указанные соединения композиции и способы их применения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, которые применимы для лечения пролиферативных нарушений, таких как злокачественная опухоль, и вирусных инфекций.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Регуляторные Т-клетки (Treg) играют существенную роль в регуляции аутоотолерантности и иммунного гомеостаза посредством поддержания ингибирующей активности и толерантности вопреки интенсивным иммунным и воспалительным реакциям. Посредством поддержания стабильного, толерантного и супрессивного фенотипа, Treg ослабляют чрезмерные иммунные реакции и предупреждают или облегчают аутоиммунные реакции. В целом ряде сообщений документально доказано присутствие Treg в тканях опухолей человека. В исследованиях продемонстрирована четкая отрицательная корреляция между количеством Treg и Т-клеточной инфильтрацией опухоли и выживаемостью (Curiel et al., 2004, *Nat. Med.* 10: 942-949; Viguier et al., 2004, *J Immunol.* 1173:1444-1453; Beyer et al., 2006, *Blood* 108: 804-811; Zou et al., 2006, *Nat. Rev. Immunol.* 6: 295-307), что предполагает возможно ключевую роль Treg в предупреждении развития эффективного противоопухолевого иммунитета. Накопленные доказательства указывают на то, что Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ Treg преимущественно инфильтрируют опухоли и, по-видимому, препятствуют иммунным реакциям в отношении опухолевых клеток у грызунов и людей. Будучи активированными специфическим антигеном, Treg супрессируют *in vitro*

Т-клетки-респондеры антиген-неспецифическим и пассивным образом (Takahashi et al., 1998, *Int Immunol.* 10:1969–80; Thornton et al., 1998, *J Exp. Med.* 188:287–96). Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ Treg, по-видимому, способны супрессировать широкий диапазон противоопухолевых иммунных реакций с участием CD4⁺ хелперных Т-клеток, CD8⁺ Т-клеток, естественных клеток-киллеров и естественных Т-клеток-киллеров (Tanaka et al., 2017, *Cell Research* 27:109–118). Внутриопухолевая деплеция CD25⁺CD4⁺ Treg индуцирует регрессию развившихся опухолей с изменением цитокинового окружения в опухолевых очагах (Yu et al., 2005, *J Exp Med.* 201: 779–91). Кроме того, перенос Treg-деплетированных CD4⁺ Т-клеток существенно усиливал противоопухолевые иммунные реакции в сравнении с переносом Т-клеток, содержащих Treg (Antony et al., 2005, *J Immunol* 174:2591–601). Опухоль-инфильтрирующие Treg, активированные либо полученными из опухоли аутоантигенами, либо опухоль-ассоциированными антигенами, могут аналогичным образом супрессировать противоопухолевые иммунные реакции. Модулирование активностей ключевых факторов регуляции дифференцировки Treg может представлять собой потенциальную терапевтическую стратегию для лечения определенных заболеваний, включая злокачественную опухоль и вирусные инфекции.

FoxP3⁺CD4⁺ Treg являются необычайно стабильными. Все еще проводятся исследования с целью понять генетические механизмы, которые обеспечивают их фенотипическую стабильность после экспансии клеток в процессе воспаления, инфекции или аутоиммунных реакций. Факторы транскрипции (TF), отвечающие за поддержание стабильного иммуносупрессивного фенотипа Treg, по-видимому, способствуют этому процессу. Ген Helios (IKZF2), представитель семейства TF Ikaros, отличается от других представителей семейства Ikaros его селективной экспрессией тимоцитами, претерпевающими негативную селекцию, а также регуляторными линиями CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Helios экспрессируется двумя регуляторными линиями Т-клеток, FoxP3⁺CD4⁺ и Ly49⁺CD8⁺ Treg, которые крайне важны для поддержания аутоотолерантности (Kim et al., 2015, *Science* 350:334–339; Sebastian et al., 2016, *J Immunol* 196:144–155). Интересно, что в недавних исследованиях высказано предположение, что хотя Helios практически необязателен для активности Treg в стабильном состоянии, регуляция Helios генетической программы FoxP3⁺CD4⁺ Treg в контексте воспаления крайне важна для поддержания стабильного фенотипа и потенцирования супрессивной функции (Thornton et al., 2010, *J Immunol.* 184:3433–3441; Kim et al., 2015). Было продемонстрировано, что экспрессия Helios Treg является ключевой в их способности поддерживать супрессирующий и толерантный фенотип вопреки интенсивным воспалительным реакциям. Было продемонстрировано, что активация пути IL-2Rα–STAT5 является ключевым фактором для обеспечения

выживаемости и стабильности Treg (Kim et al., 2015). Helios играет важную роль в поддержании фенотипа FoxP3⁺CD4⁺ Treg путем проявления доминантного, присущего лимфоцитам ингибирования для предупреждения аутоиммунного заболевания в присутствии сильно активированных аутореактивных Т-клеток от мышей линии Scurfy, у которых отсутствует Forkhead домен FoxP3. У клеток-химер из костного мозга (BM), развившихся из Helios^{-/-}/Scurfy BM, но из Helios^{+/+}/Scurfy BM, быстро развивались аутоиммунные реакции (Kim et al., 2015). Данные наблюдения указывают на важный вклад Helios в селекцию, дифференцировку и функционирование аутореактивных Т-клеток. Проявляемая Treg иммуносупрессия может препятствовать противоопухолевым иммунным реакциям. Селективный дефицит Helios в FoxP3⁺CD4⁺ Treg приводит к повышенной нестабильности Treg и к превращению внутриопухолевых CD4⁺ Treg в эффекторные Т-клетки (Teff). Нестабильность внутриопухолевых Treg может увеличивать количество клеток Teff внутри опухолей, как сочетанный результат превращения Treg и сниженной супрессирующей активности Treg. Кроме того, у Helios-дефицитных внутриопухолевых Treg наблюдались дефектные по IL-2 ответы, что приводит к снижению числу активированных Treg, и также может способствовать повышенной активности внутриопухолевых Teff. Взаимодействие между опухолевыми клетками и инфильтрирующими иммунными клетками ведет к секреции воспалительных медиаторов, включая TNF- α , IL-6, IL-17, IL-1 и TGF- β , и к формированию местного воспалительного окружения (Kim et al., 2015).

Нестабильность линии Helios-дефицитных Treg также сопровождается сниженной экспрессией FoxP3 и приводит к приобретению эффекторного фенотипа путем продуцирования провоспалительных цитокинов. Превращение в эффекторную клетку Helios-дефицитных Treg в микроокружении опухолевой ткани ассоциировано с увеличенной экспрессией генов, которые регулируют фенотип Teff (Yates et al., 2018, *PNAS*, 2018, 115: 2162-2167). Приобретение нестабильного фенотипа при дефиците Helios возникает только в границах опухолевого микроокружения (TME), но не в периферических лимфоидных органах (Nakagawa et al., 2016, *PNAS* 113: 6248-6253). В хроническом воспалительном TME дефицит Helios в Treg может существенно компенсировать подавленные генетические программы, ассоциированные с дифференциацией хелперных Т-клеток, путем активации TF и эффекторных цитокинов, ассоциированных с хелперными Т-клетками. Такие генетические изменения Helios-дефицитных Treg наиболее очевидны в субпопуляции Treg с высокой аффинностью к аутоантигенам, что продемонстрировано посредством усиленной экспрессии GITR/PD-1 и повышенной чувствительности к аутоантигенам. Их комбинированные эффекты могут промотировать в границах TME

превращение фенотипа из Treg в Teff с усиленным вовлечением Т-клеточного рецептора (TCR) и костимулирующей экспрессией рецептора Treg, приводя к мысли, что нарушения в экспрессии генов в качестве главной отличительной черты превращения Treg, являются зависимыми от иммунного окружения (Yates et al., 2018).

Сниженная экспрессия Helios в FoxP3⁺CD4⁺ Treg может обеспечивать превращение Treg памяти в клетки Teff, которые экспрессируют аутореактивные Т-клеточные рецепторы со специфичностью к опухолевым антигенам. Измененная сигнатура Treg может быть селективно индуцирована в условиях хронического воспаления в растущей опухоли. Helios-дефицитные Treg могут демонстрировать репертуар TCR с уклоном в сторону высокой аффинности в отношении аутопептидов/МНС, что может промотировать устойчивую активацию в границах ТМЕ (Yates et al., 2018). Ввиду повышенной аутореактивности TCR в CD4⁺ Treg в сравнении с обычными Т-клетками, превращение Treg может давать начало очень мощным эффекторным CD4⁺ Т-клеткам, сопровождаясь ослабленной Treg-опосредованной супрессией в границах ТМЕ. Более эффективная стратегия может зависеть от подходов, которые внутриопухолевые Treg селективно преобразуются в клетки Teff без воздействия на системную популяцию Treg. Фармакологическое воздействие на Helios как на ключевой фактор при поддержании числа и функциональной стабильности Treg в ответ на различные иммунологические изменения может относиться к стратегиям, которые усиливают существующую противоопухолевую иммунотерапию. Поскольку превращение Treg в Teff может быть ограничено воспалительным внутриопухолевым микроокружением, нацеленные на Helios подходы на основе антител или низкомолекулярных соединений могут привести к улучшенной Treg-зависимой иммунотерапии злокачественных опухолей. Важно, что превращение Helios-дефицитных Treg происходит только в границах местного воспалительного окружения опухоли. Такой подход может не провоцировать аутоиммунные побочные эффекты, ассоциированные с системным снижением Treg. В этой связи, стратегии со специфическим использованием Helios-зависимого контроля внутриопухолевого фенотипа Treg, представляют собой значимую перспективу улучшения иммунотерапии злокачественных опухолей. Кроме того, также сообщалось, что удаление Foxp3⁺ Treg усиливало поствакцинальные противоопухолевые Т-клеточные реакции (Nishikawa et al., 2010, *Int. J. Cancer* 127: 759–767), наводя на мысль, что снижение уровней Helios может быть благоприятным для бустирования эффективности вакцин против злокачественных опухолей.

Помимо противоопухолевой иммунотерапии, в процессе вирусной инфекции клетки Treg могут ограничивать иммунопатологию, возникающую вследствие чрезмерного воспаления, но все еще потенциально ингибируя эффективные противовирусные Т-

клеточные реакции и усиливая персистенцию вируса (Schmitz et al., 2013, *PLOS Pathogens* 9: e1003362). Хроническая, но не острая, инфекция вирусом лимфоцитарного хориоменингита у мышей приводит к значимой экспансии Foxp3⁺ Treg, задействуя потенциальный механизм, при котором определенные инфекционные агенты могут избегать иммунных реакций со стороны хозяина путем активации и экспансии Treg (Punkosdy et al., 2011, *PNAS* 108: 3677–3682). Преимущества в лечении могут достигаться путем снижения уровней Helios в активированных Treg в контексте соответствующих хронических вирусных инфекций.

Существует потребность в соединениях, применимых в качестве ингибиторов белка Helios.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их солям, которые применимы для снижения уровней белка Helios, снижения уровней активности Helios и/или ингибирования уровней экспрессии Helios в клетках.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или нарушения путем снижения активности белка Helios, причем способ включает в себя введение пациенту соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным веществам для получения соединений формулы (I) и/или их солей.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для снижения уровней белка Helios, снижения уровней активности Helios и/или ингибирования уровней экспрессии Helios в клетках с целью регуляции дифференцировки Treg, для лечения определенных заболеваний, включая злокачественную опухоль и вирусные инфекции.

Соединения формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут применяться для лечения, предупреждения или излечения вирусных инфекций и различных пролиферативных нарушений, таких как злокачественная опухоль. Фармацевтические

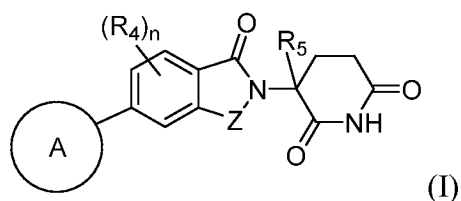
композиции, содержащие указанные соединения, применимы для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в целом ряде терапевтических областей, таких как вирусные инфекции и злокачественная опухоль.

Указанные и другие отличительные признаки настоящего изобретения будут представлены далее в развернутом виде по мере раскрытия настоящего изобретения.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили соединения, которые ингибируют белок Helios путем облегчения взаимодействия белка Helios и соответствующего убиквитин E3 – лигазного комплекса (Cullin4-Cereblon, CUL4-CRBN). Указанные соединения снижают уровни белка Helios, снижают уровни активности Helios и/или ингибируют уровни экспрессии Helios в клетках с целью регуляции дифференцировки Treg. Указанные соединения применимы для лечения определенных заболеваний, включая злокачественную опухоль и вирусные инфекции. Указанные соединения предусмотрены для применения в качестве фармацевтических средств с требуемыми параметрами стабильности, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственного средства.

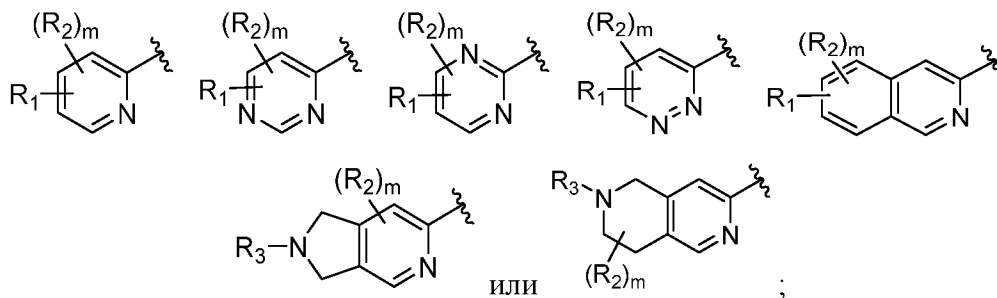
Первый аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I):



или его соли, где:

Z представляет собой CR_6R_6 или $C=O$;

кольцо A представляет собой:



R_1 представляет собой $-(CR_zR_z)_{1-2}NR_{1a}R_{1b}$;

R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-C(O)(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-CH(\text{фенил})(C_{1-2} \text{ гидроксиалкил})$, $-CR_xR_xCR_x(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-(CR_xR_x)_{1-3}R_{1c}$, $-(CR_xR_x)_{1-3}OR_{1c}$ или $-C(O)R_{1c}$;

R_{1b} представляет собой водород, C_{1-3} алкил или $-CH_2(\text{фенил})$;

или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, азоканила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, изоиндолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, пирролидинила, пирролидинонила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 2 R_{1e} ;

R_{1c} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, фенил, оксетанил, азетидинил, фуранил, пиранил, пирролил, пирролидинил, пирролидинонил, пиразолил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, диоксотетрагидротиопиранил, диоксидотетрагидротиофенил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен 0 – 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-C(O)O(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-NR_yR_y$, $-S(O)_2(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-CH_2(\text{фенил})$, $-NO_2$, C_{3-6} циклоалкила, имидазолила и фенила;

R_{1d} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-NR_yR_y$, $-NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-C(O)(C_{1-3} \text{ алкил})$, $-C(O)NR_yR_y$, $-CH_2(\text{фенил})$, $-CH_2(\text{метилпирролидинил})$, $-CH_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-CH(\text{фенил})_2$, $-C(O)(\text{тетрагидрофуранил})$, $-C(O)(\text{фуранил})$, $-S(O)_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

R_{1e} представляет собой $-CH_3$;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} фторалкокси; NR_2 ($R = H$, C_{1-3} алкил), необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил;

R_3 представляет собой R_{1a} ;

каждый R_4 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} фторалкокси;

R_5 представляет собой водород, F или C_{1-3} алкил;

каждый R_6 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R_z независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$; или два R_z , присоединенные к одному и тому же атому углерода, формируют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо;

m равен 0, 1 или 2; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где:

R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-4} гидроксильный алкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C(O)O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C(O)NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C(O)}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{C}_{1-2} \text{ гидроксильный алкил})$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{1c}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OR}_{1c}$ или $-\text{C(O)R}_{1c}$;

или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, азоканила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, изоиндолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 2 R_{1e} ;

R_{1c} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, оксетанил, фуранил, пирролил, пирролидинил, пирролидинонил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, диоксотетрагидротиопиранил, диоксидотетрагидротиофенил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен 0 – 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} гидроксильного алкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NO}_2$, C_{3-6} циклоалкила, имидазолила и фенила;

R_{1d} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-NR_xR_y$, $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NR_yR_y$, $-CH_2(\text{фенил})$, $-CH_2(\text{метилпирролидинил})$, $-CH_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-CH(\text{фенил})_2$, $-C(O)(\text{тетрагидрофуранил})$, $-C(O)(\text{фуранил})$, $-S(O)_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

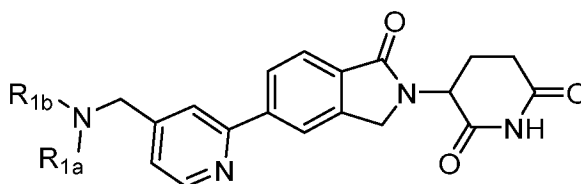
каждый R_4 независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

R_5 представляет собой водород, F или $-CH_3$;

m равен 0 или 1; и

n равен 0, 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, характеризующимся структурой:



где:

R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH(\text{фенил})(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2CH(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-CR_xR_yR_{1c}$, $-CH_2CH_2R_{1c}$, $-CH_2CH_2CH_2R_{1c}$ или $-CH_2CH_2OR_{1c}$;

или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, diaзепанила, диоксидотиоморфолина, морфолина, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 1 R_{1e} ;

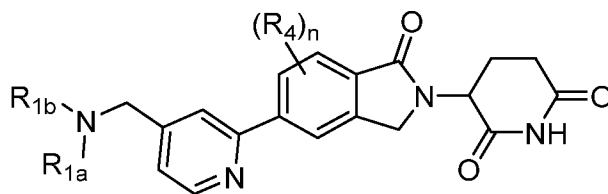
R_{1c} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, оксетанил, фуранил, пирролидинил, пирролидинонил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен 0 – 2 заместителями, независимо

выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NO}_2$, циклопропила, имидазолила и фенила;

R_{1d} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил})$, $-\text{CH}_2(\text{бензо}[\text{d}][1,3]\text{диоксолил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминфенил, пиперидинил, пиазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил; и

R_{1e} представляет собой $-\text{CH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, характеризующимся структурой:



где:

R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{1c}$;

или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 1 R_{1e} ;

R_{1c} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, оксетанил, фуранил, пирролидинил, пирролидионил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен 0 – 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$,

$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NO}_2$, циклопропила, имидазолила и фенила;

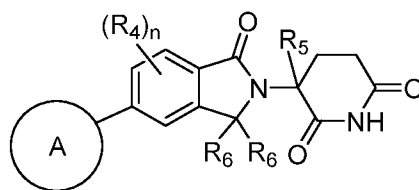
R_{1d} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил})$, $-\text{CH}_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофурил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фурил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил; и

R_{1e} представляет собой $-\text{CH}_3$;

R_4 представляет собой $-\text{CH}_3$; и

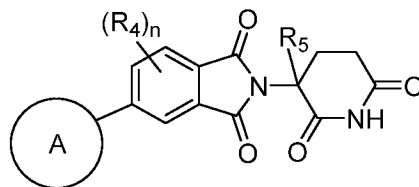
n равен 0 или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой CR_6R_6 . Соединения указанного варианта осуществления характеризуются структурой:



В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_6 независимо представляет собой водород или $-\text{CH}_3$. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R_6 представляет собой водород.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой $\text{C}=\text{O}$. Соединения указанного варианта осуществления характеризуются структурой:



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{C}_{1-2} \text{ гидроксиалкил})$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{1c}$,

$-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OR}_{1c}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{1c}$; и R_{1b} представляет собой водород, C_{1-3} алкил или $-\text{CH}_2(\text{фенил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-4} гидроксильный алкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{C}_{1-2} \text{ гидроксильный алкил})$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{1c}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OR}_{1c}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{1c}$; и R_{1b} представляет собой водород, C_{1-3} алкил или $-\text{CH}_2(\text{фенил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{1c}$; и R_{1b} представляет собой водород, C_{1-3} алкил или $-\text{CH}_2(\text{фенил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, азоканила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, изоиндолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, пирролидинила, пирролидинонила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 2 R_{1e} . В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_{1d} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил})$, $-\text{CH}_2(\text{бензо[d][1,3]диоксолил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R_{1d} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил})$, $-\text{CH}_2(\text{бензо[d][1,3]диоксолил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил,

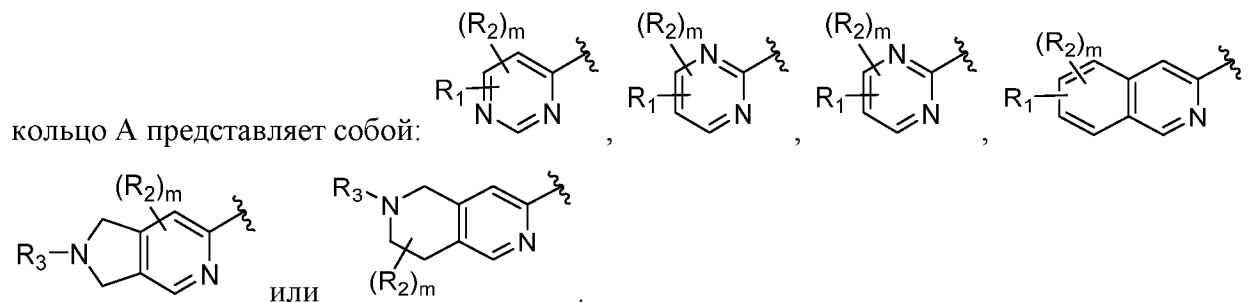
аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, азоканила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, изоиндолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 2 R_{1e} . В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_{1d} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-NR_xR_y$, $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NR_yR_y$, $-CH_2(\text{фенил})$, $-CH_2(\text{метилпирролидинил})$, $-CH_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-CH(\text{фенил})_2$, $-C(O)(\text{тетрагидрофуранил})$, $-C(O)(\text{фуранил})$, $-S(O)_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R_{1d} представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2(\text{фенил})$, $-CH_2(\text{метилпирролидинил})$, $-CH_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-CH(\text{фенил})_2$, $-C(O)(\text{тетрагидрофуранил})$, $-C(O)(\text{фуранил})$, $-S(O)_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил.

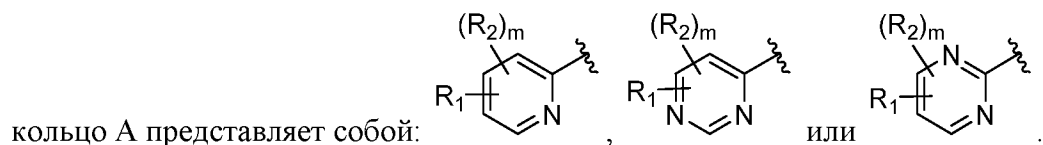
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 1 R_{1e} . В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_{1d} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-NR_xR_y$, $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NR_yR_y$, $-CH_2(\text{фенил})$, $-CH_2(\text{метилпирролидинил})$, $-CH_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-CH(\text{фенил})_2$, $-C(O)(\text{тетрагидрофуранил})$, $-C(O)(\text{фуранил})$, $-S(O)_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил. В данный

вариант осуществления также включены соединения, в которых R_{1d} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил})$, $-\text{CH}_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

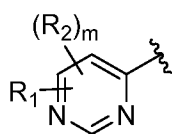


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-\text{CR}_x\text{R}_y\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{1c}$; или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, diaзепанила, диоксидотиоморфолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 1 R_{1e} ; R_{1c} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, оксетанил, фуранил, пирролидинил, пирролидинонил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен

0 – 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, –CN, –OH, –CH₃, –CF₃, –OCH₃, –OCF₃, –C(O)OCH₃, –NH(CH₃), –N(CH₃)₂, –S(O)₂CH₃, –S(O)₂N(CH₃)₂, –CH₂(фенил), –NO₂, циклопропила, имидазолила и фенила; R_{1d} представляет собой –CH₃, –CH(CH₃)₂, –OCH(CH₃)₂, –N(CH₃)₂, –NHC(O)CH₃, –C(O)CH₃, –C(O)NH₂, –C(O)N(CH₂CH₃)₂, –CH₂(фенил), –CH₂(метилпирролидинил), –CH₂(бензо[d][1,3]диоксолил), –CH(фенил)₂, –C(O)(тетрагидрофуранил), –C(O)(фуранил), –S(O)₂(метилфенил), фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил; и

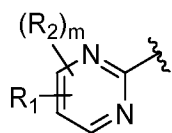
R_{1e} представляет собой –CH₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где



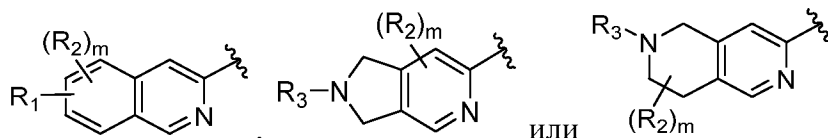
кольцо А представляет собой:

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где



кольцо А представляет собой:

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где



кольцо А представляет собой:

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R₄ независимо представляет собой F, Cl, –CN, C_{1–2} алкил, C_{1–2} фторалкил, C_{1–2} алкокси или C_{1–2} фторалкокси. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R₄ независимо представляет собой F, Cl, –CN, –CH₃, –CF₃, –OCH₃ или –OCF₃. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R₄ независимо представляет собой F, –CN, –CH₃ или –CF₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R₅ представляет собой водород, дейтерий, C_{1–2} алкил или F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R₅ представляет собой водород, дейтерий, –CH₃ или F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R₅ представляет собой водород, дейтерий или –CH₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_5 представляет собой водород, дейтерий или F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_5 представляет собой F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_5 представляет собой $-CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_5 представляет собой водород или дейтерий.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_5 представляет собой дейтерий.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R_6 независимо представляет собой водород или C_{1-2} алкил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_6 независимо представляет собой водород или $-CH_3$. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R_6 представляет собой водород.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где m равен 0, 1 или 2. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 0 или 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых m равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где n равен 0, 1 или 2. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых n равен 0 или 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где упомянутое соединение представляет собой 3-(5-{4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1); 3-(5-(4-((бензиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (2); 3-(5-(4-((метил(пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3); 3-(5-(4-((этил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-пиперидин-2,6-дион (4); 3-(5-(4-((этил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5); 3-(5-(4-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)-метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (7); 3-(5-(4-((бутил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (9); 3-(5-(4-(((циклопропилметил)(пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (10); 3-(5-(4-((метил(2-(пиридин-2-ил)этил)амино)метил)-

пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (16); 3-(5-(4-((бензил(изопропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (19); 3-(5-(4-(((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (21); 3-(5-(4-((этил(пиридин-4-илметил)амино)-метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (22); 3-(5-(4-((метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (29); 2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид (34); 3-(5-(4-((метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (49); 3-(5-(4-((диэтиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (50); 3-(5-(4-(((циклогексилметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (54); 3-(1-оксо-5-(4-(((1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (55); 3-(5-(4-(((2-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (56); 3-(5-(4-(((3-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (57); 3-(5-(4-(((4-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (58); 3-(5-(4-(((циклогексилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (59); 3-(5-(4-((бутиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (61); 3-(1-оксо-5-(4-((пропиламино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (62); 3-(1-оксо-5-(4-((фенэтиламино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (63); 3-(5-(4-(((циклопропилметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (64); 3-(5-(4-((неопентиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (65); 3-(1-оксо-5-(4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (66); 3-(5-(4-(((4-метоксибензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (67); 3-(5-(4-(((2-метоксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (68); 3-(5-(4-(((1-циклопропилциклобутил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (77); 3-(5-(4-(((2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (80); 3-(1-оксо-5-(4-(((1R,2R)-2-фенилциклопентил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (84); 3-(5-(4-((циклопентиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (86); 3-(5-(4-((циклогексиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (87); 3-(5-(4-(((2-морфолиноэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

(88); 3-(5-(4-((*трет*-бутиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (89); 3-(5-(4-(((2,2-дифенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (90); N-(2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)этил)ацетамид (91); 3-(5-(4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (92); 3-(5-(4-(((2-хлорфенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (93); 3-(5-(4-(((4-хлорфенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (94); 3-(5-(4-(((4-метоксифенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (95); 3-(5-(4-(((4-гидроксифенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (96); 3-(5-(4-((изопентиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (97); 3-(1-оксо-5-(4-(((3-фенилпропил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (98); 2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)ацетонитрил (99); 2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)ацетамид (100); 3-(5-(4-(((4-гидроксициклогексил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (101); 3-(5-(4-(((3-хлорфенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (102); 3-(1-оксо-5-(4-(((2-феноксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (103); 3-(5-(4-(((1-бензилпирролидин-3-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (104); 3-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)пропанамид (105); 3-(5-(4-(((2-(бензо[d]тиазол-2-ил)этил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (106); 3-(5-(4-(((4-(диметиламино)циклогексил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (107); 3-(5-(4-((циклобутиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (108); 3-(5-(4-((циклопропиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (109); 3-(1-оксо-5-(4-(((2-фенилтиазол-4-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (110); 3-(1-оксо-5-(4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (111); метил-3-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)пропаноат (112); 3-(5-(4-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (113); 3-(5-(4-(((3-морфолинопропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (114); 3-(1-оксо-5-(4-(((3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (115); 3-(5-

(4-((этиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (116); 3-(1-оксо-5-(4-(((R)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (122); 3-(1-оксо-5-(4-(((S)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (123); 3-(5-(4-(((1-гидроксициклогексил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (124); 3-(5-(4-(((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (126); 3-(5-(4-(((4-гидроксипиридин-2-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (128); 3-(5-(4-(((оксетан-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (129); 3-(5-(4-(((R)-3-гидрокси-1-фенилпропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (131); 3-(5-(4-(((метил((S)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (136); 3-(5-(4-(((метил((R)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (137); 3-(5-(4-(((метил((1R,2R)-2-(метиламино)циклогексил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (140); 3-(5-(4-(((метил(2-фенилпропан-2-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (142); 3-(1-оксо-5-(4-(((3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (144); 3-(5-{4-[(метиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (145); 4-{[(2-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридин-4-ил}метил)(метил)амино]метил}-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид (146); 3-(5-(4-(((4-фторбензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (147); 3-(5-(4-(((метил(3-(трифторметил)бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (148); 3-(5-(4-(((метил(4-(трифторметил)бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (149); 4-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)(метил)амино)метил)бензонитрил (150); 3-(5-(4-(((метил(4-нитробензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (151); 3-(5-(4-(((3,4-дифторбензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (152); метил-4-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)(метил)амино)-метил)бензоат (153); 3-(5-(4-(((4-хлорбензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (154); 3-(5-(4-(((метил(хинолин-8-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (155); 3-(5-(4-(((метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (156); 3-(5-(4-(((метил(4-(метилсульфонил)-

бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (157); 3-(5-(4-(((3-метоксибензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (158); 3-(5-(4-((метил(пиридин-3-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (159); 3-(5-(4-((метил(пиридин-4-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (160); 3-(5-(4-((метил(4-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-пиперидин-2,6-дион (161); 3-(5-(4-((метил(нафталин-2-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (162); 3-(5-{4-[(дибензиламино)метил]-пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (163); 3-[5-(4-{[бензил(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (164); 3-{5-[4-({[(6-метоксипиридин-3-ил)метил](метил)амино}-метил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (168); 3-(5-(4-((((1Н-индазол-4-ил)метил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (169); 3-(5-(4-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (170); 3-(5-(4-((метил(фенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (171); 3-(5-(4-((((фуран-3-илметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (172); 3-(5-(4-((((циклопропилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (173); 3-(5-(4-((метил((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (174); 3-(5-(4-((((циклопентилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (175); 3-(5-(4-((метил(тиазол-2-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (176); 3-(5-(4-((((4-(1Н-имидазол-1-ил)бензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (177); 3-(5-(4-((((циклобутилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (178); 3-(5-(4-((изобутил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (179); 3-(5-(4-((изопентил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (180); 3-(5-(4-((((1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (181); 3-(5-(4-((метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (182); 3-(5-(4-((метил(хиноксалин-2-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (183); 3-(5-(4-((метил(3,3,3-трифторпропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (184); 3-(5-(4-((((4-гидоксибутан-2-ил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (185); или 3-(5-(4-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-6-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (194).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где упомянутое соединение представляет собой 3-(5-(4-((этил(метил)амино)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (6); 3-(1-оксо-5-(4-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (8); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (11); 3-(5-(4-((4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (12); 1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (13); 3-(5-(4-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (14); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (15); 3-(5-(4-([1,4'-бипиперидин]-1'-илметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (17); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (18); 3-(5-(4-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (20); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (23); 3-(5-(4-((4-(фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (24); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (25); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(пирразин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (26); 3-(5-(4-((3-метил-4-(мета-толил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (27); 3-(5-(4-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (28); 3-(5-(4-((2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (30); N-((3S)-1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)ацетамид (31); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (32); 3-(5-(4-(((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (33); 3-(5-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (35); 3-(5-(4-((4-бензилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (36); 3-(1-оксо-5-(4-

((3-оксопиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (37); 3-(5-(4-((4-бензилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (38); 3-(5-(4-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (39); 3-(5-(4-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (40); 1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид (41); 3-(5-(4-((4-бензгидрилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (42); 3-(5-(4-((4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (43); 3-(5-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (44); 3-(5-(4-(((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (45); 3-(5-(4-((2-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (46); 3-(5-(4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (47); 3-(5-(4-(азепан-1-илметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (48); 3-(5-(4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (51); 3-(5-(4-((2,2-диметилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (52); 3-(5-(4-((2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (53); 3-(5-(4-((гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (60); 3-(5-(4-(((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (69); 3-(5-(4-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (70); 3-(5-(4-(((R)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (71); 3-(5-(4-(((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (72); 3-(5-(4-(((S)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (73); 3-(5-(4-(((S)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (74); 3-(5-(4-(((R)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (75); 3-(1-оксо-5-(4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (76); 3-(5-(4-(((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (78); 3-(5-(4-((2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (79); 3-(5-(4-(((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (81); 3-(5-(4-((4,4-диметилпиперидин-1-

ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (82); 3-(1-оксо-5-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (83); 3-(5-(4-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (85); 3-(5-(4-((2,2-диметилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (117); 3-(5-(4-((3,3-диметилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (118); 3-(5-(4-((2,5-диметилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (119); 3-(5-(4-(((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120); 3-(5-(4-((4-(4-аминофенил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (121); 3-(5-(4-(((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (125); 3-(5-(4-((6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (127); 3-(5-(4-((3-изопроксизетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (130); 3-(1-оксо-5-(4-((4-тозилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (132); 3-(1-оксо-5-(4-(((S)-2-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (133); 3-(1-оксо-5-(4-(((R)-2-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (134); 3-(1-оксо-5-(4-(((S)-3-фенилпиперидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (135); 3-(1-оксо-5-(4-(((R)-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (138); 3-(1-оксо-5-(4-(((S)-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (139); 3-(1-оксо-5-(4-((4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (141); 3-(1-оксо-5-(4-((3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (143); 3-(5-{4-[(азетидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (165); 3-(5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (166); 4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридин-4-ил}метил)-1^λ6-тиоморфолин-1,1-дион (167); 3-(5-(5-хлор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (186); 3-(5-(5-хлор-4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (187); 3-(5-(5-фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (188); 3-(5-(5-фтор-4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (189); 3-(5-(5-фтор-4-((3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (190);

3-(5-(3-фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (191); 3-(5-(3-фтор-4-((3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (192); 3-(5-(3-фтор-4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (193); 3-(1-оксо-5-(4-((3-(пиридин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (195); 3-(5-(4-((3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (196); 3-(5-(4-((3-метоксiazетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (197); 3-(5-(4-((3-этоксиязетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (198); 3-(1-оксо-5-(4-((4-*нара*-толил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (199); 3-(5-(4-(((S)-2-бензилазиридин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (200); 3-(5-(4-((2-метилазиридин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (201); 1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-N,N-диметилазетидин-3-карбоксамид (202); 3-(1-оксо-5-(4-((3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (203); 3-(1-оксо-5-(4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (204-205); 1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоксамид (206); 3-(5-(4-((4-метокси-3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (207); или 3-(4-фтор-1-оксо-5-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (208).

Настоящее изобретение может осуществлено в различных конкретных формах, не выходя за рамки его сущности или существенных особенностей. Настоящее изобретение охватывает все комбинации аспектов и/или вариантов осуществления настоящего изобретения, отмеченных в настоящем документе. Следует понимать, что все без исключения варианты осуществления настоящего изобретения могут применяться в сочетании с любым другим вариантом осуществления или любыми другими вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для сочетания со всеми без исключения другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления.

Определения

Характерные черты и преимущества настоящего изобретения смогут быть более легко поняты средними специалистами в данной области техники после прочтения последующего подробного раскрытия. Следует понимать, что определенные характерные черты настоящего изобретения, которые для лучшего понимания описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, могут быть объединены с формированием отдельного варианта осуществления. И наоборот, различные характерные черты настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте отдельного варианта осуществления, также могут быть объединены с формированием его подкомбинаций. Предполагается, что варианты осуществления, указанные в настоящем документе как иллюстративные или предпочтительные, являются иллюстративными и неограничивающими.

Если в настоящем документе конкретно не указано иное, то ссылки, приведенные в форме единственного числа, могут также включать в себя множественное число. Например, «а» и «an» могут относиться либо к одному, либо к одному или нескольким.

Используемое в настоящем документе выражение «соединения и/или его соли» относится по меньшей мере к одному соединению, по меньшей мере к одной соли соединений или их комбинации. Например, соединения формулы (I) и/или их соли включают в себя соединение формулы (I); два соединения формулы (I); соль соединения формулы (I); соединение формулы (I) и одну или несколько солей соединения формулы (I); и две или более солей соединения формулы (I).

Если не указано иное, то считается, что любой атом с ненасыщенными валентностями содержит атомы водорода в количестве, достаточном для заполнения валентностей.

Определения, представленные в настоящем документе, имеют преимущественную силу по сравнению с определениями, представленными в любом патенте, заявке на выдачу патента и/или опубликованной заявке на выдачу патента, включенных в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже перечислены определения различных терминов, использованных для описания настоящего изобретения. Указанные определения применяются к терминам в том виде, как они используются по ходу всего изложения раскрытия (кроме некоторых конкретных случаев, когда они иным образом ограничены), будь то индивидуально или как часть большей группы.

По ходу всего изложения раскрытия, для получения стабильных фрагментов и соединений специалистом в данной области техники могут быть выбраны группы и их заместители.

В соответствии с условным обозначением, используемым в данной области техники,

в настоящем документе  используется в структурных формулах для отображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к сердцевинной структуре или структуре основной цепи.

Используемые в настоящем документе термины «галогено» и «галоген» относятся к F, Cl, Br и I.

Термин «циано» относится к группе $-\text{CN}$.

Термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

Термин «оксо» относится к группе $=\text{O}$.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится как к разветвленным, так и к неразветвленным насыщенным алифатическим углеводородным группам, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, *n*-пропил и изопропил), бутил (например, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил) и пентил (например, *n*-пентил, изопентил, неопентил), *n*-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если после символа «C» в нижнем регистре представлены числа, то нижний регистр с большей конкретикой отражает число атомов углерода, которое может содержать определенная группа. Например, «C₁₋₄ алкил» обозначает неразветвленные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

Предполагается, что используемый в настоящем документе термин «фторалкил» включает в себя как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например предполагается, что «C₁₋₄ фторалкил» включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода, например, к метокси ($-\text{OCH}_3$). Например, «C₁₋₃ алкокси» обозначает алкоксигруппы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода.

Термины «фторалкокси» и «-O(фторалкил)» представляют собой определенную выше фторалкильную группу, присоединенную посредством кислородного мостика ($-\text{O}-$). Например, предполагается, что «C₁₋₄ фторалкокси» включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ фторалкоксигруппы.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома углерода от насыщенного кольцевого атома углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, цикlopентил и циклогексил. Если после символа «С» в нижнем регистре представлены числа, то нижний регистр с большей конкретикой отражает число атомов углерода, которое может содержать определенная циклоалкильная группа. Например, «С₃-С₆ циклоалкил» обозначает циклоалкильные группы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода.

Соединения согласно настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, содержащихся в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы включают в себя атомы, характеризующиеся тем же самым атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ¹³C и ¹⁴C. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в ином случае.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для указания на соединения, вещества, композиции и/или лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без проявления излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с приемлемым соотношением пользы и риска.

Соединения формулы (I) могут формировать соли, которые также подпадают под объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то понимают, что ссылка на соединение согласно настоящему изобретению включает в себя ссылку на одну или несколько его солей. Термин «соль(и)» означает кислотную(ые) и/или основную(ые) соль(и), образованные неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I) содержит как основной фрагмент, такой как амин или пиридин или имидазольное кольцо, и кислый фрагмент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (т.е., нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, как например приемлемые соли металла или амина, в

которых катион не вносит существенный вклад в токсичность или биологическую активность соли. Тем не менее, такие соли могут быть применимы, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут выполняться в процессе получения, а потому подпадают под объем настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть получены, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в некоторой среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

Иллюстративные кислотно-аддитивные соли включают в себя ацетаты (такие как ацетаты, образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидройодиды, малеинаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как сульфаты, образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как сульфонаты, упомянутые выше), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты, и т. п.

Иллюстративные основные соли включают в себя соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, с органическими аминами), такими как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или сходные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, и т. п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутил- хлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамил- сульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарил- хлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтил- бромиды), и другие. Предпочтительные

соли включают в себя моногидрохлориды, гидросульфаты, метансульфонаты, фосфаты или нитраты.

Соединения формулы (I) могут быть представлены в виде аморфных твердых вещества или кристаллических твердых веществ. Для получения соединений формулы (I) в виде твердого вещества может использоваться лиофилизация.

Также следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также подпадают под объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Указанная физическая ассоциация включает в себя водородное связывание. В некоторых случаях, сольват будет доступен для выделения, например когда одна или несколько молекул растворителя заключена в кристаллическую структуру кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» охватывает как сольваты в растворах, так и доступные для выделения сольваты. Иллюстративные сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватирования известны из уровня техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники и описаны в документах:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991);
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 203); и
- e) Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

Кроме того, после их получения соединения формулы (I) могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей соединение формулы (I) в количестве, равном или большем чем 99 масс.% («по существу чистое»), которое затем используется или включает в состав смесей, как описано в настоящем документе. Такие «по существу чистые» соединения формулы (I) также рассматриваются настоящим документом как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что выражения «стабильное соединение» и «стабильная структура» указывают на соединение, которое в достаточной мере устойчиво для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с пригодной степенью чистоты и

включение в состав эффективного терапевтического средства. Предполагается, что в настоящем изобретении воплощены стабильные соединения.

Термин «ингибитор Helios» относится к средству, способному снижать уровни белка Helios, снижать уровень активности Helios и/или ингибировать уровень экспрессии Helios в клетках для контроля дифференцировки Treg. Ингибитор Helios может быть обратимым или необратимым ингибитором.

В контексте настоящего документа белок «Helios» относится к белку, который является представителем белков «цинковый палец» семейства Ikaros. У людей Helios кодируется геном IKZF2. Белок Helios также известен как «цинковый палец» 2 семейства IKAROS, ANF1A2, ZNF1A2, ZNFN1A2, белок «цинковый палец» 2 подсемейства 1A и белок «цинковый палец» 2 семейства Ikaros. Представители указанного семейства белков включают в себя Ikaros, Helios, Aiolos, Eos и Pegasus. В контексте настоящего документа белок Helios включает в себя различные изоформы, которые включают в себя приведенные ниже изоформы 1 – 5.

Изоформа 1 (UniProt Q9UKS7-1)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGKCLKDVCGMV
CIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLLH**SGEKPFKCPFC SYACR
RRDALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVMS
HHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSY
PDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISS
AYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNM DGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSH
DHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS LKDIYKVFNGEGEQIRAFKC
EHCRLVFLDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID
NO: 1)

Изоформа 2 (UniProt Q9UKS7-2)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGERP**FHCNQCG**
ASFTQKGNLLRHIKLLHSGEKPFKCPFC SYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRS
YKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVMSHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFER
PAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQ
AINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNM
DGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKED
VKALDTTKAPKGS LKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRLVFLDHVMYTIHMGCHGYRDP
LECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 2)

Изоформа 4 (UniProt Q9UKS7-4)

METEIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
 DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGER**FHCNQCG**
ASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRS
 YKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSHHGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEA
 ELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPIS
 RETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPK
 RKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS LKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLDHVMT
 IHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 3)

Изоформа 6 (UniProt Q9UKS7-6)

METEIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
 DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGK LKCDVCGMV
 CIGPNVLMVHKRSHTGER**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFCPCSYACR
 RRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMS
 HHDS (SEQ ID NO: 4)

Изоформа 7 (UniProt Q9UKS7-7)

METEIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
 DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGER**FHCNQCG**
ASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCSYACRRRDALTGHLRTHSVPPMEDCKEQEPI
 MDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEA
 ELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPIS
 RETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPK
 RKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS LKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLDHVMT
 IHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 5)

Приведенные выше изоформы 1, 2, 4, 6 и 7 белка Helios включают в себя дегрон FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (SEQ ID NO: 6) (полужирный и подчеркнутый). Дегрон представляет собой часть белка, который играет роль в регуляции скорости деградации белка.

В контексте настоящего документа белок «Eos» кодируется геном IKZF4 и также известен как «цинковый палец» 4 семейства IKAROS, ZNFN1A4, белок «цинковый палец» 4 подсемейства 1A, белок «цинковый палец» 4 семейства Ikaros и KIAA1782. Белок Eos включает в себя изоформы, кодируемые следующими двумя изоформами человека 1 (Q9H2S9-1) и 2 (Q9H2S9-2):

Изоформа 1 (UniProt Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRVTPGSHRQGKDNLERDPSGGCVPDFLPQAQDSNHFIMESLFC
 ESSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLE
 KDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRS
 HTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCFCNYACRRRDALTGHLRTH
 SVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQSLSTEAQALAGQPGDEIRDLE
 MVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDPYDVNSGGYEK
 DVELVAHHSLEPGFGSSLA FVGA EHLRPLRLPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELP
 GSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTD TESNHEDRVAGVVSLPQ
 GPPPQPPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFAKCEHC
 RILFLDHVMFTIHMGC HGRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 7)

Изоформа 2 (UniProt Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLQSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVE
 MYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKLKCD
 VCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCFC
 CNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQSL
 STEAQALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQ
 MRFSLSLDPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLA FVGA EHLRPLRLPTNCISELT
 PVISSVYTQMQLPGRLELP GSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDS
 TDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQPPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEV
 LRVVGESGEPVKAFAKCEHCRILFLDHVMFTIHMGC HGRDPFECNICGYHSQDRYEFSS
 HIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 8)

Приведенные выше изоформы 1 и 2 белка Eos включают в себя дегрон FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (SEQ ID NO: 6) (полужирный и подчеркнутый), который является тем же самым, что и дегрон белка Helios.

В контексте настоящего документа белок «Ikaros» кодируется геном IKZF1. Ikaros также известен как «цинковый палец» 1 семейства IKAROS, ZNFN1A1, «цинковый палец» 1 подсемейства 1A, белок «цинковый палец» 1 семейства Ikaros, IK1, лимфоидный фактор транскрипции LyF-1, Hs.54452, PPP1R92, протеинфосфатаза 1, регуляторная субъединица 92, PRO0758, CVID13 и CLL-ассоциированный антиген KW-6. Белок Ikaros включает в себя изоформы, кодируемые аминокислотными последовательностями Q13422-1, Q13422-2, Q13422-3, Q13422-4, Q13422-7 и Q13422-8. Белок Ikaros также включает в себя изоформы, кодируемые аминокислотными последовательностями Q13422-5 и Q13422-6.

В контексте настоящего документа белок «Aiolos» кодируется геном IKZF3. Белок Aiolos также известен как «цинковый палец» 3 семейства IKAROS, ZNFN1A3, «цинковый палец» 3 подсемейства 1A, белок «цинковый палец» 1 семейства Ikaros и AIO. Белок Aiolos

включает в себя изоформы, кодируемые аминокислотными последовательностями Q9UKT9-1, Q9UKT9-3, Q9UKT9-4, Q9UKT9-6, Q9UKT9-7, Q9UKT9-8, Q9UKT9-9 и Q9UKT9-14. Белок Aiolos также включает в себя изоформы, кодируемые аминокислотными последовательностями Q9UKT9-2, Q9UKT9-5, Q9UKT9-10, Q9UKT9-11, Q9UKT9-12, and Q9UKT9-13, Q9UKT9-15 и Q9UKT9-16.

В контексте настоящего документа белок «Pegasus» также известен как «цинковый палец» 5 семейства IKAROS, ZNFN1A5, «цинковый палец» 5 подсемейства 1A и белок «цинковый палец» 5 семейства Ikaros. Белок Pegasus кодируется геном IKZF5.

Используемый в настоящем документе термин «приведение в контакт» относится к сведению воедино указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» белка Helios с соединением формулы (I) включает в себя введение соединения согласно настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, содержащему белок Helios, а также, например, введение соединения формулы (I) в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий белок Helios.

Используемые в настоящем документе термины «лечить», «проведение лечения» и «лечение» относятся к любому типу вмешательства или процесса, проводимого на субъекте, или введения субъекту активного агента с целью реверсии, смягчения, улучшения состояния, ингибирования или замедления, или предупреждение прогрессирования, развития, степени тяжести или рецидивирования ассоциированного с болезнью симптома, осложнения, состояния или биохимического показателя. Наоборот, термины «профилактика» или «предупреждение» относятся к введению субъекту, у которого заболевание отсутствует, с целью предупреждения возникновения заболевания. Термины «лечить», «проведение лечения» и «лечение» не охватывают «профилактику» или «предупреждение».

Предполагается, что «терапевтически эффективное количество» включает в себя количество соединения согласно настоящему изобретению в отдельности или количество комбинации заявленных соединений, или количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективными для снижения уровней белка Helios, снижения уровней активности Helios и/или ингибирования уровней экспрессии Helios в клетках или эффективными для лечения или предупреждения вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как злокачественная опухоль.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «клетка» относится к клетке, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления, клетка *ex vivo* может являться частью образца ткани, извлеченного из организма, такого как млекопитающее. Согласно некоторым вариантам

осуществления, клетка *in vitro* может представлять собой клетку в культуре клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления, клетка *in vivo* представлять собой клетку, находящуюся в организме, таком как млекопитающее.

Термин «пациент» включает в себя человека и других субъектов-млекопитающих, которые получают либо терапевтическое, либо профилактическое лечения.

Термин «субъект» включает в себя любого человека или отличное от человека животное. Например, способы и композиции, раскрытые в настоящем документе, могут применяться для лечения субъекта со злокачественной опухолью. Отличное от человека животное включает в себя всех позвоночных, например, млекопитающих и немлекопитающих, включая отличных от человека приматов, овец, собак, коров, цыплят, амфибий, рептилий, и т. д. Согласно одному варианту осуществления, субъект представляет собой субъекта-человека.

Используемое в настоящем документе выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или несущую среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, технологическое вспомогательное средство (например, лубрикант, тальк, стеарат магния, кальция или цинка, или стеариновая кислота) или инкапсулирующее растворитель вещество, участвующие в переносе или транспортировке заявленного соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель, включая адъювант, вспомогательное вещество или несущую среду, должен быть «приемлемым» в значении совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы, такими как разбавители, консерванты, наполнители, регуляторы текучести, разрыхлители, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, отдушки, антибактериальные средства, противогрибковые средства, лубриканты и диспергирующие агенты, в зависимости от природы способа введения и лекарственных форм; и не являться вредным для пациента.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем.

Полезность

Соединения формулы (I) применимы для лечения злокачественной опухоли.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к комбинированному препарату из соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера или его таутомера, и дополнительного(ых)

терапевтического(их) средства(средств) для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении и/или профилактике множества заболеваний или нарушений, ассоциированных с активностью белка Helios. Комбинированный препарат можно применять для снижения уровня белка Helios, уровня активности Helios и/или уровня экспрессии Helios в клетках с целью регуляции дифференцировки Treg.

Соединения формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), применимы для лечения или предупреждения любых заболеваний или состояний, которые ассоциированы с активностью белка Helios. Такие заболевания включают в себя вирусные и другие инфекции (например, инфекции кожи, желудочно-кишечную инфекцию, инфекции мочевыводящего тракта, мочеполовые инфекции, системные инфекции) и пролиферативные заболевания (например, злокачественную опухоль). Соединения формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), могут вводиться животным, предпочтительно млекопитающим (например, домашним животным, кошкам, собакам, мышам, крысам) и более предпочтительно людям. Для доставки пациенту соединения или фармацевтической композиции может применяться любой способ введения. Согласно определенным вариантам осуществления, соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение формулы (I), вводят перорально. Согласно другим вариантам осуществления, соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение формулы (I), вводят парентерально.

Соединения формулы (I) могут селективно снижать уровни белка Helios, снижать уровни активности Helios и/или ингибировать уровни экспрессии Helios в клетках с целью регуляции дифференцировки Treg. Например, соединения формулы (I) могут применяться для селективного снижения уровней активности Helios и/или ингибирования уровней экспрессии Helios в клетках с целью регуляции дифференцировки Treg в клетке или у индивидуума, нуждающегося в снижении уровней белка Helios, снижении уровней активности Helios и/или ингибировании уровня экспрессии Helios, посредством введения ингибирующего количества соединения формулы (I) или его соли.

Согласно одному аспекту, соединение(я) формулы (I) вводят последовательно до введения иммуно-онкологического средства. Согласно другому аспекту, соединение(я) формулы (I) вводят одновременно с иммуно-онкологическим средством. Согласно еще одному аспекту, соединение(я) формулы (I) вводят последовательно после введения иммуно-онкологического средства.

Согласно другому аспекту, соединения формулы (I) могут быть включены в одну лекарственную форму с иммуно-онкологическим средством.

Иммуно-онкологические средства включают в себя, например, низкомолекулярное лекарство, антитело или другую биологическую или малую молекулу. Примеры биологических иммуно-онкологических средств включают в себя без ограничения вакцины против злокачественных опухолей, антитела и цитокины. Согласно одному аспекту, антитело представляет собой моноклональное антитело. Согласно другому аспекту, моноклональное антитело представляет собой гуманизированное антитело или антитело человека.

Согласно одному аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая, костимулирующего) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующего) сигнала Т-клеткам, которые оба приводят к амплификации антиген-специфических Т-клеточных реакций (часто называемых как регуляторами контрольных точек иммунного ответа).

Определенные стимулирующие и ингибирующие молекулы являются представителями суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, представляет собой семейство B7, которое включает в себя B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, которое связывается с родственными представителями семейства рецепторов TNF, и которые включают в себя CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

Согласно одному аспекту, ответы Т-клеточные реакции быть стимулированы комбинацией соединения формулы (I) и одного или нескольких из (i) антагониста белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин-9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4, и (ii) агониста белка, который стимулирует активацию

Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Другие средства, которые могут быть включены в комбинацию с соединениями формулы (I) для лечения злокачественной опухоли, включают в себя антагонисты ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонисты активирующих рецепторов на NK-клетках. Например, соединения формулы (I) могут быть включены в комбинацию с антагонистами KIR, такими как лирилумаб.

Еще одни средства для комбинированной терапии включают в себя средства, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, включая без ограничения антагонисты CSF-1R, такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

Согласно другому аспекту, соединения формулы (I) могут применяться с одним или несколькими из агонистических средств, которые связываются с положительными костимулирующими рецепторами, блокирующих средств, которые ослабляют сигнальный путь посредством ингибирующих рецепторов, антагонистов и одного или нескольких средств, которые системно увеличивают количество противоопухолевых Т-клеток, средств, которые преодолевают различные иммуносупрессивные метаболические пути в границах микроокружения опухоли (например, блокируют ингибирующее воздействие на рецептор (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют Treg (например, с применением моноклонального анти-CD25 антитела (например, даклизумаб) или посредством истощения *ex vivo* на анти-CD25 гранулах), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предупреждают Т-клеточную толерантность или истощение) и средств, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в опухолевых очагах.

Согласно одному аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист CTLA-4, такой как антагонистическое анти-CTLA-4 антитело. Подходящие анти-CTLA-4 антитела включают в себя, например, YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист PD-1, такой как антагонистическое анти-PD-1 антитело. Подходящие анти-PD-1 антитела включают в себя, например, OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). Иммуно-онкологическое средство также может включать в себя пидилизумаб (CT-011), хотя специфичность его связывания с PD-1 находится под вопросом. Другим подходом к таргетированию рецептора

PD-1 является рекомбинантный белок, составленный из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), конденсированного с Fc-фрагментом IgG1, называемый AMP-224.

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист PD-L1, такое как антагонистическое анти-PD-L1 антитело. Подходящие анти-PD-L1 антитела включают в себя, например, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO207/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист LAG-3, такой как антагонистическое анти-LAG-3 антитело. Подходящие анти-LAG-3 антитела включают в себя, например, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист CD137 (4-1BB), такой как антагонистическое анти-CD137 антитело. Подходящие анти-CD137 антитела включают в себя, например, урелумаб и PF-05082566 (WO12/32433).

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист GITR, такой как агонистическое анти-GITR антитело. Подходящие анти-GITR антитела включают в себя, например, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) и MK-4166 (WO11/028683).

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист IDO. Подходящие IDO антагонисты включают в себя, например, INCB-024360 (WO206/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), индоксимод или NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист OX40, такой как агонистическое анти-OX40 антитело. Подходящие анти-OX40 антитела включают в себя, например, MEDI-6383 или MEDI-6469.

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист OX40L, такой как антагонистическое анти-OX40L антитело. Подходящие анти-OX40L антагонисты включают в себя, например, RG-7888 (WO06/029879).

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист CD40, такой как агонистическое анти-CD40 антител. Согласно еще другому варианту осуществления, иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист CD40, такой как антагонистическое анти-CD40 антитело. Подходящие анти-CD40 антитела включают в себя, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист CD27, такой как агонистическое анти-CD27 антитело. Подходящие анти-CD27 антитела включают в себя, например, варлилумаб.

Согласно другому аспекту, иммуно-онкологическое средство представляет собой MGA271 (к В7Н3) (WO11/109400).

Предполагается, что комбинированная терапия охватывает введение указанных терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также введение указанных терапевтических средств или по меньшей мере двух из терапевтических средств по существу одновременно. По существу одновременное введение может выполняться, например, путем введения субъекту одной лекарственной формы с фиксированным соотношением каждого терапевтического средства, или в виде множества отдельных лекарственных форм для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического средства может быть осуществлено любым подходящим путем введения, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и непосредственное всасывание через слизистую оболочку тканей. Терапевтические средства могут вводиться посредством одного и того же пути или посредством различных путей введения. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации может вводиться посредством внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства сочетания могут вводиться перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства могут вводиться перорально, или все терапевтические средства могут вводиться посредством внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может включать в себя введение описанных выше терапевтических средств в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственными способами терапии (например, с хирургическим вмешательством или лучевой терапией). Если комбинированная терапия дополнительно включает в себя нелекарственные способы терапии, то такие нелекарственные способы терапии могут осуществляться в любое подходящее время при условии достижения благоприятного эффекта от совместного действия комбинации терапевтических средств и нелекарственных способов терапии. Например, в соответствующих случаях, благоприятный эффект все же достигается, если нелекарственный способ терапии разнесен во времени с введением терапевтических средств на срок, предположительно, до суток или даже недель.

Типы злокачественных опухолей, которые могут подвергаться лечению соединением формулы (I) включают в себя без ограничения злокачественные опухоли головного мозга, злокачественные опухоли кожи, злокачественные опухоли мочевого пузыря, злокачественные опухоли яичника, злокачественные опухоли молочной железы, злокачественные опухоли желудка, злокачественные опухоли поджелудочной железы,

злокачественные опухоли предстательной железы, злокачественные опухоли толстого кишечника, злокачественные опухоли крови, злокачественные опухоли легкого и злокачественные опухоли костей. Примеры таких типов злокачественных опухолей включают в себя нейробластому, карциному кишечника, такую как карцинома прямой кишки, карциному толстого кишечника, семейную аденоматозную полипозную карциному и наследственный неполипозный колоректальный рак, карциному пищевода, карциному губы, карциному гортани, карциному гортаноглотки, карциному языка, карциному слюнных желез, карциному желудка, аденокарциному, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, карциному почки, карциному паренхимы почки, карциному яичника, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, хориокарциному, карциному поджелудочной железы, карциному предстательной железы, карциному яичка, карциному молочной железы, карциному мочевыводящих путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиомы, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, острый лимфолейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), острый миелолейкоз (AML), хронический миелолейкоз (CML), Т-клеточный лимфолейкоз взрослых, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), гепатоцеллюлярную карциному, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, хориоидную меланому, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

Одно или несколько дополнительных фармацевтических средств или способов лечения, например, таких как противовирусные средства, химиотерапевтические средства или другие противораковые средства, иммуностимуляторы, иммуносупрессанты, облучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2 и GM-CSF), и/или ингибиторы тирозинкиназы, могут необязательно применяться в комбинации с соединениями формулы (I) для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с белком Helios. Указанные средства могут быть включены в комбинацию с соединениями согласно настоящему изобретению в единой лекарственной форме, или указанные средства могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают в себя, например, алкилирующие средства (включая без ограничения азотистые иприты,

производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (CYTOXAN®), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилен-тиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

При лечении меланомы подходящие средства для применения в комбинации с соединениями формулы (I) включают в себя: дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «Дартмутскую схему», которая состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC, темозоломида или YERVOY™. При лечении меланомы соединения формулы (I) также могут быть включены в комбинацию с иммунотерапевтическими лекарствами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF).

При лечении меланомы соединения формулы (I) также могут применяться в комбинации с вакцинальной терапией. Вакцины против меланомы представляют собой вакцины, в некоторой степени аналогичные противовирусным вакцинам, которые применяются для предупреждения вызванных вирусами заболеваний, таких как полиомиелит, корь и эпидемический паротит. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, могут вводиться в виде инъекции пациенту для стимулирования иммунной системы организма с целью разрушения клеток меланомы.

Меланомы, которые ограничены верхними или нижними конечностями, также могут лечиться комбинацией средств, включающей одно или несколько соединений формулы (I), с применением методики изолированной гипертермической перфузии конечностей. Такой протокол лечения разделяет по времени циркуляцию в пораженной конечности от остального организма и включает в себя инъекционное введение высоких доз химиотерапии в питающую конечность артерию, обеспечивая тем самым высокие дозы в области опухоли без воздействия на внутренние органы таких доз, которые в противном случае могли бы вызвать тяжелые побочные эффекты. Обычно такую жидкость подогревают до 38,9°C – 40°C. Мелфалан является наиболее часто применяемым в такой химиотерапевтической процедуре лекарством. Оно может быть введено вместе с другим средством, называемым фактором некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают в себя, например, антиметаболиты (включая без ограничения антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, фосфат флударабина, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства дополнительно включают в себя, например, определенные природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ара-С, паклитаксел (таксол), митрамицин, доксико-формицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно, IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические средства включают в себя навелбен, СРТ-11, анастрозол, летразол, капецитабин, релоксафин и дролоксафин.

Также применимы цитотоксические средства, такие как эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; противогормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур; и гематопоезические факторы роста.

Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включают в себя терапевтические средства на основе антител, такие как трастузумаб (HERCEPTIN®), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10 или TGF- β).

Другие противораковые средства также включают в себя средства, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые средства также включают в себя средства, которые усиливают иммунную систему, такие как адъюванты или адаптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают в себя дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может необязательно включать в себя, по меньшей мере, один ингибитор передачи сигналов (STI). «Ингибитор передачи сигналов» представляет собой средство, которое селективно ингибирует одну или несколько критически важных стадий в путях передачи сигналов в клетках злокачественной опухоли с нормальным функционированием, приводя тем самым к апоптозу. Подходящие STI включают в себя без ограничения: (i) ингибиторы bcr/abl киназы, например, такие как STI 571 (GLEEVEC®); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), например, такие как ингибиторы киназ (IRESSA®, SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein et al., *Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)], и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu, такие как ингибиторы

фарнезилтрансферазы (FTI) например, такие как L-744,832 (Kohl et al., *Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы семейства киназ Akt или пути Akt, например, такие как рапамицин (см., например, Sekulic et al., *Cancer Res.*, 60:3504-3513 (200)); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла, например, такие как флавопиридол и UCN-01 (см., например, Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы, например, такие как LY294002 (см., например, Vlahos et al., *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)). В качестве альтернативны, по меньшей мере, один STI и по меньшей мере одно соединение формулы (I) могут находиться в отдельных фармацевтических композициях. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI могут вводиться пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере одно соединение формулы (I) может вводиться первым, по меньшей мере один STI может вводиться первым, или по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI могут вводиться в одно и то же время. Дополнительно, в случае применения более одного соединения формулы (I) и/или STI, соединения могут вводиться в любом порядке.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции для лечения у пациента хронической вирусной инфекции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), необязательно по меньшей мере одно химиотерапевтическое лекарство, и необязательно по меньшей мере одно противовирусное средство в фармацевтически приемлемом носителе.

Также предусмотрен способ лечения у пациента хронической вирусной инфекции путем введения эффективного количества вышеуказанной фармацевтической композиции.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство вводятся пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере одно соединение формулы (I) может вводиться первым, по меньшей мере один STI может вводиться первым, или по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI могут вводиться в одно и то же время. Дополнительно, в случае применения более одного соединения формулы (I) и/или химиотерапевтического средства, соединения могут вводиться в любом порядке. По аналогии, любое противовирусное средство или STI также может вводиться в любой момент вне зависимости от введения соединения формулы (I).

Хронические вирусные инфекции, которые могут подвергаться лечению с применением комбинированного лечения согласно настоящему изобретению, включают в

себя без ограничения заболевания, вызванные: вирусом гепатита С (HCV), вирусом папилломы человека (HPV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом простого герпеса (HSV), вирусом Эпштейн-Барра (EBV), вирусом ветряной оспы, вирусом коксаки, вирусом иммунодефицита человека (HIV).

Подходящие противовирусные средства, предусмотренные для применения в комбинации с соединением формулы (I), могут включать в себя нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы и другие противовирусные лекарства.

Примеры подходящих NRTI включают в себя зидовудин (AZT); диданозин (ddl); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BCH-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и поименованный как бета-L-2',3'-дидезокси-5-фторцитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают в себя невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BHAP, U-90152); эфавиренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этокси-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают в себя саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); ласинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; АВТ-378; и AG-1549. Другие противовирусные средства включают в себя гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафусид и Yisum Project №11607.

Предполагается, что комбинированная терапия охватывает введение указанных терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также введение указанных терапевтических средств или по меньшей мере двух из терапевтических средств по существу одновременно. По существу одновременное введение может выполняться, например, путем введения субъекту одной лекарственной формы с фиксированным соотношением каждого терапевтического средства, или в виде множества отдельных лекарственных форм для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического средства может быть осуществлено любым подходящим путем введения, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и непосредственное всасывание через слизистую оболочку тканей. Терапевтические средства могут вводиться посредством одного и того же пути или посредством различных путей введения. Например, первое терапевтическое средство из

выбранной комбинации может вводиться посредством внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства сочетания могут вводиться перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства могут вводиться перорально, или все терапевтические средства могут вводиться посредством внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может включать в себя введение описанных выше терапевтических средств в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственными способами терапии (например, с хирургическим вмешательством или лучевой терапией). Если комбинированная терапия дополнительно включает в себя нелекарственные способы терапии, то такие нелекарственные способы терапии могут осуществляться в любое подходящее время при условии достижения благоприятного эффекта от совместного действия комбинации терапевтических средств и нелекарственных способов терапии. Например, в соответствующих случаях, благоприятный эффект все же достигается, если нелекарственный способ терапии разнесен во времени с введением терапевтических средств на срок, предположительно, до суток или даже недель.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений формулы (I), включенных в лекарственную форму вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями и необязательно с одним или несколькими описанными выше терапевтическими средствами.

Соединения формулы (I) могут вводиться любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути введения, и в дозе, эффективной для предусмотренного лечения. Соединения и композиции соединений формулы (I) могут вводиться для любого из применений, описанных в настоящем документе, любым подходящим способом, например, перорально в виде, например, таблеток, капсул (каждая из которых включает в себя лекарственные формы с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, дисперсии, высушенные распылением), сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально, парентерально в виде, например, подкожных, внутривенных, внутримышечных или интратеральных инъекционных или инфузионных методик (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая

введение в носовые перегородки, например, в виде ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например в форме суппозиториев. Они могут вводиться как таковые, но, как правило, они вводятся вместе с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может находиться в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно приготавливают в виде стандартной лекарственной формы, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть предусмотрена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне приблизительно от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно приблизительно от 0,25 до 250 мг, и более предпочтительно приблизительно от 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния пациента и других факторов, но она может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусмотренная настоящим документом, может быть доставлена, например, перорально посредством любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Иллюстративные пероральные препараты включают в себя без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки и гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предусмотренные для перорального введения, могут быть приготовлены в соответствии с любыми способами, известными в области техники производства фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. С целью обеспечения фармацевтически приемлемых препаратов, фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, вкусоароматизаторов, красителей, успокаивающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка может быть приготовлена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для производства таблеток. Иллюстративные вспомогательные вещества включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, например, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат

кальция и фосфат натрия; средства, способствующие гранулированию, и разрыхлители, например, такие как микрокристаллическая целлюлоза, кросскармелоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, например, такие как крахмал, желатин, поливинилпирролидон и акация; и лубриканты, например, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может как не иметь покрытия, так и снабжена покрытием, нанесенным посредством известных методик, либо для маскирования неприятного вкуса лекарства, либо для отсрочивания разрыхления и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, пролонгируя тем самым эффекты активного ингредиента на более длительный период времени. Иллюстративные водорастворимые вещества, маскирующие вкус, включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Иллюстративные вещества для отсрочивания по времени включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и ацетатбутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть приготовлены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его соли по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, например, таким как карбонат кальция; фосфат кальция; и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы могут быть приготовлены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, например, таким как полиэтиленгликоль; и по меньшей мере с одной масляной средой, например, такой как арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водные суспензии могут быть приготовлены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, подходящим для производства водной суспензии. Иллюстративные вспомогательные вещества, подходящие для производства водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, средства, способствующие суспендированию, например, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и камедь акации; средства, способствующие диспергированию, и увлажнители, например, такие как встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, такие как полиоксиэтилена стеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, такими как гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида

с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, например, такие как полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, такие как полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, например, такой как этил и *n*-пропил-*пара*-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один вкусоароматизатор; и/или по меньшей мере один подсластитель, включая без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии могут быть приготовлены, например, путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли либо в растительном масле, например, таком как арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло; и кокосовое масло; либо в минеральном масле, например, таком как жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, например, такой как пчелиный воск; твердый парафин; и цетиловый спирт. Для получения приятной на вкус масляной суспензии, в нее можно добавлять по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше в настоящем документе, и/или по меньшей мере один вкусоароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, включая без ограничения, например, антиоксидант, например, такой как бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть приготовлены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним средством, способствующим диспергированию, и/или увлажнителем; по меньшей мере, с одним средством, способствующим суспендированию; и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие средства, способствующие диспергированию, увлажнители и средства, способствующие суспендированию, уже были описаны выше. Иллюстративные консерванты включают в себя без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, включая без ограничения, например, подсластители; вкусоароматизаторы; и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли может быть приготовлена, например, в виде эмульсии типа «масло-в-воде». Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов общепринятым образом. Масляная

фаза сама по себе может быть представлена без ограничения, например, в виде растительного масла, например, такого как оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, например, такого как жидкий парафин; и их смесей. Хотя данная фаза может содержать лишь эмульгатор, она также может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора и жира или масла, или и жира и масла. Подходящие эмульгаторы включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, лецитин соевых бобов; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, такие как сорбитана моноолеат; и продукты конденсирования неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, такие как полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат. Гидрофильный эмульгатор предпочтительно включен в состав вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Также предпочтительно включение в состав как жира, так и масла. Эмульгатор(ы) в присутствии или в отсутствие стабилизатора(ов) вместе формируют так называемый эмульгирующий воск, и указанный воск формирует вместе с маслом и жиром так называемую эмульгирующую основу для мази, которая образует масляную дисперсную фазу лекарственных форм в виде кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, вкусоароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе настоящего изобретения, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина, лаурилсульфат натрия, дистеарат глицерина, отдельно или вместе с воском или другими веществами, хорошо известными в данной области техники.

Соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одна их фармацевтически приемлемая соль также может быть доставлена, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно посредством любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. Иллюстративные инъекционные формы включают в себя без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые несущие среды и растворители, например, такие как вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии типа «масло-в-воде»; и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут находиться в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Такие растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения, или посредством использования других

подходящих средств, способствующих диспергированию, или увлажнителей и средств, способствующих суспендированию. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие адъюванты и пути введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также может вводиться путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая солевой раствор, декстрозу или воду, или вместе с циклодекстрином (т.е., каптизолом), сорастворителем солюбилизатором (т.е., пропиленгликолем) или мицеллярным солюбилизатором (т.е., Tween 80).

Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В числе приемлемых несущих сред и растворителей может применяться вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или среды для суспендирования традиционно применяются стерильные жирные масла. С этой целью может применяться любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъекционных препаратов находят свое применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия типа «масло-в-воде» может быть приготовлена, например, путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, например, такой как смесь соевого масла и лецитина; 2) сочетания масляной фазы, содержащей соединение формулы (I), со смесью воды и глицерина; и 3) обработки этого сочетания до получения микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть приготовлена в соответствии со способами, уже известными в данной области техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия может быть приготовлена с нетоксичным парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть приготовлена со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или средой для суспендирования, например, такой как стерильные жирные масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, например, такие как олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители включают в лекарственные формы в соответствии с целым рядом факторов, находящихся в рамках компетенции специалистов в данной области техники. Такие факторы включают в себя без ограничения: тип и природу

активного средства, подлежащего включению в лекарственную форму; субъекта, которому подлежит ввести композицию, содержащую указанное средство; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтические показания, являющиеся целью воздействия. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водную, так и неводную жидкую среду, а также ряд твердых и полутвердых лекарственных форм. В дополнение к активному средству, такие носители могут включать в себя целый ряд различных ингредиентов и добавок, причем указанные дополнительные ингредиенты включают в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связывающие вещества, и т. п., хорошо известные специалистам в данной области техники. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, вовлеченных в их определение, могут быть найдены в ряде легко доступных источников, например, таких как документ Allen, L. V. Jr. *et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes)*, 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды, которые могут применяться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя без ограничения ионообменники, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как D-альфа-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tweens, полиэтитоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицериды смесей насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блокполимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гаммациклодекстрин или их химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины или другие солюбилизованные производные, также могут эффективно применяться для улучшения доставки соединений формул, описанных в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению можно обрабатывать в соответствии с общепринятыми способами фармации с получением

медицинских средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты общепринятым фармацевтическим процедурам, таким как стерилизация, и/или они могут содержать общепринятые адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, буферы и т. п. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно снабжены кишечнорастворимыми покрытиями. Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как увлажнители, подсластители, вкусоароматизаторы и ароматизаторы.

Для терапевтических целей активные соединения согласно настоящему изобретению обычно комбинируют с одним или несколькими адъювантами, подходящими для указанного пути введения. Для перорального введения, соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, сложными алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, солями натрия и кальция фосфорной и серной кислот, желатином, камедью акации, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или заключены в капсулы для общепринятого введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать лекарственную форму с контролируемым высвобождением, которая может быть предоставлена в виде дисперсии активного соединения в гидрокипропилметилцеллюлозе.

Количество вводимых соединений и схема приема лекарственного средства с целью лечения заболевания или состояния с помощью соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению зависят от целого ряда факторов, включая возраст, вес, пол, медицинское состояние субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частоту введения и конкретное применяемое соединение. Таким образом, схема приема лекарственного средства может широко варьировать, но может быть рутинно определена с использованием стандартных способов. Подходящей может являться суточная доза приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,0025 и приблизительно до 50 мг/кг массы тела, и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,005 и до 10 мг/кг массы тела. Суточную дозу может вводиться в виде одной – четырех доз в сутки. Другие схема приема лекарственного средства включают в себя одну дозу в неделю и одну дозу в двухдневный цикл.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно дополнительное средство, выбранное из любого фармацевтически приемлемого носителя, адъюванта и несущей среды. Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат описанное в

настоящем документе соединение формулы (I) или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтические наборы, например, применимые для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, ассоциированных с белком Helios, и других заболеваний, упомянутых в настоящем документе, причем наборы включают в себя один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). При желании, такие наборы могут дополнительно включать в себя один или несколько различных общепринятых фармацевтических компонентов набора, например, таких как контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры, что будет очевидно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции, либо в виде вкладышей, либо ярлыков, указывающие количества подлежащих введению компонентов, инструкции по введению и/или инструкции по смешиванию компонентов.

Схема приема соединений согласно настоящему изобретению, безусловно, будет варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и способы и пути его введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и вес реципиента; природа и распространенность симптомов; вид сопутствующей терапии; частота лечения; путь введения, почечная и печеночная функция у пациента и желаемый эффект.

Согласно базовому руководству, в случае применения с целью получения указанных эффектов, суточная пероральная дозировка каждого активного ингредиента будет варьировать в диапазоне приблизительно от 0,001 и приблизительно до 5000 мг в сутки, предпочтительно приблизительно от 0,01 и приблизительно до 1000 мг в сутки, и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,01 и приблизительно до 250 мг в сутки. При внутривенном введении, наиболее предпочтительные дозы будут варьировать в диапазоне приблизительно от 0,01 приблизительно до 10 мг/кг в минуту при инфузии с постоянной скоростью. Соединения формулы (I) могут вводиться в виде однократной дозы, или суммарная суточная доза может вводиться в виде отдельных доз два, три или четыре раза в сутки.

Как правило, соединения вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в совокупности называемыми в настоящем документе фармацевтическими носителями), выбранными подходящим образом с учетом предполагаемой формы введения, например, пероральных

таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и согласующимися с общепринятой фармацевтической практикой.

Подходящие для введения лекарственные формы (фармацевтические композиции) могут содержать приблизительно от 1 миллиграмма приблизительно до 200 миллиграмм активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент, как правило, будет присутствовать в количестве приблизительно 0,1-95 масс.% от общей массы композиции.

Обычная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений формулы (I) (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу №1.

Обычный инъекционный препарат получают путем асептического внесения по меньшей мере одного из соединений формулы (I) (250 мг) внутрь флакона, асептического лиофилизирования и герметизации. Для применения, содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического солевого раствора с получением инъекционного препарата.

Под объем настоящего изобретения подпадают фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений формулы (I), как такового или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно, соединения формулы (I) могут применяться как таковые, в комбинации с другими соединениями формулы (I) или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами(средством), например, с противораковым средством или другим фармацевтически активным веществом.

Вне зависимости от выбранного пути введения, соединения формулы (I), которые могут применяться в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают в состав фармацевтически приемлемых лекарственных форм посредством общепринятых способов, известных специалистам в данной области техники.

Актуальными уровнями дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению можно варьировать с целью получения такого количества активного ингредиента, которое будет эффективно для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и пути введения без проявления токсичности у пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения формулы (I) или его сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизм конкретного применяемого соединения, скорость и степень всасывания, длительность

лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, применяемые в комбинации с конкретно применяемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующая медицинская история подвергаемого лечению пациента, и подобные факторы, хорошо известные в медицины.

Врач или ветеринар, обладающий средними навыками в данной области техники, может легко определить и предписать эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать дозировку соединений формулы (I), применяемых в фармацевтической композиции, с уровней более низких, чем это необходимо с целью достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозировку до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут.

В общем, подходящая суточная доза соединения формулы (I) будет составлять такое количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. В общем, такая эффективная доза будет зависеть от описанных выше факторов. Как правило, пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений формулы (I) для пациента будут варьировать приблизительно от 0,01 приблизительно до 50 мг на кг массы тела в сутки.

При желании, эффективная суточная доза активного соединения может вводиться в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых в течение суток по отдельности через подходящие интервалы времени, необязательно в виде стандартных лекарственных форм. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения, дозированное введение представляет собой одно введение в сутки.

Хотя соединение формулы (I) может вводиться как таковое, предпочтительно введение соединения в виде фармацевтического состава (композиции).

В случае применения в комбинации с соединениями формулы (I), указанные выше другие терапевтические средства могут применяться, например, в количествах, указанных в настольном справочнике врача (PDR), или как иным образом определено специалистом в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) могут вводиться до введения, одновременно с введением или после введения соединений согласно настоящему изобретению.

Способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены целым рядом путей, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов,

описанных ниже, наряду со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, что следует понимать специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Все процитированные в настоящем документе ссылки включены тем самым в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

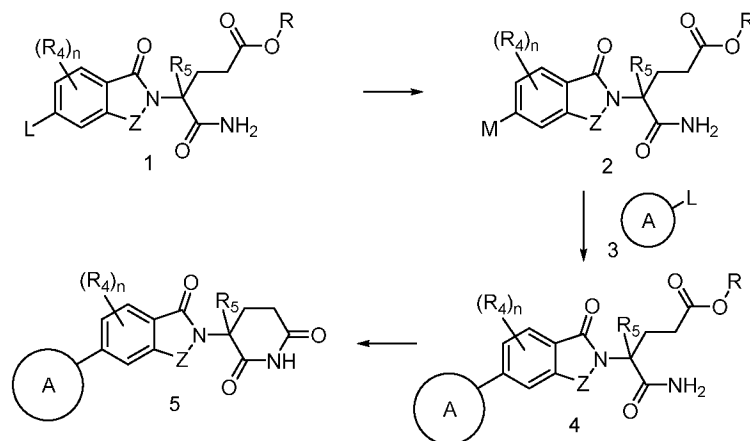
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих применяемым реагентам и веществам и пригодны для проведения преобразований. Кроме того, следует понимать, что при описании способов синтеза, описанных ниже, все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, реакционной температуры, продолжительности эксперимента и методик выделения продуктов реакции, выбраны в виде условий, стандартных для данной реакции, что станет сразу понятно специалисту в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза следует понимать, что функциональная группа, присутствующая на различных частях молекулы, должна быть совместима с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с реакционными условиями, будут совершенно очевидны специалисту в данной области техники, и тогда могут применяться альтернативные способы. Иногда, это может потребовать принятия решения об изменении последовательности стадий синтеза или о выборе какой-либо определенной технологической схемы вместо другой с целью получения целевого соединения согласно настоящему изобретению. Также следует понимать, что другим общим соображением при планировании какого-либо пути синтеза в данной области является рациональный выбор защитной группы, применяемой для защиты реакционно-способных функциональных групп, присутствующих в описанных в настоящем изобретении соединениях. Авторитетным источником, в котором для квалифицированного практикующего специалиста описано множество альтернатив, является документ Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons, 2007).

Соединения формулы (I) могут быть получены с учетом способов, проиллюстрированных на полученных схемах. Представленный в настоящем документе конечный продукт представляет собой соединение, характеризующееся той же структурной формулой, что и формула (I). Следует понимать, что любое соединение формулы (I) может быть получено в соответствии со схемами путем выбора соответствующих реагентов с соответствующими заместителями. Средним специалистом в данной области техники могут быть легко подобраны растворители, температуры, давления и другие реакционные

условиях. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть легко получены средним специалистом в данной области техники. Компоненты соединений определены в настоящем документе или в другом месте настоящего описания.

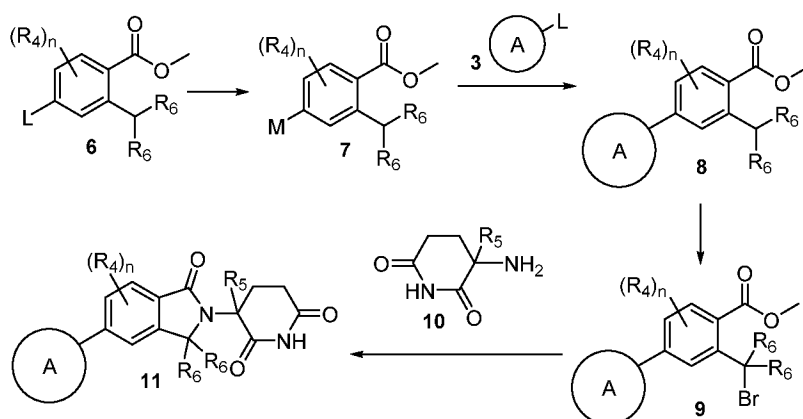
Общие пути синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, проиллюстрированы на схемах 1–9, где значения заместителей R_4 , R_5 , R_6 , Z и A определены ранее в тексте или представляют собой функциональную группу, которая может быть преобразована до целевого конечного заместителя. Заместитель L представляет собой уходящую группу, такую как галогенид (предпочтительно I , Br или Cl) или сульфонат. Заместитель M представляет собой подходящий контрагент реакции сочетания, такой как бороновая кислота, сложный бороновый эфир или станнан. Заместитель R представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *трет*-бутил, метил, этил или бензил. Как представлено на схеме 1, общая методика получения соединений согласно настоящему изобретению включает в себя использование соответствующим образом замещенного гетероцикла 1 в качестве исходного вещества. Уходящая группа L соединения 1 может быть преобразована до соответствующего контрагента реакции сочетания M с применением условий, хорошо известных среднему специалисту в данной области техники, или способов, описанных в настоящем документе, с получением промежуточного соединения 2. Если M представляет собой бороновую кислоту или сложный бороновый эфир, то соединение 2 может быть объединено с соответствующим образом замещенным гетероциклом 3 в реакции сочетания по Сузуки-Мияура с применением подходящего палладий-содержащего катализатора (например, $Pd(PPh_3)_4$ или $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) или $[1,1'$ -бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)) в присутствии подходящего основания (например, карбонат цезия, фосфат калия или бикарбонат натрия) с получением соединения 4. Если M представляет собой станнан, то соединение 2 может быть объединено с соответствующим образом замещенным гетероциклом 3 в реакции сочетания по Стиллу с применением подходящей каталитической системы (например, $Pd(PPh_3)_4$ или бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий (II)/ CuI) с получением соединения 4. Если $R =$ *трет*-бутил, то промежуточное соединение 4 может быть преобразовано до соединения 5 посредством обработки протонсодержащей кислотой, такой как бензолсульфоновая кислота. В некоторых случаях, в зависимости от выбора защитной группы для кислоты R , соединение 4 может быть преобразовано до соединения 5 путем обработки основанием (например, K_2CO_3 , K_3PO_4 или $LiHMDS$). В некоторых случаях, промежуточное соединение 4 может спонтанно циклизироваться до соединения 5 в условиях сочетания по Сузуки-Мияура или в условиях сочетания по Стиллу, применяемых для его получения.

Схема 1



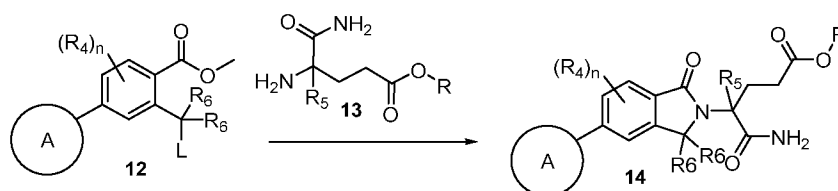
В некоторых случаях, может быть предпочтительно проведение сочетания гетероцикла А на более ранних стадиях последовательности синтеза. В таких случаях, уходящая группа L соединения 6 может быть преобразована до соответствующего контрагента реакции сочетания М с применением условий, хорошо известных среднему специалисту в данной области техники, или способов, описанных в настоящем документе, с получением промежуточного соединения 7. Если М представляет собой бороновую кислоту или сложный бороновый эфир, то соединение 7 может быть объединено с соответствующим образом замещенным гетероциклом 3 в реакции сочетания по Сузуки-Мияура с применением подходящего палладий-содержащего катализатора (например, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) или [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)) в присутствии подходящего основания (например, карбонат цезия, фосфат калия или бикарбонат натрия) с получением соединения 8. Если М представляет собой станнан, то соединение 7 может быть объединено с соответствующим образом замещенным гетероциклом 3 в реакции сочетания по Стилле с применением подходящей каталитической системы (например, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ или бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий (II)/CuI) с получением соединения 8. Бензильное положение может быть бромировано путем воздействия NBS в присутствии инициатора свободно-радикальной реакции, такого как AIBN, бензоилпероксид или свет, с получением бромида 9. Бромид 9 может быть конденсирован с 3-аминопиперидин-2,6-дионом (10) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламин или триэтиламин) с получением соединения 11.

Схема 2



В качестве альтернативы, бромид 9 (схема 2) или соединение 12 (где L представляет собой уходящую группу, такую как галогенид или сульфат, схема 3) могут быть конденсированы с соединением 13 (где R представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *трет*-бутил, метил, этил или бензил) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламин или триэтиламин) с получением промежуточного соединения 14, как представлено на схеме 3.

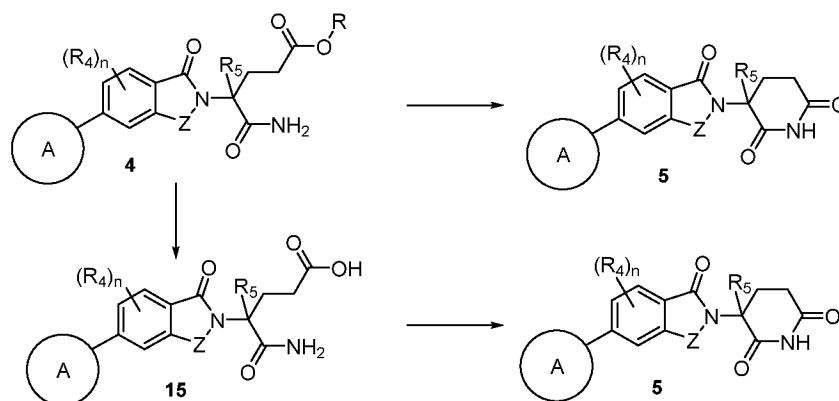
Схема 3



В зависимости от выбора конкретной защитной группы для кислоты R в промежуточном соединении 4, могут потребоваться различные условия для его преобразования до соединения 5 (схема 4). Например, если R = метил, этил или бензил, то для прямого преобразования соединения 4 до соединения 5 может быть предпочтительна индуцированная основанием циклизация соединения 4 с применением подходящего основания (например, LiHMDS) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуран). Если R = *трет*-бутил, то для прямого преобразования соединения 4 до соединения 5 может быть предпочтительна индуцированная кислотой циклизация соединения 4 с применением подходящей кислоты (например, бензолсульфоновая кислоты) в подходящем растворителе (например, ацетонитрил). В некоторых случаях, может быть предпочтительно применение двухстадийной методики с первоначальным высвобождением свободной карбоновой кислоты 15 с применением условий, которые соответствуют конкретной защитной группы для кислоты R. Такие способы хорошо известны среднему специалисту в области органического синтеза. Например, если R = *трет*-бутил, то может быть предпочтителен кислый гидролиз с применением подходящей кислоты (например, трифторуксусная

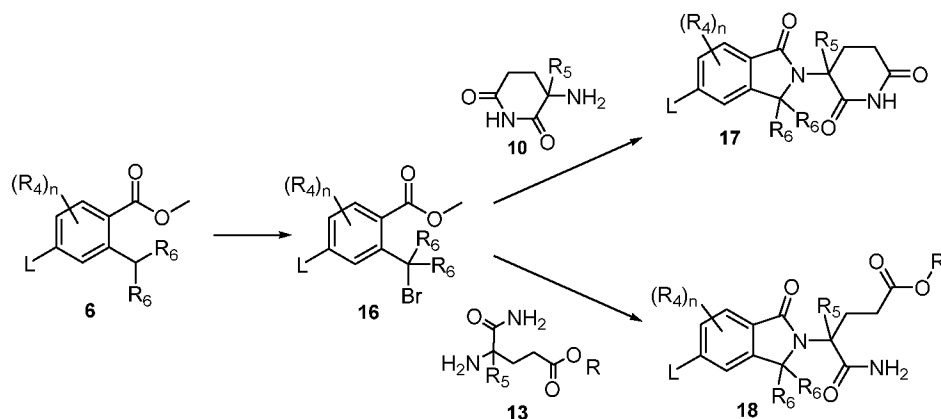
кислота или хлористоводородная кислота). Если R = метил, этил или бензил, то может быть предпочтителен щелочной гидролиз с применением подходящего основания (например, LiOH). В других случаях, если R = бензил, то может быть предпочтительно снятие защиты в процессе катализируемого палладием гидрирования. После высвобождения, карбоновая кислота 15 может быть активирована для внутримолекулярной атаки боковым первичным амидом путем воздействия тионилхлоридом/диметилформамидом или карбонилдиимидазолом/диметиламинопиридином с получением соединения 5.

Схема 4



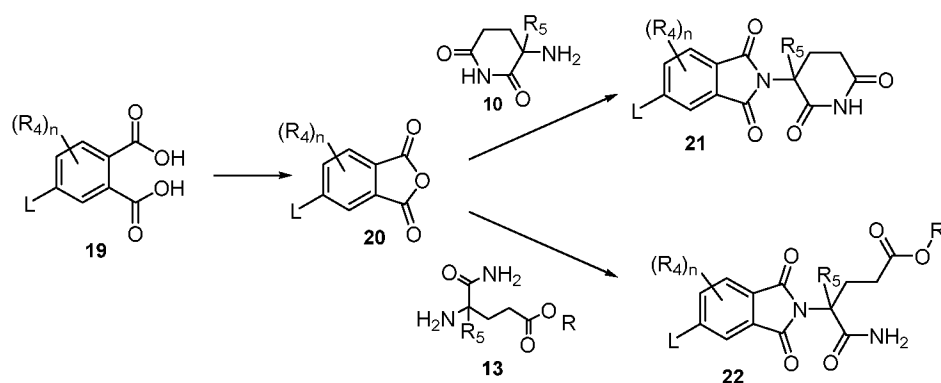
Как представлено на схеме 1, гетероциклы, замещенные подходящей уходящей группой L (такие как соединение 1), представляют собой удобные промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I). В некоторых случаях, они могут быть получены, как отражено на схеме 5, где L представляет собой уходящую группу, такую как галогенид. Для начала, бензильное положение промежуточного соединения 6 может быть бромировано путем воздействия NBS в присутствии инициатора свободно-радикальной реакции, такого как AIBN, бензоилпероксид или свет, с получением бромида 16. Бромид 16 может быть конденсирован с 3-аминопиперидин-2,6-дионом (10) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламин или триэтиламин) с получением соединения 17. В качестве альтернативы, бромид 16 может быть конденсирован с соединением 13 в присутствии основания (например, диизопропилэтиламин или триэтиламин) с получением соединения 18.

Схема 5



Альтернативная последовательность для получения гетероциклов, замещенных подходящей уходящей группой L, отражена на схеме 6. Для начала, может быть осуществлено дегидратирование соединения 19 путем воздействия уксусным ангидридом с получением ангидрида 20. В некоторых случаях, этот процесс может быть облегчен добавлением пиридина. Ангидрид 20 может быть конденсирован с 3-аминопиперидин-2,6-дионом (10) с применением сочетания уксусной кислоты и ацетата калия с получением соединения 21. В качестве альтернативы, ангидрид 20 может быть конденсирован с соединением 13 с применением сочетания уксусной кислоты и ацетата калия с получением соединения 22.

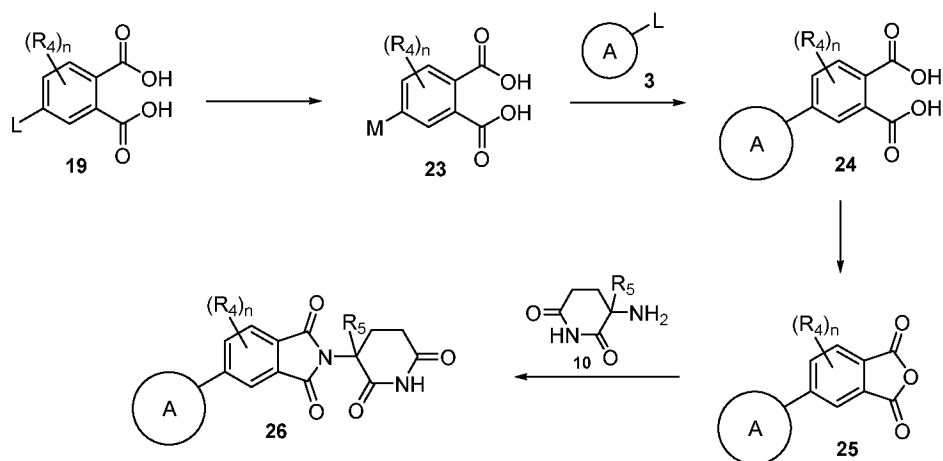
Схема 6



В некоторых случаях, может быть предпочтительно проведение сочетания гетероцикла А на более ранних стадиях последовательности синтеза. В таких случаях, уходящая группа L соединения 19 может быть преобразована до соответствующего контрагента реакции сочетания М с применением условий, хорошо известных среднему специалисту в данной области техники, или способов, описанных в настоящем документе, с получением промежуточного соединения 23. Если М представляет собой бороновую кислоту или сложный бороновый эфир, то соединение 23 может быть объединено с соответствующим образом замещенным гетероциклом 3 в реакции сочетания по Сузуки-Мияура с применением подходящего палладий-содержащего катализатора (например,

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) или [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)) в присутствии подходящего основания (например, карбонат цезия, фосфат калия или бикарбонат натрия) с получением соединения 24. Если М представляет собой станнан, то соединение 23 может быть объединено с соответствующим образом замещенным гетероциклом 3 в реакции сочетания по Стилле с применением подходящей каталитической системы (например, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ или бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий (II)/CuI) с получением соединения 24. Дегидратирование соединения 24 может осуществлено путем воздействия уксусным ангидридом с получением ангидрида 25. В некоторых случаях, этот процесс может быть облегчен добавлением пиридина. Ангидрид 25 может быть конденсирован с 3-аминопиперидин-2,6-дионом (10) с применением сочетания уксусной кислоты и ацетата калия с получением соединения 26, как представлено на схеме 7.

Схема 7



Как отражено на предыдущих схемах, часто удобно и предпочтительно проведение преобразования уходящей группы L соединения 27 до соответствующего контрагента реакции сочетания М в соединении 28 (такого как бороновая кислота, сложный бороновый эфир или станнан). В свою очередь, оно может быть сочетано с замещенным гетероциклом 3 с получением соединения 5. В некоторых случаях, может быть предпочтительно обращение контрагентов реакции сочетания, для сочетания соединения 27 с замещенным гетероциклом 29 с получением соединения 5 напрямую. Если контрагент реакции сочетания М соединения 29 представляет собой бороновую кислоту или сложный бороновый эфир, то может быть предпочтительно проведение катализируемого медью сочетания Сузуки-Мияура (см. документ Crowley, et. al. *Tetrahedron Letters*, 2011, 5055). Это отражено на схеме 8. По аналогии, промежуточное соединение 1 (схема 9) может быть сочетано с гетероциклом 29 с получением промежуточного соединения 4 напрямую.

Дополнительная проработка способами, описанными выше, может привести к дополнительным соединениям формулы (I).

Схема 8

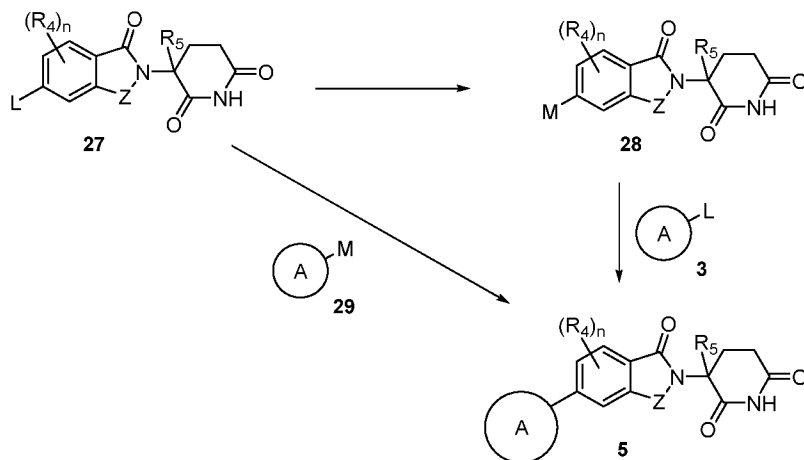
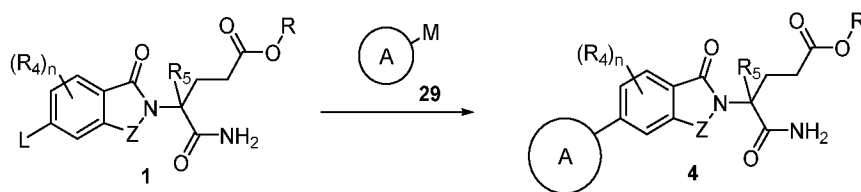


Схема 9



Примеры

Последующие примеры иллюстрируют конкретные варианты осуществления согласно настоящему изобретению и не ограничивают объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то химические сокращения и обозначения, а также научные сокращения и обозначения, характеризуются их обычными и общеупотребительными значениями. Дополнительные сокращения, использованные в разделе «Примеры» и в других местах настоящего раскрытия, определены выше. Обычные промежуточные соединения, как правило, применимы для получения более чем одного примера. В некоторых случаях описаны альтернативные способы получения промежуточных соединений или примеров. Специалисты в области синтеза часто могут разработать альтернативные способы получения, которые могут быть предпочтительны, исходя из одного или нескольких соображений, таких как более короткая продолжительность реакции, менее дорогие исходные вещества, простота эксплуатации или выделения, улучшенный выход, предрасположенность как катализу, уклонение от токсичных реагентов, доступность специализированного инструментария и уменьшенное число линейных стадий, и т. д. Целью описания альтернативных способов получения является предоставление дополнительных возможностей для получения примеров согласно настоящему

изобретению. В некоторых случаях, некоторые функциональные группы в отображенных примерах и пунктах формулы изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерными заменами, известными из уровня техники, например, замена карбоксикислотной группы тетразолом или фрагментом фосфата.

Сокращения:

AIBN	азобисизобутиронитрил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
DCM	дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
ESI	ионизация электрораспылением
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час(ы)
Hex	гексаны
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
Основание Хунига	N,N-диизопропилэтиламин
LCMS	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
мин	минута(ы)
мл	миллилитр(ы)
MS	масс-спектрометрия
NBS	N-бромсукцинимид
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен]- дихлорпалладий (II)
TEA	триэтиламин

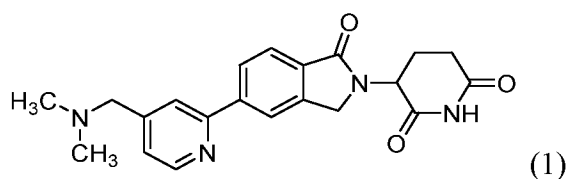
Условия проведения аналитической HPLC:

Способ А: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусная кислота; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусная кислота; Температура: 50°C; Градиент: 0% В – 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,50 мин при 100% В; Скорость потока: 1 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм).

Способ В: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетат аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетат аммония; Температура: 50°C; Градиент: 0% В – 100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,50 мин при 100% В; Скорость потока: 1 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм).

Пример 1

3-(5-{4-[(Диметиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1: *трет*-Бутил-(*S*)-5-амино-4-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К суспензии *трет*-бутил-(*S*)-4,5-диамино-5-оксопентаноата гидрохлорида (14,46 г, 60,6 ммоль) в ацетонитриле (231 мл) при 0°C добавляли DIEA (20,2 мл, 115 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин, реакционную смесь обрабатывали несколькими порциями твердого метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (22 г, 57,7 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до 60°C на масляной бане с обратным холодильником и выдерживали при указанной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры при перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры, формировался осадок. Колбу помещали на баню с температурой 0°C и перемешиванием. Спустя 30 мин, твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали минимальным количеством холодного ацетонитрила и сушили на воздухе с получением 20,13 г продукта (выход 88%) в виде белого твердого вещества. Путем анализа методом хиральной аналитической HPLC обнаруживали, что вещество характеризуется э. и. >98%. MS (ES): $m/z = 397,1 [M+H]^+$. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76-7,71 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 6,22 (ушир. с, 1H), 5,31 (ушир. с, 1H), 4,91 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,51-4,40 (м, 1H), 2,47-2,10 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-(*S*)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат

В сухую колбу загружали *трет*-бутил-(*S*)-5-амино-4-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (10,0 г, 25,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,67 г, 30,2 ммоль) и ацетат калия (7,41 г, 76 ммоль), и продували азотом.

Твердые вещества суспендировали в диоксане (100 мл) и дегазировали струей азота в течение 5 мин при перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием (II) (0,737 г, 1,007 ммоль), дегазировали в течение 5 мин, герметизировали и нагревали до 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через слой Celite и промывали дополнительным количеством EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали с использованием колонки с 220 г силикагеля методом ISCO (0% – 20% В в DCM, где В = 15% EtOH в EtOAc + 0,1% TEA) с получением 9,9 г продукта (выход 89%) в виде белого твердого вещества. MS (ES): $m/z = 445,3 [M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99-7,90 (м, 2H), 7,88-7,83 (м, 1H), 6,32 (ушир. с, 1H), 5,36 (ушир. с, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,58-4,41 (м, 2H), 2,48-2,13 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,39 (с, 12H).

Стадия 3: *трет*-Бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В колбу загружали (2-хлорпиридин-4-ил)метанол (1,00 г, 6,97 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (3,87 г, 8,71 ммоль), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (0,136 г, 0,209 ммоль), диоксан (50 мл) и водный K_3PO_4 (3 М, 11,61 мл, 34,8 ммоль). Сосуд герметизировали, и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, и разделяли слои. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии с использованием 120 г колонки методом ISCO, элюируя 0 – 100% В в DCM [где В = 15% EtOH в EtOAc + 0,1% триэтиламин] с получением 1,38 г продукта (47%). MS (ES): $m/z = 426,4 [M+H]^+$.

Стадия 4: 3-(5-(4-(Хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

К раствору *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (1,00 г, 2,35 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,511 мл, 7,05 ммоль). Спустя 5 мин, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 30 мин, реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (15 мл). К раствору добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,818 г, 5,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением в течение 30 мин при 130°C. Реакционную смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли 20 мл 2 М HCl в диэтиловом эфире, и перемешивали полученную реакционную смесь в течение 30 мин.

Маточный раствор удаляли путем декантации и отбрасывали. Оставшиеся твердые вещества сушили в условиях вакуума с получением 708 мг (81%) гидрохлорида. MS (ES): $m/z = 370,2$ $[M+H]^+$.

Стадия 5: 3-(5-{4-[(Диметиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Во флакон загружали 3-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (71 мг, 0,175 ммоль), диметиламина гидрохлорид (42,8 мг, 0,524 ммоль) и DMF (1 мл). К смеси добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,304 мл, 1,748 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали уксусной кислотой (0,5 мл). Продукт очищали методом препаративной HPLC с получением 40 мг продукта (52%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37-10,73 (м, 1H), 8,66 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,25 (дд, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=5,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,21-5,11 (м, 1H), 4,61-4,39 (м, 2H), 3,02-2,87 (м, 1H), 2,71-2,59 (м, 1H), 2,53 (м, 2H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,22 (с, 6H), 2,12-2,00 (м, 1H). LCMS (Способ В): время удерживания 1,09 мин, $[M+H]^+$ 379,3.

Примеры 2 – 143

Соединения, представленные в таблице 1, получали в соответствии с методиками, описанными для примера 1, заменяя диметиламин соответствующим первичным или вторичным амином:

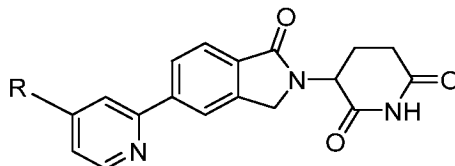
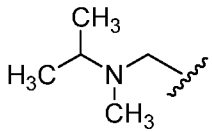
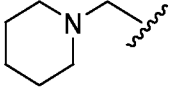
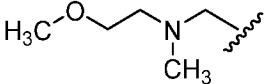
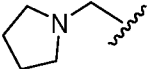
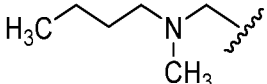
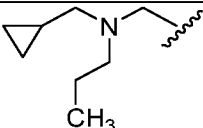
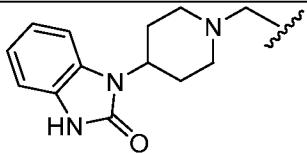
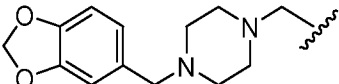
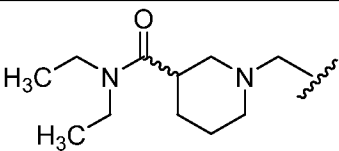
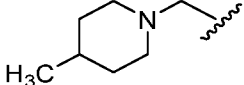
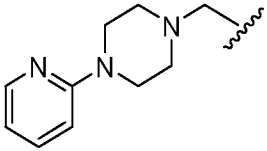
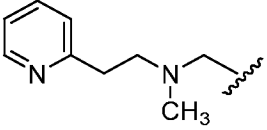
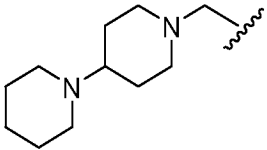
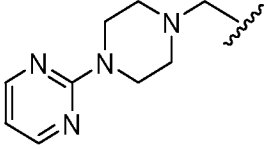
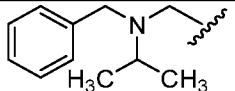
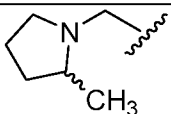
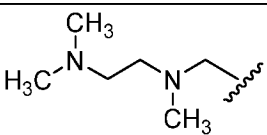
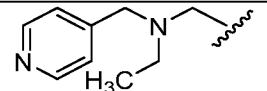
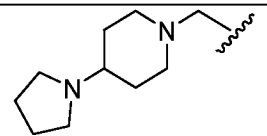
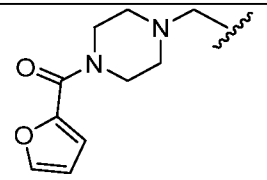
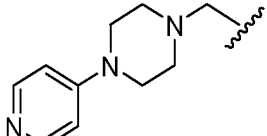
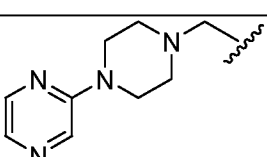
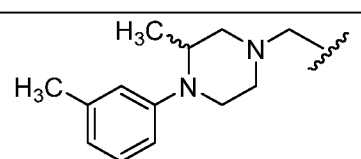
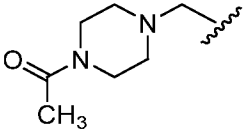
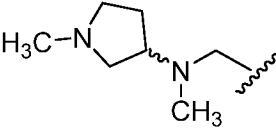
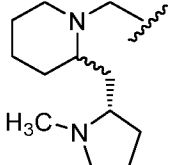
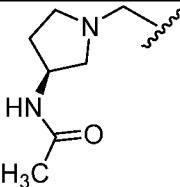
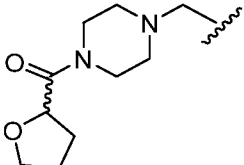
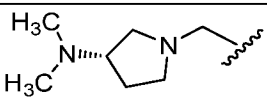
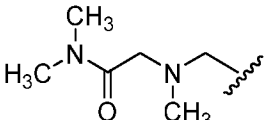
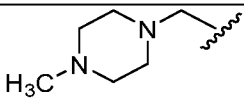
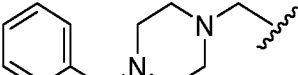
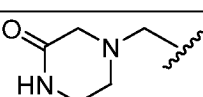
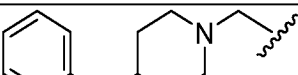
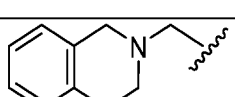


Таблица 1

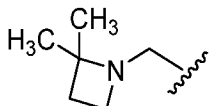
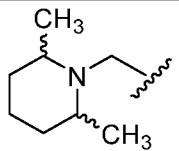
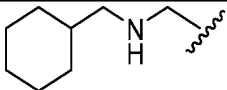
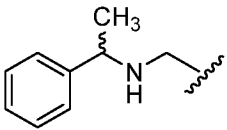
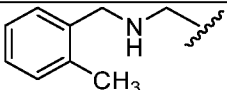
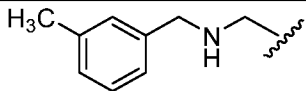
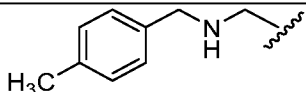
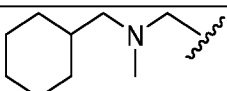
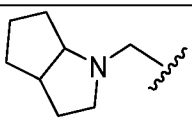
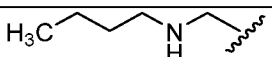
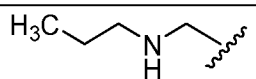
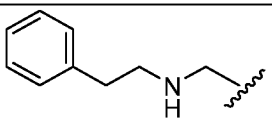
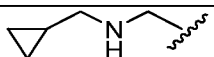
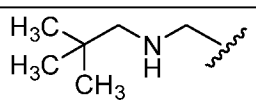
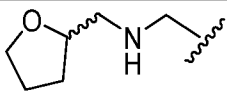
Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
2		441,3	0,77	A
3		407,1	0,98	A
4		393,1	0,89	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
5		407,3	1,30	B
6		419,3	0,90	A
7		423,3	0,89	A
8		405,1	1,00	A
9		421,3	1,57	B
10		447,0	1,89	B
11		551,4	1,41	B
12		554,2	1,55	B
13		518,2	1,42	B
14		433,1	1,43	B
15		497,1	1,55	B
16		470,2	1,27	B

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
17		502,2	0,89	A
18		498,0	1,48	B
19		483,4	1,13	A
20		419,4	1,18	B
21		436,2	1,06	B
22		470,0	1,00	A
23		488,2	0,96	B
24		514,1	1,34	B
25		497,2	1,12	B
26		497,9	1,38	B
27		524,0	2,06	B

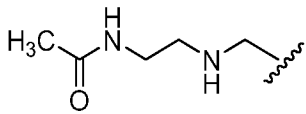
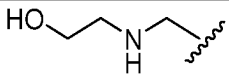
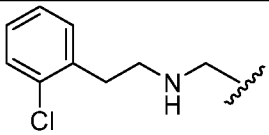
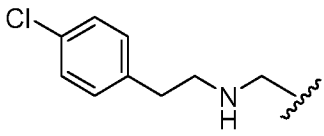
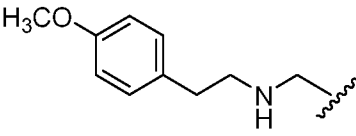
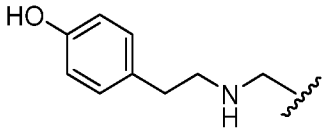
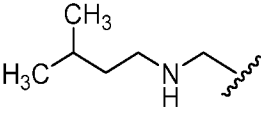
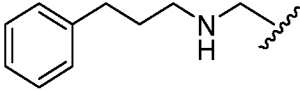
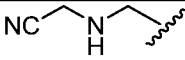
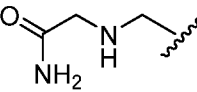
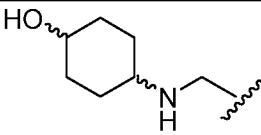
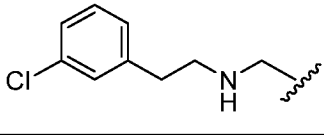
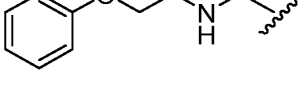
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
28		462,2	0,91	A
29		448,1	0,84	A
30		516,2	0,91	A
31		462,0	0,91	A
32		518,2	1,15	B
33		448,1	1,01	B
34		450,2	0,94	A
35		434,0	0,88	A
36		510,2	1,64	B
37		434,1	0,99	B
38		508,9	1,88	B
39		466,9	1,07	A

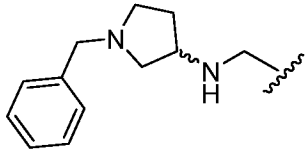
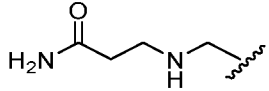
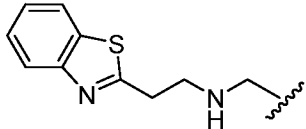
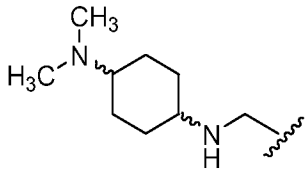
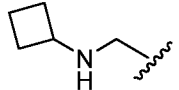
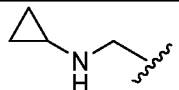
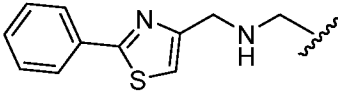
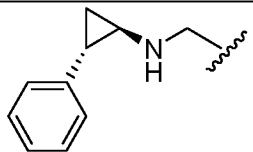
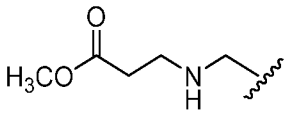
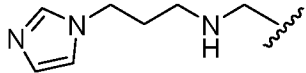
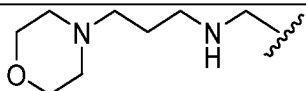
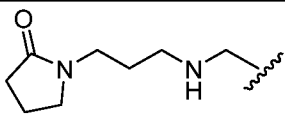
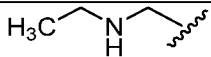
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
40		462,1	1,06	B
41		462,0	0,89	A
42		585,9	2,20	B
43		448,1	0,82	A
44		462,1	1,11	B
45		448,3	0,82	A
46		405,2	1,12	B
47		405,3	1,11	B
48		433,3	1,40	B
49		448,2	1,02	B
50		407,3	0,95	A
51		419,3	1,18	B

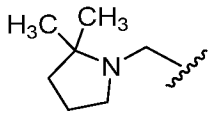
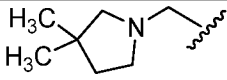
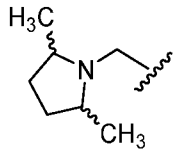
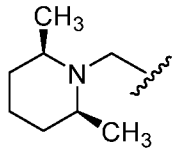
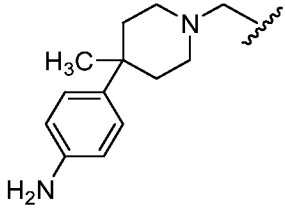
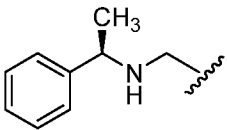
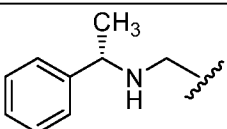
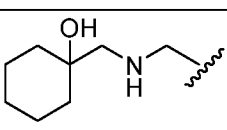
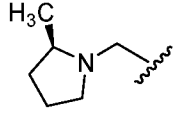
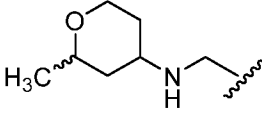
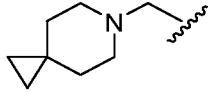
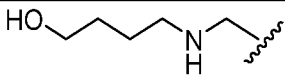
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
52		419,3	1,04	B
53		447,2	1,39	B
54		447,0	1,49	B
55		455,2	1,53	B
56		455,2	1,54	B
57		455,2	1,49	B
58		455,1	1,48	B
59		461,0	2,15	B
60		445,1	1,49	B
61		407,2	1,18	B
62		393,1	0,99	B
63		455,2	1,41	B
64		405,1	1,00	B
65		421,1	1,28	B
66		435,1	0,94	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
67		471,1	1,03	A
68		409,1	0,95	B
69		419,1	1,29	B
70		419,1	1,32	B
71		432,9	1,57	B
72		419,2	1,11	A
73		432,9	1,60	B
74		433,1	1,50	B
75		433,1	1,59	B
76		467,1	1,00	A
77		445,3	1,07	A
78		460,2	0,91	A
79		433,3	0,93	A

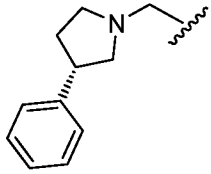
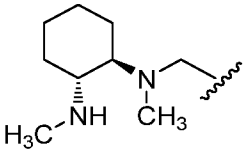
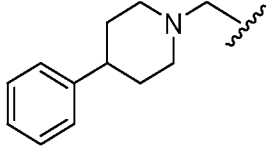
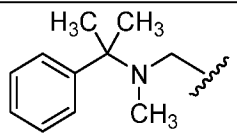
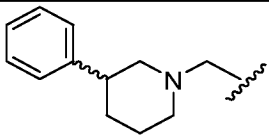
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
80		449,1	0,97	A
81		447,2	1,08	A
82		447,2	1,70	B
83		467,2	1,12	A
84		494,9	1,22	A
85		447,3	1,05	A
86		419,2	1,21	B
87		433,3	1,16	B
88		464,2	1,12	B
89		407,1	1,20	B
90		531,2	1,36	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
91		435,9	1,04	В
92		395,3	0,82	А
93		489,3	1,15	А
94		489,3	1,58	В
95		485,1	1,07	А
96		471,1	1,19	В
97		420,9	1,40	В
98		469,4	1,14	А
99		389,9	0,97	А
100		408,1	1,04	В
101		449,2	1,01	В
102		489,2	1,24	А
103		471,3	1,55	В

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
104		510,2	0,96	A
105		422,1	1,01	B
106		512,1	1,16	A
107		476,1	0,90	B
108		405,1	1,03	A
109		391,1	1,28	B
110		524,1	1,59	B
111		467,1	1,65	B
112		437,3	0,88	A
113		459,1	0,83	A
114		478,2	1,11	B
115		476,2	1,01	A
116		379,1	1,06	B

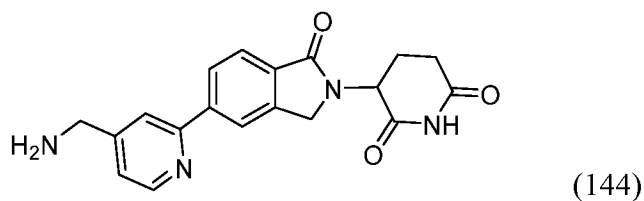
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
117		432,9	1,50	B
118		433,2	1,59	B
119		433,1	1,50	B
120		447,1	0,96	A
121		524,3	0,90	A
122		455,2	1,11	A
123		455,1	1,10	A
124		463,4	1,04	A
125		419,3	1,19	B
126		449,2	1,20	B
127		444,9	1,09	A
128		423,0	0,92	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
129		421,2	1,00	A
130		449,2	1,04	A
131		484,9	1,42	B
132		573,4	1,72	B
133		480,9	1,14	A
134		481,2	1,97	B
135		494,9	1,35	A
136		469,2	1,14	A
137		469,1	1,08	A
138		481,2	1,73	B

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
139		481,3	1,84	B
140		476,1	1,28	B
141		495,2	2,10	B
142		483,2	1,18	A
143		495,1	1,97	B

Пример 144

3-{5-[4-(Аминометил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион



Стадия 1: *трет*-Бутил-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)карбамат

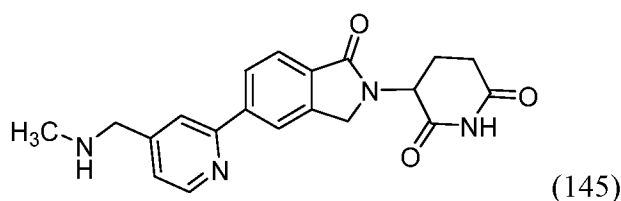
Во флакон загружали (2-хлорпиридин-4-ил)метанамина дигидрохлорид (300 мг, 1,39 ммоль), DCM (8 мл) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (365 мг, 1,670 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре, добавляли триэтиламин (0,775 мл, 5,57 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом ISCO с использованием колонки с 24 г силикагеля, элюируя 5-100% EtOAc в гексанах с получением 325 мг продукта (96%). MS (ES): m/z = 243,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-{5-[4-(Аминометил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион

Во флакон для микроволновой обработки емкостью 2 мл загружали *трет*-бутил-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)карбамат (24 мг, 0,099 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (54,9 мг, 0,124 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (1,933 мг, 2,97 мкмоль), 1,4-диоксан (1 мл) и водный K₃PO₄ (0,165 мл, 0,494 ммоль). Реакционный флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением в течение 10 мин при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в растворе PhSO₃H в MeCN (0,5 мл, 1,44 г в 40 мл) и нагревали микроволновым излучением в течение 30 мин при 130°C. Реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с получением 34,6 мг продукта (30%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,75 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,42 (ушир. с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (ушир. с, 1H), 7,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (ушир. д, J=4,7 Гц, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 4,19 (ушир. с, 2H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,64 (ушир. д, J=16,7 Гц, 1H), 2,49-2,36 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H). LCMS (Способ А): время удерживания 0,74 мин, [M+H]⁺ 351,1.

Пример 145

3-(5-{4-[(Метиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1: *трет*-Бутил-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)(метил)карбамат

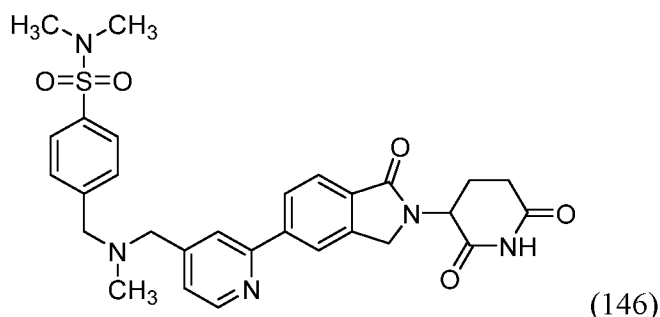
Во флакон загружали *трет*-бутил-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)карбамат (40 мг, 0,165 ммоль), DMF (1,5 мл) и йодметан (35,1 мг, 0,247 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре, добавляли гидрид натрия (26,4 мг, 0,659 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с получением 29 мг продукта (69%). MS (ES): m/z = 257,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-(5-{4-[(Метиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Во флакон для микроволновой обработки загружали *трет*-бутил-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)(метил)карбамат (25 мг, 0,097 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (54,1 мг, 0,122 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (1,90 мг, 2,92 мкмоль), 1,4-диоксан (1 мл) и водный K₃PO₄ (0,162 мл, 0,487 ммоль). Флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением в течение 10 мин при 120°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток растворяли в растворе PhSO₃H в MeCN (0,5 мл, 1,44 г в 40 мл) и нагревали микроволновым излучением в течение 10 мин при 120°C. Смесь очищали методом препаративной HPLC с получением продукта (15,1 мг, 43%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=13,3, 5,3 Гц, 1H), 4,61-4,51 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,07 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H). LCMS (Способ А): время удерживания 0,55 мин, [M+H]⁺ 365,5.

Пример 146

4-{{{2-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридин-4-ил}метил)(метил)амино}метил}-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид



Стадия 1: 3-(5-(4-((Метиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона бис-гидрохлорид

В колбу загружали *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-(((*трет*-бутоксикарбонил)-(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (2,0 г, 3,71 ммоль), бензолсульфовую кислоту (1,762 г, 11,14 ммоль) и ацетонитрил (60 мл). Полученную смесь нагревали до температуры кипения и выдерживали при указанной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток обрабатывали 50 мл 2 М HCl в диэтиловом эфире и перемешивали в течение 15 мин. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили на воздухе с получением продукта (1,4 г, 78%) в виде бис-гидрохлорида. MS (ES): m/z = 365,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-{{[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридин-4-ил} метил}(метил)амино]метил}-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид

Во флакон загружали бис-гидрохлорид 3-(5-(4-((метиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (20 мг, 0,046 ммоль), 4-(бромметил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (25,4 мг, 0,091 ммоль) и DMF (1 мл). К смеси добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (35,5 мг, 0,274 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и выдерживали при указанной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением уксусной кислоты (0,2 мл). Реакционную смесь очищали методом HPLC с получением продукта (12,1 мг, 46%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,66 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,45 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,12 (ушир. дд, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,62-4,52 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 3,61 (ушир. с, 4H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,65 (ушир. д, J=16,2 Гц, 1H), 2,52 (ушир. с, 6H), 2,44 (кв.д, J=13,1, 4,4 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,11-2,00 (м, 1H). LCMS (Способ А): время удерживания 1,10 мин, [M+H]⁺ 562,1.

Примеры 147 – 162

Соединения, представленные в таблице 2, получали в соответствии с методиками, описанными для примера 146, заменяя 4-(бромметил)-N,N-диметилбензолсульфонамид соответствующим бромидом:

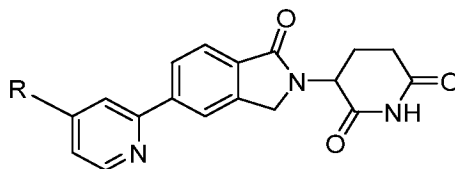
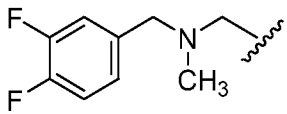
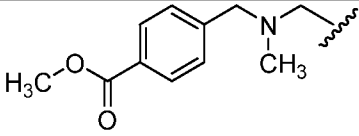
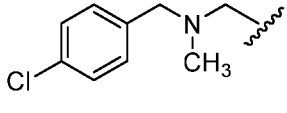
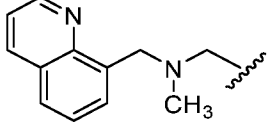
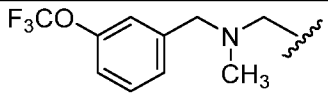
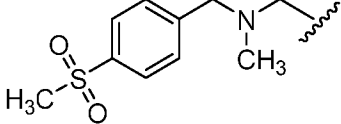
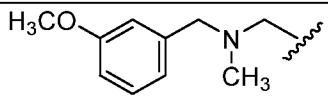
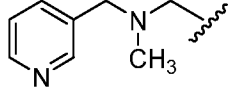
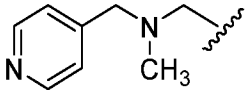
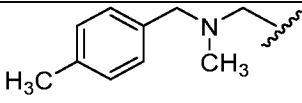
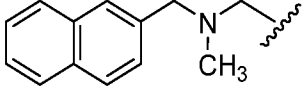


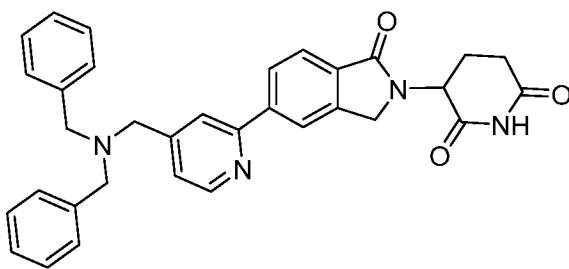
Таблица 2

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
147		473,3	1,84	В
148		523,4	1,89	В
149		523,3	2,03	В
150		480,3	1,00	А
151		500	1,79	В

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
152		491,3	1,90	B
153		513,4	1,63	B
154		489,1	1,98	B
155		506,4	1,25	B
156		539,1	2,10	B
157		533,1	1,48	B
158		485,3	1,76	B
159		456,2	1,16	B
160		456,4	1,20	B
161		469,1	1,97	B
162		505,3	2,07	B

Пример 163

3-(5-{4-[(Дибензиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



(163)

Стадия 1: N,N-Дибензил-1-(2-хлорпиридин-4-ил)метанамин

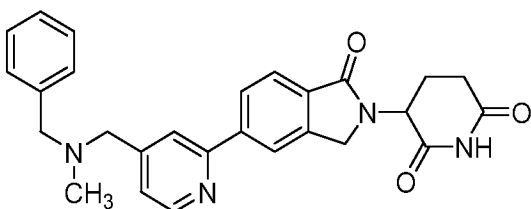
К раствору (2-хлорпиридин-4-ил)метанамина дигидрохлорида (40 мг, 0,186 ммоль), растворенного в DMF (1 мл), добавляли гидрид натрия (29,7 мг, 0,742 ммоль) и (бромметил)бензол (69,8 мг, 0,408 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Органические слои концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с получением продукта (31 мг, 52%). MS (ES): $m/z = 323,2 [M+H]^+$.

Стадия 2: 3-(5-{4-[(Дибензиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Пример 163 получали в соответствии с общим способом, использованным для получения 3-(5-{4-[(метиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,02 (ушир. д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (ушир. д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 4H), 7,38 (т, $J=7,5$ Гц, 4H), 7,31-7,24 (м, 2H), 5,17 (ушир. дд, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,51-4,39 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,61 (с, 4H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 1H), 2,46 (тд, $J=13,3, 9,2$ Гц, 1H), 2,07 (ушир. дд, $J=10,8, 5,6$ Гц, 1H). LCMS (Способ В): время удерживания 2,36 мин, $[M+H]^+ 531,2$.

Пример 164

3-[5-(4-{[Бензил(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



(164)

Стадия 1: N-бензил-1-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-метилметанамин

К раствору (2-хлорпиридин-4-ил)метанамина дигидрохлорида (43,4 мг, 0,201 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли гидрид натрия (32,2 мг, 0,805 ммоль) и (бромметил)-бензол (36,1 мг, 0,211 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли йодметан (30 мг, 0,211 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

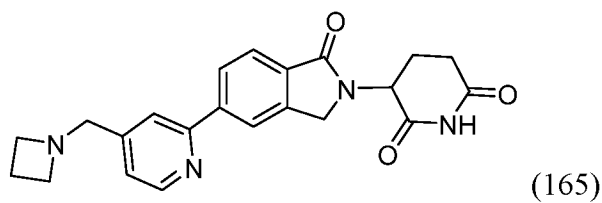
в течение ночи. Продукт выделяли методом препаративной HPLC с получением 23 мг продукта (46%). MS (ES): $m/z = 247,1$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-[5-(4-{[Бензил(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион

Пример 164 получали в соответствии с общим способом, использованным для получения 3-(5-{4-[(метиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 8,81 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,24 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 3H), 7,51-7,45 (м, 3H), 5,14 (дд, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,63-4,54 (м, 1H), 4,50-4,35 (м, 4H), 3,62-3,48 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,68-2,61 (м, 4H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H). LCMS (Способ В): время удерживания 1,66 мин, $[M+H]^+$ 455,1.

Пример 165

3-(5-{4-[(Азетидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1: 4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорпиридин

Во флакон загружали 2-хлор-4-(хлорметил)пиридин (44 мг, 0,187 ммоль), THF (1,5 мл) и азетидин (13,44 мг, 0,234 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин, добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,130 мл, 0,749 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и выдерживали при указанной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением продукта (31 мг, 91%). MS (ES): $m/z = 182,9$ $[M+H]^+$.

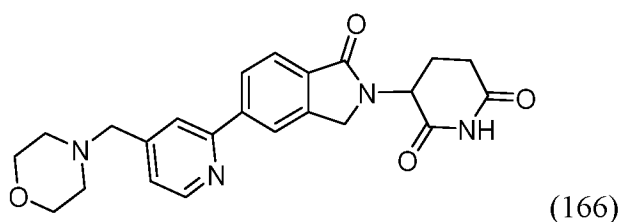
Стадия 2: 3-(5-{4-[(Азетидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Во флакон для микроволновой обработки загружали 4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорпиридин (17,4 мг, 0,095 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (52,9 мг, 0,119 ммоль), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (1,863 мг, 2,86 мкмоль), 1,4-диоксан (1 мл) и водный K_3PO_4 (0,159 мл, 0,476 ммоль). Флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением в течение 10 мин при 120°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток растворяли в

растворе PhSO_3H в ацетонитриле (0,5 мл, 1,44 г в 40 мл) и нагревали микроволновым излучением в течение 10 мин при 120°C . Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с получением примера 165 (8,1 мг, 18%). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,21 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (ушир. д, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,17-5,08 (м, 1H), 4,60-4,39 (м, 2H), 3,65 (ушир. с, 2H), 3,20 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 2H), 2,11-1,96 (м, 3H). LCMS (Способ А): время удерживания 0,91 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,9.

Пример 166

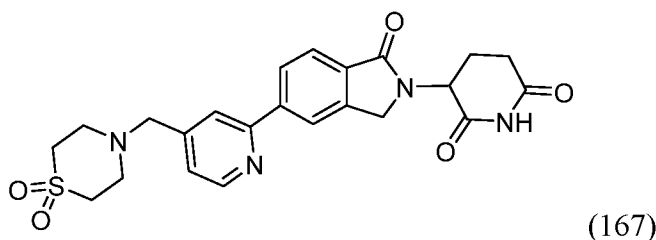
3-(5-{4-[(Морфолин-4-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Пример 166 получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения 3-(5-{4-[(азетидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,64 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,19-5,05 (м, 1H), 4,62-4,35 (м, 2H), 3,56-3,54 (м, 6H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 5H), 2,12-1,99 (м, 1H). LCMS (Способ В): время удерживания 1,23 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,1.

Пример 167

4-({2-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридин-4-ил}метил)-1,6-тиоморфолин-1,1-дион

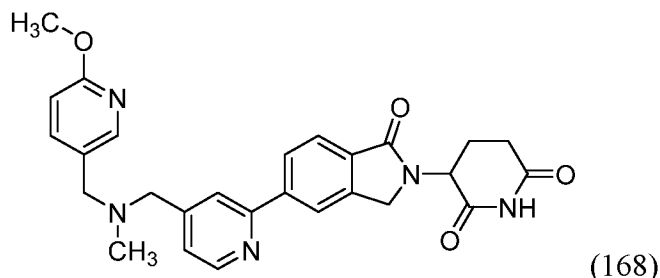


Пример 167 получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения 3-(5-{4-[(азетидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,66 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,32 (ушир. с, 1H), 8,24 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02 (ушир. с, 1H), 7,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,18-5,07 (м, 1H), 4,60-4,38 (м, 2H), 3,17 (ушир. с, 3H),

2,94 (ушир. с, 4H), 2,63 (ушир. д, $J=15,3$ Гц, 1H), 2,51 (ушир. с, 4H), 2,48-2,36 (м, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H). LCMS (Способ В): время удерживания 1,13 мин, $[M+H]^+$ 469,0.

Пример 168

3-{5-[4-({[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил](метил)амино}метил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион



Во флакон загружали бис-гидрохлорид 3-(5-(4-((метиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (20 мг, 0,046 ммоль), 6-метоксиникотинальдегид (18,8 мг, 0,137 ммоль) и DMF (1 мл). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре, добавляли триацетоксигидрид натрия (29,1 мг, 0,137 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и выдерживали при указанной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 2,5 мг продукта (11%). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,00 (с, 1H), 8,73 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 7,49 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,09 (ушир. дд, $J=13,1$, 5,1 Гц, 1H), 4,56 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 7H), 2,88 (ддд, $J=18,0$, 13,3, 5,1 Гц, 1H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,49 (ушир. с, 3H), 2,42 (ушир. дд, $J=12,7$, 4,1 Гц, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H). LCMS (Способ А): время удерживания 1,02 мин, $[M+H]^+$ 486,3.

Примеры 169 – 185

Соединения, представленные в таблице 3, получали в соответствии с общими методиками, описанными для примера 168, заменяя 6-метоксиникотинальдегид соответствующим альдегидом или кетоном:

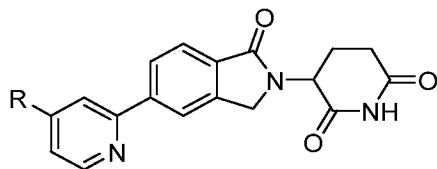
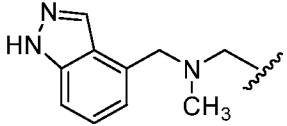
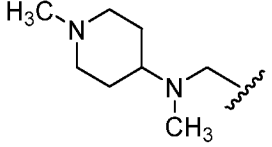
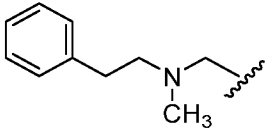
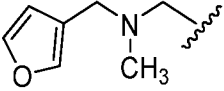
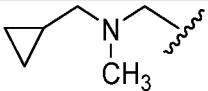
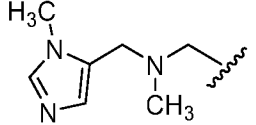
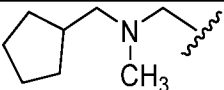
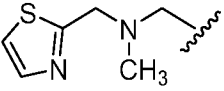
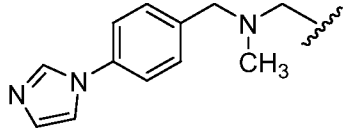
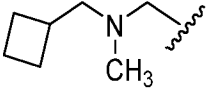
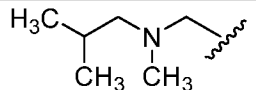
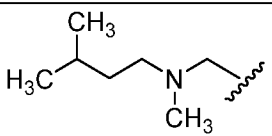
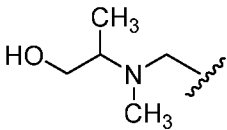
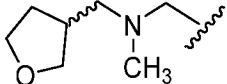
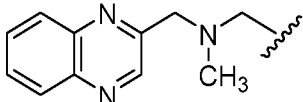
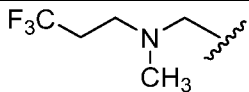
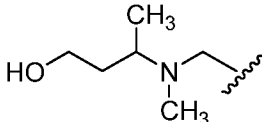


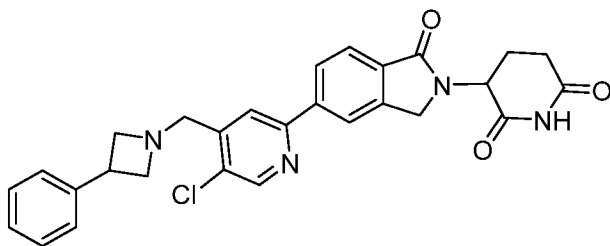
Таблица 3

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
169		495,3	0,93	A
170		462,1	1,03	B
171		469,2	0,85	A
172		445,3	1,51	B
173		419,1	0,99	A
174		459,1	1,25	B
175		447,1	1,90	B
176		462,0	1,00	A
177		521,2	1,50	B
178		419,1	1,37	B
179		421,1	1,78	B
180		435,2	0,75	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
181		423,1	1,08	B
182		449,2	1,36	B
183		507,3	1,47	B
184		461,4	0,64	A
185		437,2	0,95	A

Пример 186

3-(5-(5-Хлор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



(186)

Стадия 1: *трет*-Бутил-(S)-5-амино-4-(5-(5-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон емкостью 20 мл загружали (2,5-дихлорпиридин-4-ил)метанол (0,2 г, 1,124 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (0,749 г, 1,685 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,022 г, 0,034 ммоль), 1,4-диоксан (5,62 мл) и 3 М водный K₃PO₄ (1,873 мл, 5,62 ммоль). Флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Флакон нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл), промывали солевым раствором, и разделяли слои. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем методом колоночной хроматографии ISCO (40 г колонка Gold, элюирование 0 – 100% 20% метанольный аммиак в DCM/DCM) с получением *трет*-бутил-

5-амино-4-(5-(5-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (320 мг, 0,668 ммоль, выход 59,4%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Энантиомерный избыток вещества и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 460,05 [M+H]^+$.

Стадия 2: 3-(5-(5-Хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Тионилхлорид (0,132 мл, 1,826 ммоль) по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(5-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,280 г, 0,609 ммоль) в DCM (3,00 мл). Спустя 10 мин, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 30 мин, реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в уксусной кислоте (3 мл), добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,212 г, 1,339 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 120°C в микроволновой печи в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха, добавляли 2 мл 3 М HCl в MeOH, и перемешивали при 0°C (баня со льдом в воде) до полного растворения. Затем, добавляли 8 мл EtOAc, и перемешивали. Спустя 5 мин, реакционную смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде в течение 30 мин. Осадок фильтровали, промывали EtOAc, а затем сушили на воздухе с получением 3-(5-(5-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (180 мг, 0,401 ммоль, выход 65,8%) в виде гидрохлорида. MS (ES): $m/z = 404,3, 406,3 [M+H]^+$.

Стадия 3: 3-(5-(5-Хлор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-(5-(5-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (40 мг, 0,091 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 3-фенилазетидина гидрохлорид (17,71 мг, 0,104 ммоль), а затем основание Хунига (95 мкл, 0,545 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 3 часов. Затем, ее охлаждали и дополнительно разбавляли DMF (0,5 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; Градиент: удерживание в течение 0 мин при 35% В, 35 – 75% В в течение 22 мин, затем удерживание в течение 0 мин при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Содержащие целевой продукт фракции объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 3-(5-(5-хлор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

(15,5 мг, 0,030 ммоль, выход 33,1%). LCMS (Способ А): время удерживания 1,28 мин; MS (ES): $m/z = 501,17 [M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 5H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,16 (м, 1H), 4,56 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,80-3,66 (м, 5H), 3,26-3,18 (м, 2H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H).

Пример 187

Соединение, представленное в таблице 4, получали в соответствии с общими методиками, описанными для примера 186, заменяя 3-фенилазетидин соответствующим амином.

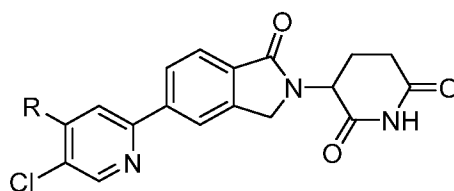
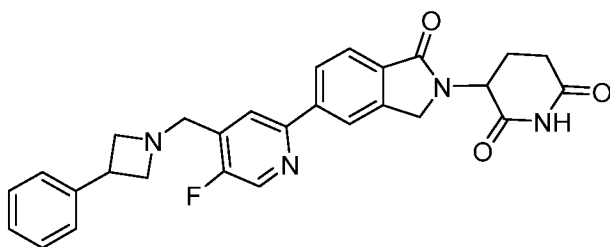


Таблица 4

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
187		501,15	1,15	A

Пример 188

3-(5-(5-Фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



(188)

Стадия 1: *трет*-Бутил-5-амино-4-(5-(5-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон емкостью 20 мл загружали (2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)метанол (0,4 г, 2,476 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (1,650 г, 3,71 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,048 г, 0,074 ммоль), 1,4-диоксан (12,38 мл) и 3 М водный раствор K₃PO₄ (4,13 мл, 12,38 ммоль). Флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Флакон нагревали при 60°C в течение

16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл), промывали солевым раствором, и разделяли слои. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем методом колоночного хроматографии ISCO (40 г колонка Gold, элюирование 0 – 100% 20% метанольный аммиак в DCM/DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(5-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (650 мг, 1,466 ммоль, выход 59,2%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Энантиомерный избыток данного вещества и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 444,04 [M+H]^+$.

Стадия 2: 3-(5-(5-Фтор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Тионилхлорид (0,319 мл, 4,40 ммоль) по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(5-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,65 г, 1,466 ммоль) в DCM (7,5 мл). Спустя 10 мин, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 30 мин, реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в уксусной кислоте (3 мл), добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,510 г, 3,22 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 120°C в микроволновой печи в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха, добавляли 4 мл 3 М HCl в MeOH и перемешивали при 0°C (баня со льдом в воде) до полного растворения. Затем, добавляли 12 мл EtOAc, и перемешивали. Спустя 5 мин, реакционную смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде в течение 30 мин. Осадок фильтровали, промывали EtOAc, а затем сушили на воздухе с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-5-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (480 мг, 1,238 ммоль, выход 84%) в виде гидрохлорида. MS (ES): $m/z = 388,2 [M+H]^+$.

Стадия 3: 3-(5-(5-Фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К 3-(5-(3-(хлорметил)-4-фторфенил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлориду (55 мг, 0,130 ммоль), растворенному в DMF (650 мкл), добавляли 3-фенилазетидина гидрохлорид (25,4 мг, 0,149 ммоль), а затем основание Хунига (136 мкл, 0,780 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 3 часов. Затем, ее охлаждали и дополнительно разбавляли DMF (0,5 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; Градиент:

выдерживание в течение 0 мин при 35% В, 35 – 75% В в течение 22 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами MS. Содержащие целевой продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(5-(5-фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (7,1 мг, 0,015 ммоль, выход 11,28%). LCMS (Способ А): время удерживания 1,78 мин; MS (ES): $m/z = 485,3$ $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,1 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,5-7,38 (м, 5H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,3 (м, 1H), 4,61 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,51(д, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,80-3,66 (м, 5H), 3,26-3,18 (м, 2H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H).

Примеры 189 – 190

Соединения, представленные в таблице 5, получали в соответствии с описанными в настоящем документе методиками, заменяя 3-фенилазетидин соответствующим амином:

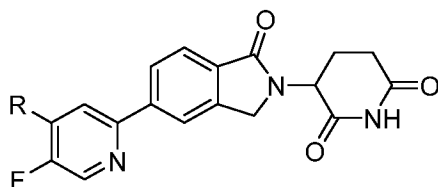
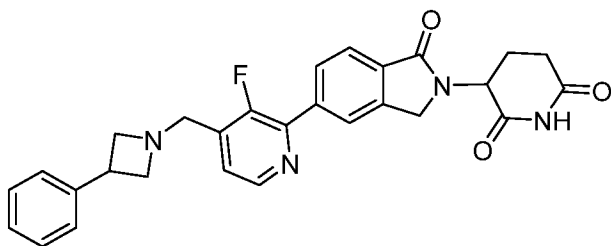


Таблица 5

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
189		485,06	1,90	A
190		486,07	1,39	A

Пример 191

3-(5-(3-Фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



(191)

Стадия 1: *трет*-Бутил-5-амино-4-(5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон емкостью 20 мл загружали (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метанол (400 мг, 2,476 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (1,650 г, 3,71 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,048 г, 0,074 ммоль), 1,4-диоксан (12,38 мл) и 3 М водный раствор K₃PO₄ (4,13 мл, 12,38 ммоль). Флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Флакон нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (40 мл), промывали солевым раствором, и разделяли слои. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем методом колоночной хроматографии ISCO (40 г Gold, элюирование 0 – 100% 20% метанольный аммиак в DCM/DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (630 мг, 1,421 ммоль, выход 57,4%) в виде коричневого твердого вещества. Энантиомерный избыток данного вещества и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): m/z = 444,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-(5-(4-(Хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Тионилхлорид (0,304 мл, 4,19 ммоль) по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,62 г, 1,398 ммоль) в DCM (7,5 мл). Спустя 10 мин, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 30 мин, реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в уксусной кислоте (4 мл), добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,486 г, 3,08 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 120°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха, добавляли 4 мл 3 М HCl в MeOH и перемешивали при 0°C (баня со льдом в воде) до полного растворения. Затем, добавляли 12 мл EtOAc, и перемешивали. Спустя 5 мин, реакционную смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде в течение 30 мин. Осадок фильтровали, промывали EtOAc, а затем сушили на воздухе с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (465 мг, 1,199 ммоль, выход 86%) в виде гидрохлорида. MS (ES): m/z = 388,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 3-(5-(3-Фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлориду (35 мг, 0,082 ммоль), растворенному в DMF (30 мл), добавляли 3-фенилазетидина гидрохлорид (16,10 мг, 0,095 ммоль), а затем основание Хунига (0,086 мл, 0,495 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 3 часов. Затем, ее охлаждали и дополнительно разбавляли DMF (0,5 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; Градиент: выдерживание в течение 0 мин при 35% В, 35 – 75% В в течение 22 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами MS. Содержащие целевой продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(5-(3-фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (15,4 мг, 0,032 ммоль, выход 38,5%). LCMS (Способ А): время удерживания 1,12 мин; MS (ES): $m/z = 485,1 [M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,6 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,6 (м, 1H), 7,5-7,38 (м, 5H), 7,26-7,20 (м, 1H), 5,2 (м, 1H), 4,51 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,80-3,66 (м, 5H), 3,26-3,18 (м, 2H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H).

Примеры 192 – 193

Соединения, представленные в таблице 6, получали в соответствии с общими методиками, описанными для примера 196, заменяя 3-фенилазетидин соответствующим амином:

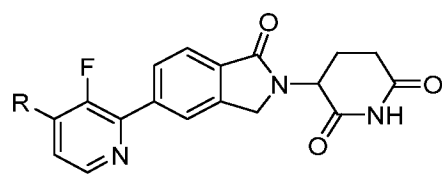
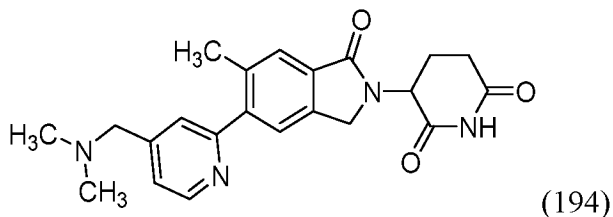


Таблица 6

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
192		486,11	0,87	A
193		485,13	1,71	A

Пример 194

3-(5-(4-((Диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-6-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1: *трет*-Бутил-(S)-5-амино-4-(6-метил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В толстостенный флакон емкостью 40 мл загружали *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-бром-6-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (300 мг, 0,729 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (278 мг, 1,094 ммоль) и ацетат калия (215 мг, 2,188 ммоль), а затем продували азотом. Твердые вещества суспендировали в диоксане (10 мл) и дегазировали струей азота приблизительно в течение 5 мин при перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (16,01 мг, 0,022 ммоль), снова дегазировали в течение 5 мин, и нагревали до 95°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрат концентрировали и очищали на колонке с 24 г силикагеля методом ISCO, элюируя 0-40% В в DCM (где В = 15% EtOH в EtOAc + 0,1% TEA) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 95%.

Стадия 2: 3-(5-(4-((Диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-6-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Во флакон для микроволновой обработки емкостью 2 мл загружали 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-N,N-диметилметанамин (13 мг, 0,076 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(6-метил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (38,4 мг, 0,084 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (1,490 мг, 2,286 мкмоль), диоксан (1,5 мл) и 3 М водный K_3PO_4 (0,102 мл, 0,305 ммоль). Флакон герметизировали, замещали воздух азотом, а затем обрабатывали микроволнами в течение 10 мин при 120°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, органический слой разделяли и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом препаративной HPLC (Способ 1) с получением 4,1 мг указанного в заголовке соединения. Аналитическая HPLC (Способ В): время удерживания 0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,3; ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,13 (дд, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,35 (д, J=17,1 Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,46-3,42

(м, 1H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,62 (ушир. д, J=16,4 Гц, 1H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (с, 6H), 2,13 (с, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H).

Пример 195

Соединение, представленное в таблице 7, получали в соответствии с общими методиками, описанными в настоящем документе, с использованием коммерчески доступных аминов.

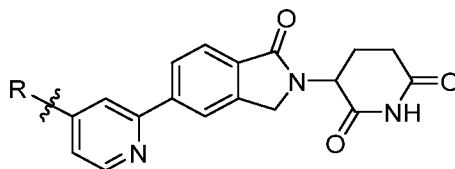


Таблица 7

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
195		468,2	1,180	В

Примеры 196 – 201

Соединения, представленные в таблице 8, получали в соответствии с описанными в настоящем документе методиками, заменяя *трет*-бутил-(4-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат соответствующим первичным или вторичным амином:

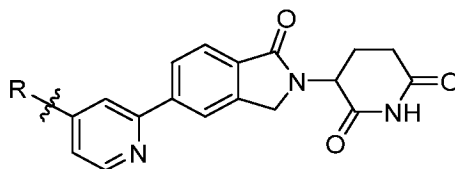
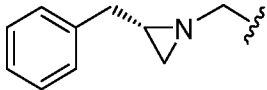
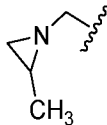


Таблица 8

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
196		435,1	0,90	А
197		420,9	0,91	А
198		435,2	0,92	А
199		509,2	1,26	А

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
200		467,05	1,10	A
201		391,2	0,95	A

Примеры 202 – 207

Соединения, представленные в таблице 9, получали в соответствии с общими методиками, описанными в настоящем документе:

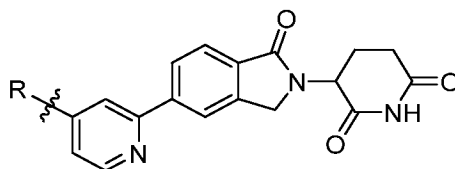
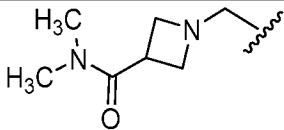
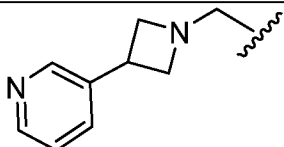
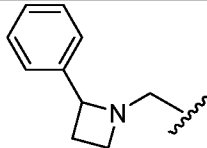
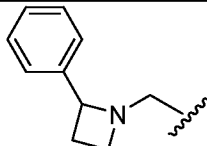
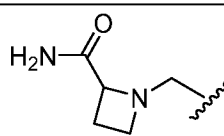
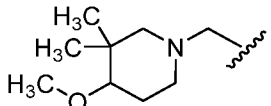


Таблица 9

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
202		462,1	1,10	A
203		468,13	0,89	a
204	 *изомер 1	467,2	1,25	A
205	 *изомер 2	467,2	1,07	A
206		434,1	0,82	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
207		477,3	1,71	A

*Абсолютная стереохимия не была определена.

Условия проведения аналитической HPLC:

Способ А: ACQUITY UPLC® BEH C18 (3,0 × 50 мм) 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 95:5 вода:ацетонитрил + 2,5 мМ NH₄ОAc; Подвижная фаза В: 5:95 вода:ацетонитрил + 2,5 мМ NH₄ОAc; Температура: 40°C; Градиент: 20% В – 100% В в течение 2 мин; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм)..

Способ В: Колонка: XBridge BEH XP C18 (50 × 2,1) мм, 2,5 мкм; Подвижная фаза А: 95:5 вода:ацетонитрил + 10 мМ NH₄ОAc; Подвижная фаза В: 5:95 вода:ацетонитрил + 10 мМ NH₄ОAc; Температура: 50°C; Градиент: 0% В – 100% В в течение 3 мин; Скорость потока: 1,1 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм).

Способ С: XBridge BEH XP C18 (50 × 2,1) мм, 2,5 мкм; Подвижная фаза А: 95:5 вода:ацетонитрил + 0,1% трифторуксусная кислота; Подвижная фаза В: 5:95 вода:ацетонитрил + 0,1% трифторуксусная кислота; Температура: 50°C; Градиент: 0% В – 100% В в течение 3 мин; Скорость потока: 1,1 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм)

Способ D: Колонка-Kinetex XB-C18 (75 × 3 мм, 2,6 мкм); Подвижная фаза А: 5 мМ NH₄COOH в воде; Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 10% В – 50% В в течение 3 мин, Скорость потока: 1,0 мл/мин; 50% В – 100% В в течение 4,1 мин, Скорость потока: 1,0 мл/мин; удерживание до 4,5 мин; 4,5 мин – 5,0 мин 90% В; Скорость потока: 1,5 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм).

Способ E: Колонка-Kinetex XB-C18 (75 × 3 мм, 2,6 мкм); Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 20% В – 100% В в течение 4,6 мин; Скорость потока: 1,0 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм).

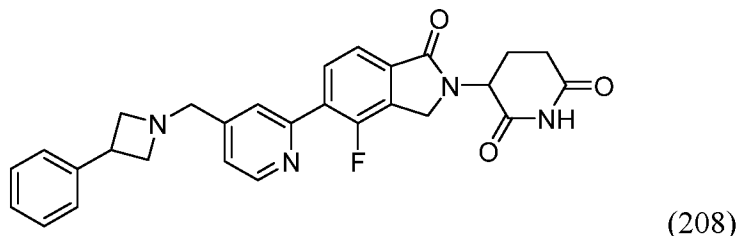
Способ F: Колонка-Kinetex XB-C18 (75 × 3 мм, 2,6 мкм); Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 5% В – 40% В в течение 4 мин, Скорость потока: 1,0 мл/мин; 40% В – 100% В в течение 4,6 мин, Скорость потока: 1,5 мл/мин; удерживание до 4,7 мин; 4,7 мин – 5,0 мин 5% В, Скорость потока: 1,5 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм).

Способ G: Колонка-Kinetex XB-C18 (75 × 3 мм, 2,6 мкм); Подвижная фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде; Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: 20% В – 100% В в течение 4

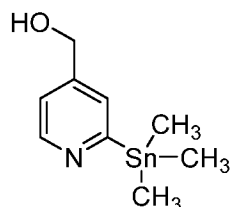
мин, Скорость потока: 1,0 мл/мин; удерживание до 4,6 мин; затем 4,7 мин – 5,0 мин 20% В;
Скорость потока: 0,7 мл/мин; Обнаружение: MS и УФ (220 нм).

Пример 208

3-(4-Фтор-1-оксо-5-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

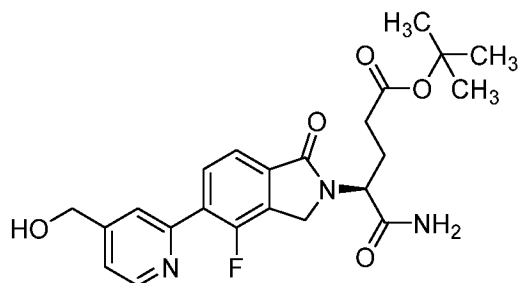


Стадия 1: (2-(Триметилстаннил)пиридин-4-ил)метанол



Перемешанный раствор (2-хлорпиридин-4-ил)метанола (200 мг, 1,393 ммоль) и гексаметилдиолова (0,433 мл, 2,090 ммоль) в толуоле (10 мл) продували аргоном в течение 5 мин, а затем добавляли [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (45,4 мг, 0,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением (2-(триметилстаннил)-пиридин-4-ил)метанола (350 мг, выход 74%). LCMS (Способ А): время удерживания 1,72 мин, $[M+H]^+$ 274,2.

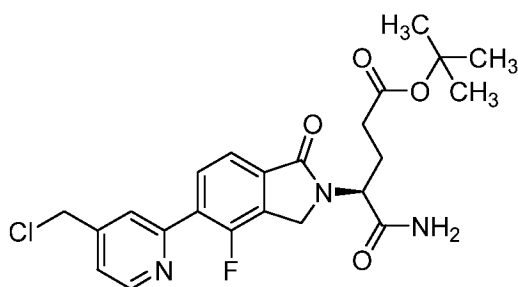
Стадия 2: *трет*-Бутил-(S)-5-амино-4-(4-фтор-5-(4-(гидроксиэтил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат



Перемешанный раствор *трет*-бутил(S)-5-амино-4-(5-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (229 мг, 0,552 ммоль) и (2-(триметилстаннил)-пиридин-4-ил)метанола (150 мг, 0,552 ммоль) в диоксане (20 мл) продували аргоном в течение 5 мин, и добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (38,7 мг, 0,055

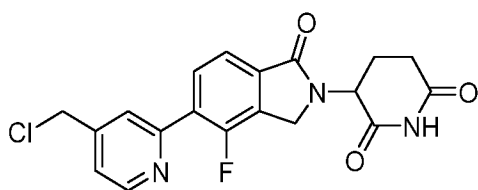
ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (SiO₂, 80 г колонка, 0 – 100% В (В = 15% EtOH в EtOAc, 0,5% TEA)/хлороформ) с получением *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(4-фтор-5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (180 мг, выход 66%). LCMS (Способ А): время удерживания 1,04 мин, [M+H]⁺ 444,3.

Стадия 3: *трет*-Бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат



К перемешанному раствору *трет*-бутил(S)-5-амино-4-(4-фтор-5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,180 г, 0,406 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (0,089 мл, 1,218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил(S)-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,175 г, выход 74,7%). LCMS (Способ А): время удерживания 1,48 мин, [M+H]⁺ 462,3.

Стадия 4: 3-(5-(4-(Хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К перемешанному раствору *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (175 мг, 0,379 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) добавляли бензолсульфоновую кислоту (120 мг, 0,758 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления с получением 3-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (130 мг, выход 66%). LCMS (Способ А): время удерживания 1,12 мин, [M+H]⁺ 388,3.

Стадия 5: 3-(4-Фтор-1-оксо-5-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К перемешанному раствору 3-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,080 г, 0,206 ммоль) и 3-фенилазетидина гидрохлорида (0,082 г, 0,619 ммоль) в DMF (2 мл) при 25°C добавляли DIPEA (0,216 мл, 1,238 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления, и очищали полученный неочищенный продукт методом препаративной HPLC в следующих условиях: Колонка: Gemini NX C18 (250 мм × 21 мм внутр. диам., 5 мкм); Подвижная фаза А= 10 mM ацетат аммония в воде, pH 4,5, Подвижная фаза В = ацетонитрил:MeOH (1:1); Скорость потока: 19 мл/мин; Градиент: 20 – 70% В в течение 20 мин. Фракции лиофилизировали досуха с получением 3-(4-фтор-1-оксо-5-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (23 мг, выход 22%). LCMS (Способ G): время удерживания 1,60 мин, $[M+H]^+$ 485,1; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,03 (ушир. с, 1H), 8,69 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,28 (м, 5H), 7,25-7,20 (м, 1H), 5,16 (дд, $J = 13,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,76-4,38 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,75-3,63 (м, 3H), 3,22 (ушир. т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,43 (ушир. д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H).

Биологические методы анализа

Фармакологические свойства соединений согласно настоящему изобретению могут быть подтверждены посредством целого ряда биологических методов анализа. Последующие иллюстративные биологические методы анализа были проведены с использованием соединений согласно настоящему изобретению.

Анализ деградации Helios в клетках

Клетки Jurkat вносили в 384-луночный культуральный планшет в количестве 80000 клеток на лунку в 40 мкл среды RPMI + 10% FBS, после чего использовали технологию акустического дозирования для добавления исследуемого соединения. Культуры клеток инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 5% CO₂. С целью облегчения анализа, культуры клеток центрифугировали при 200 об/мин в течение 5 мин, и отбрасывали надосадочную жидкость. После перемешивания планшета встряхиванием для выбивания сгустка клеток, клетки ресуспендировали в 50 мкл фиксирующего буфера (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 60 мин при комнатной температуре. После центрифугирования и отбрасывания надосадочной жидкости, клетки пермеабилizировали добавлением 50 мкл пермеабилizующего буфера (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 10 мин

при комнатной температуре. После пермеабиллизации клетки центрифугировали, и заменяли надосадочную жидкость 20 мкл флуоресцентно-меченых антител против Helios и Ikaros или соответствующими контролями с изотипом в 1× пермеабиллизирующем буфере (Ikaros-Alexa488 [Biolegend, кат. № 368408, 1:50], Helios-PE [CST, кат. № 29360, 1:50]), и инкубировали окрашиваемые реакционные смеси в течение 1 ч при комнатной температуре, защищая от света. Затем, добавляли 30 мкл 1× пермеабиллизирующего буфера, после чего клетки центрифугировали, и отбрасывали надосадочную жидкость. Окрашенные клетки ресуспендировали в 25 мкл окрашивающего буфера для проточной цитометрии (PBS + 0.2% BSA) и анализировали с помощью проточного цитометра Intellicyt Ique Plus.

Таблица 10

Деградация активности Helios и Ikaros

Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
1	0,025	84	>10	9
2	0,011	92	>10	16
3	0,038	87	>10	3
4	0,096	84	>10	8
5	0,044	90	>10	5
6	0,028	86	>10	6
7	0,138	85	>10	20
8	0,026	85	>10	18
9	0,167	87	>10	4
10	0,183	67	>10	9
11	0,573	59	>10	7
12	>10	37	>10	16
13	0,200	67	>10	8
14	0,036	80	>10	16
15	>10	5	>10	8
16	0,788	63	>10	12
17	>10	16	>10	11
18	>10	21	>10	19

Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
19	0,154	82	>10	50
20	0,060	80	>10	11
21	>10	35	>10	4
22	0,537	67	>10	33
23	>10	22	>10	14
24	>10	3	>10	11
25	>10	0	>10	0
26	>10	6	>10	15
27	>10	36	>10	7
28	>10	17	>10	13
29	7,511	55	>10	6
30	>10	46	>10	-1
31	0,268	81	>10	20
32	>10	35	>10	23
33	>10	50	>10	2
34	>10	26	>10	9
35	0,869	63	>10	30
36	>10	11	>10	14
37	>10	24	>10	10
38	0,087	68	>10	6
39	0,444	58	>10	6
40	>10	9	>10	8
41	0,727	80	>10	24
42	>10	3	>10	7
43	>10	10	>10	3
44	>10	36	>10	12
45	>10	43	>10	6
46	0,018	83	>10	6

Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
47	0,017	79	>10	8
48	0,032	72	>10	6
49	>10	29	>10	3
50	0,022	78	>10	12
51	0,064	70	>10	11
52	0,300	67	>10	10
53	0,231	77	>10	21
54	0,016	83	>10	12
55	0,009	91	>10	10
56	0,013	88	>10	18
57	>10	32	>10	0
58	0,009	88	>10	22
59	0,082	79	>10	20
60	0,548	63	>10	19
61	0,012	83	>10	5
62	0,045	80	>10	5
63	0,014	80	>10	13
64	0,036	73	>10	1
65	0,055	70	>10	7
66	>10	26	>10	7
67	>10	41	>10	6
68	0,192	71	>10	15
69	0,783	57	>10	0
70	0,019	79	>10	10
71	>10	17	>10	8
72	0,013	90	>10	13
73	0,045	62	>10	13
74	2,500	53	>10	16

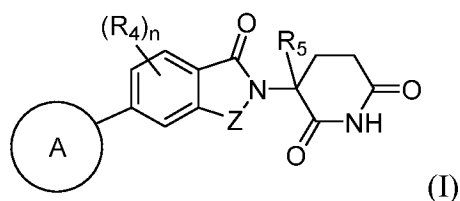
Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
75	0,014	94	>10	10
76	0,006	98	>10	12
77	0,012	85	>10	12
78	>10	49	>10	0
79	>10	26	>10	8
80	0,035	99	>10	12
81	0,078	64	>10	26
82	0,009	89	>10	17
83	0,007	91	>10	20
84	0,040	69	>10	4
85	>10	20	>10	7
86	0,019	91	>10	20
87	0,029	100	>10	12
88	0,072	102	>10	27
89	0,103	71	>10	8
90	0,213	61	>10	17
91	3,529	60	>10	4
92	0,209	92	>10	11
93	0,009	103	>10	23
94	0,035	74	>10	11
95	0,034	94	>10	17
96	0,019	94	>10	25
97	0,008	90	>10	11
98	0,006	91	>10	8
99	0,419	65	>10	6
100	6,131	55	>10	6
101	0,059	89	>10	22
102	0,011	97	>10	10

Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
103	0,036	95	>10	1
104	>10	44	>10	1
105	0,264	79	>10	5
106	0,072	79	>10	12
107	0,494	80	>10	15
108	0,045	84	>10	15
109	0,048	75	>10	15
110	0,048	71	>10	7
111	0,137	75	>10	10
112	0,921	74	>10	2
113	0,287	81	>10	8
114	0,063	83	>10	2
115	0,528	78	>10	6
116	0,025	88	>10	12
117	0,053	77	>10	3
118	0,011	90	>10	12
119	2,357	53	>10	3
120	0,085	84	>10	3
121	0,024	77	>10	19
122	0,014	88	>10	4
123	0,007	92	>10	8
124	0,058	95	>10	11
125	0,016	93	>10	8
126	0,082	99	>10	22
127	0,035	84	>10	6
128	0,093	94	>10	28
129	0,232	74	>10	2
130	0,244	56	>10	13

Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
131	0,014	83	>10	9
132	>10	28	>10	13
133	0,075	84	>10	7
134	0,016	95	>10	19
135	1,308	60	>10	4
136	0,084	62	>10	0
137	0,098	67	>10	8
138	0,037	82	>10	18
139	0,025	91	>10	3
140	0,012	76	>10	22
141	0,046	82	>10	20
142	0,088	83	0,897	52
143	0,040	62	>10	1
144	2,021	57	>10	11
145	0,067	93	>10	11
146	>10	3	>10	5
147	0,226	74	>10	4
148	0,238	75	>10	9
149	>10	17	>10	6
150	>10	45	>10	17
151	>10	23	>10	1
152	0,850	55	>10	7
153	4,706	58	>10	7
154	3,257	54	>10	6
155	1,579	57	>10	0
156	1,827	56	>10	11
157	>10	38	>10	8
158	0,256	74	>10	3

Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
159	0,136	76	>10	25
160	0,359	70	>10	30
161	0,067	83	>10	17
162	1,087	63	>10	2
163	1,023	56	>10	31
164	0,062	77	>10	10
165	0,056	95	>10	14
166	7,860	52	>10	7
167	>10	41	>10	12
168	0,309	77	>10	20
169	0,195	79	>10	16
170	>10	22	>10	2
171	0,317	80	>10	4
172	0,075	90	>10	12
173	0,073	86	>10	0
174	5,872	54	>10	20
175	0,078	78	>10	7
176	1,124	65	>10	30
177	>10	43	>10	12
178	0,131	82	>10	15
179	0,212	78	>10	4
180	0,352	87	>10	13
181	0,499	83	>10	10
182	0,316	79	>10	23
183	0,167	76	>10	10
184	6,051	54	>10	14
185	0,421	62	>10	2
186	0,23	62	>10	8

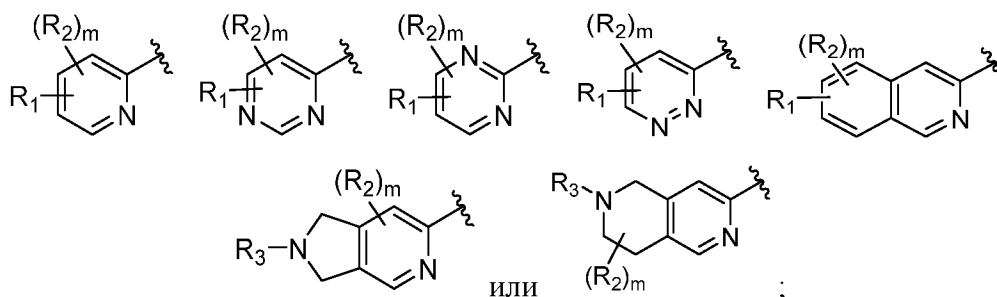
Пример №	Helios		Ikaros	
	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (мкМ)	D _{max} (%)
187	0,024	84	>10	6
188	0,027	76		16
189	0,011	80	>10	16
190	0,076	71	>10	16
191	3,2	52	>10	3
192	>10	41	>10	16
193	0,12	60	>10	14
194	>10	5,2	>10	3
196	0,045	78	>10	7
197	0,042	75	>10	20
198	0,042	75	>10	18
199	0,13	60	>10	3
202	0,19	69	>10	22
203	0,44	69	>10	20
204	>10	2,4	>10	4
205	>10	2	>10	6
206	0,74	66	>10	9
208	0,003	88	>10	13

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**1. Соединение формулы (I)**

или его соль, где:

Z представляет собой CR_6R_6 или $C=O$;

кольцо A представляет собой:



R_1 представляет собой $-(CR_zR_z)_{1-2}NR_{1a}R_{1b}$;

R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}NR_xC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)(C_{1-3}$ алкил), $-CH(фенил)(C_{1-2}$ гидроксиалкил), $-CR_xR_xCR_x(фенил)_2$, R_{1c} , $-(CR_xR_x)_{1-3}R_{1c}$, $-(CR_xR_x)_{1-3}OR_{1c}$ или $-C(O)R_{1c}$;

R_{1b} представляет собой водород, C_{1-3} алкил или $-CH_2(фенил)$;

или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, азоканила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, изоиндолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинонила, пиперидинила, пирролидинила, пирролидинонила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 2 R_{1e} ;

R_{1c} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, фенил, оксетанил, азетидинил, фуранил, пиранил, пирролил, пирролидинил, пирролидинонил, пиразолил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, диоксотетрагидротиопиранил, диоксидтетрагидротиофенил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен 0 – 2

заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NO}_2$, C_{3-6} циклоалкила, имидазолила и фенила;

R_{1d} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил})$, $-\text{CH}_2(\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксолил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил;

R_{1e} представляет собой $-\text{CH}_3$;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} фторалкокси; NR_2 ($\text{R} = \text{H}$, C_{1-3} алкил), необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил;

R_3 представляет собой R_{1a} ;

каждый R_4 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} фторалкокси;

каждый R_4 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси или $-\text{NR}_y\text{R}_y$;

R_5 представляет собой водород, F или C_{1-3} алкил;

каждый R_6 независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R_z независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$; или два R_z , присоединенные к одному и тому же атому углерода, формируют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо;

m равен 0, 1 или 2; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1 или его соль, где:

R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$,

$-\text{CH}(\text{фенил})(\text{C}_{1-2} \text{ гидроксиалкил}), -\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x(\text{фенил})_2, \text{R}_{1c}, -(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{1c}, -(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OR}_{1c}$
или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{1c}$;

или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, азоканила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, изоиндолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 2 R_{1e} ;

R_{1c} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, оксетанил, фуранил, пирролил, пирролидинил, пирролидинонил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, диоксотетрагидротиопиранил, диоксидотетрагидротиофенил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен 0 – 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-2} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} гидроксиалкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}), -\text{NR}_x\text{R}_y, -\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}), -\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x, -\text{CH}_2(\text{фенил}), -\text{NO}_2, \text{C}_{3-6}$ циклоалкила, имидазолила и фенила;

R_{1d} представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, $-\text{NR}_x\text{R}_y, -\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}), -\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ алкил}), -\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y, -\text{CH}_2(\text{фенил}), -\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил}), -\text{CH}_2(\text{бензо[d][1,3]диоксолил}), -\text{CH}(\text{фенил})_2, -\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил}), -\text{C}(\text{O})(\text{фуранил}), -\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил}), \text{фенил}, \text{метилфенил}, \text{аминофенил}, \text{пиперидинил}, \text{пирразинил}, \text{пиридинил}, \text{пиримидинил}, \text{пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил};$

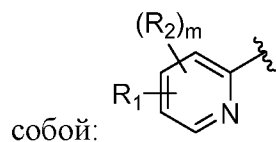
каждый R_4 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$;

R_5 представляет собой водород, F или $-\text{CH}_3$;

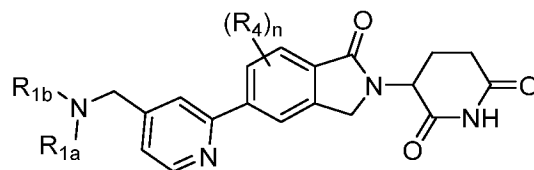
m равен 0 или 1; и

n равен 0, 1 или 2.

3. Соединение по любому из пп. 1 – 2 или его соль, где кольцо А представляет



4. Соединение по любому из пп. 1 – 3 или его соль, характеризующиеся структурой:



где:

R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{1c}$;

или R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 1 R_{1e} ;

R_{1c} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, оксетанил, фуранил, пирролидинил, пирролидинонил, имидазолил, индазолил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, бензо[d]тиазолил, нафталинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых заменен 0 – 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NO}_2$, циклопропила, имидазолила и фенила;

R_{1d} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{метилпирролидинил})$, $-\text{CH}_2(\text{бензо[d][1,3]диоксолил})$, $-\text{CH}(\text{фенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{тетрагидрофуранил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фуранил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{метилфенил})$, фенил, метилфенил, аминофенил, пиперидинил, пиразинил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил или дигидробензо[d]имидазолонил; и

R_{1e} представляет собой $-\text{CH}_3$;

R_4 представляет собой $-\text{CH}_3$; и

n равен 0 или 1.

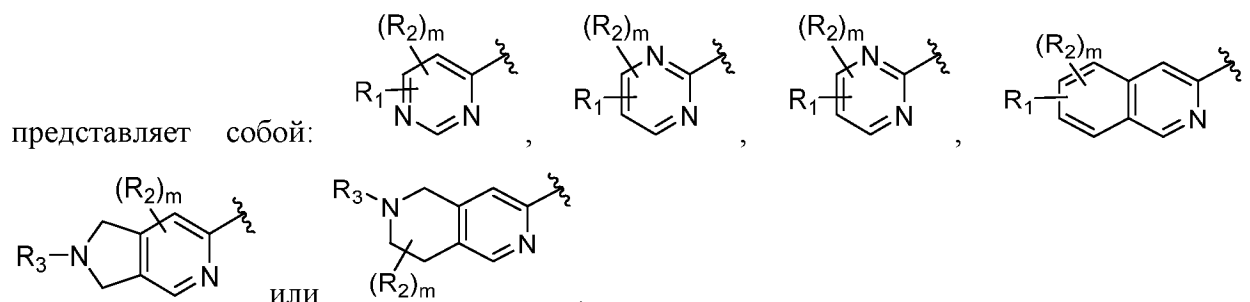
5. Соединение по любому из пп. 1 – 4 или его соль, где Z представляет собой CR_6R_6 .

6. Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его соль, где R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{C}_{1-2}$ гидроксиалкил), $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{1c}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OR}_{1c}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{1c}$.

7. Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его соль, где R_{1a} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{фенил})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{фенил})_2$, R_{1c} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{1c}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{1c}$.

8. Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его соль, где R_{1a} и R_{1b} объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием циклической группы, выбранной из азаспиро[2.5]октанила, азепанила, азетидинила, диазепанила, диоксидотиоморфолинила, морфолинила, октагидроциклопента[b]пирролила, октагидропирроло[3,4-с]пирролила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила, пиперазинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидроизохинолинила, каждый из которых заменен 0 – 1 R_{1d} и 0 – 1 R_{1e} .

9. Соединение по любому из пп. 1 – 2 и 5 – 8 или его соль, где кольцо A



10. Соединение по п. 1 или его соль, где упомянутое соединение представляет собой:

3-(5-{4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1);

3-(5-(4-((бензиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (2);

3-(5-(4-((метил(пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3);

3-(5-(4-((этил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (4);

3-(5-(4-((этил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5);

3-(5-(4-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (7);

3-(5-(4-((бутил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (9);

3-(5-(4-(((циклопропилметил)(пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (10);

3-(5-(4-((метил(2-(пиридин-2-ил)этил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (16);

3-(5-(4-((бензил(изопропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (19);

3-(5-(4-(((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (21);

3-(5-(4-((этил(пиридин-4-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (22);

3-(5-(4-((метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (29);

2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид (34);

3-(5-(4-((метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (49);

3-(5-(4-((диэтиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (50);

3-(5-(4-(((циклогексилметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (54);

3-(1-оксо-5-(4-(((1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (55);

3-(5-(4-(((2-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (56);

3-(5-(4-(((3-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (57);

3-(5-(4-(((4-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (58);

3-(5-(4-(((циклогексилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (59);

3-(5-(4-((бутиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (61);

3-(1-оксо-5-(4-((пропиламино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (62);

3-(1-оксо-5-(4-((фенэтиламино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (63);

3-(5-(4-(((циклопропилметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (64);

3-(5-(4-((неопентиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (65);

3-(1-оксо-5-(4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (66);

3-(5-(4-(((4-метоксибензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (67);

3-(5-(4-(((2-метоксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (68);

3-(5-(4-(((1-циклопропилциклобутил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (77);

3-(5-(4-(((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (80);

3-(1-оксо-5-(4-(((1R,2R)-2-фенилциклопентил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (84);

3-(5-(4-((циклопентиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (86);

3-(5-(4-((циклогексиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (87);

3-(5-(4-(((2-морфолиноэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (88);

3-(5-(4-((трет-бутиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (89);

3-(5-(4-(((2,2-дифенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (90);

N-(2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)этил)ацетамид (91);

3-(5-(4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (92);

3-(5-(4-(((2-хлорфенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (93);

3-(5-(4-(((4-хлорфенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (94);

3-(5-(4-(((4-метоксифенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (95);

3-(5-(4-(((4-гидроксифенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (96);

3-(5-(4-((изопентиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (97);

3-(1-оксо-5-(4-(((3-фенилпропил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (98);

2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)ацетонитрил (99);

2-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)ацетамид (100);

3-(5-(4-(((4-гидроксициклогексил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (101);

3-(5-(4-(((3-хлорфенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (102);

3-(1-оксо-5-(4-(((2-феноксизтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (103);

3-(5-(4-(((1-бензилпирролидин-3-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (104);

3-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)пропанамид (105);

3-(5-(4-(((2-(бензо[d]тиазол-2-ил)этил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (106);

3-(5-(4-(((4-(диметиламино)циклогексил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (107);

3-(5-(4-((циклобутиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (108);

3-(5-(4-((циклопропиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (109);

3-(1-оксо-5-(4-(((2-фенилтиазол-4-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (110);

3-(1-оксо-5-(4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (111);

метил-3-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)амино)пропаноат (112);

3-(5-(4-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (113);

3-(5-(4-(((3-морфолинопропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (114);

3-(1-оксо-5-(4-(((3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (115);

3-(5-(4-((этиламино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (116);

3-(1-оксо-5-(4-(((R)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (122);

3-(1-оксо-5-(4-(((S)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (123);

3-(5-(4-(((1-гидроксициклогексил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (124);

3-(5-(4-(((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (126);

3-(5-(4-(((4-гидроксibuтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (128);

3-(5-(4-(((оксетан-2-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (129);

3-(5-(4-(((R)-3-гидрокси-1-фенилпропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (131);

3-(5-(4-((метил((S)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (136);

3-(5-(4-((метил((R)-1-фенилэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (137);

3-(5-(4-((метил((1R,2R)-2-(метиламино)циклогексил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (140);

3-(5-(4-((метил(2-фенилпропан-2-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (142);

3-(1-оксо-5-(4-((3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (144);

3-(5-{4-[(метиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (145);

4-{[({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридин-4-ил}метил)(метил)амино]метил}-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид (146);

3-(5-(4-(((4-фторбензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (147);

3-(5-(4-((метил(3-(трифторметил)бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (148);

3-(5-(4-((метил(4-(трифторметил)бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (149);

4-(((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)(метил)амино)метил)бензонитрил (150);

3-(5-(4-((метил(4-нитробензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (151);

3-(5-(4-(((3,4-дифторбензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (152);

метил-4-((((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил) (метил)амино)метил)бензоат (153);

3-(5-(4-(((4-хлорбензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (154);

3-(5-(4-((метил(хинолин-8-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (155);

3-(5-(4-((метил(3-(трифторметокси)бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (156);

3-(5-(4-((метил(4-(метилсульфонил)бензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (157);

3-(5-(4-(((3-метоксибензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (158);

3-(5-(4-((метил(пиридин-3-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (159);

3-(5-(4-((метил(пиридин-4-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (160);

3-(5-(4-((метил(4-метилбензил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (161);

3-(5-(4-((метил(нафталин-2-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (162);

3-(5-{4-[(дибензиламино)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (163);

3-[5-(4-{[бензил(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (164);

3-{5-[4-({[(6-метоксипиридин-3-ил)метил](метил)амино}метил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (168);

3-(5-(4-((((1H-индазол-4-ил)метил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (169);

3-(5-(4-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (170);

3-(5-(4-((метил(фенэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (171);

3-(5-(4-(((фуран-3-илметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (172);

3-(5-(4-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (173);

3-(5-(4-((метил((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (174);

3-(5-(4-(((циклопентилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (175);

3-(5-(4-((метил(тиазол-2-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (176);

3-(5-(4-(((4-(1Н-имидазол-1-ил)бензил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (177);

3-(5-(4-(((циклобутилметил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (178);

3-(5-(4-((изобутил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (179);

3-(5-(4-((изопентил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (180);

3-(5-(4-(((1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (181);

3-(5-(4-((метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (182);

3-(5-(4-((метил(хиноксалин-2-илметил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (183);

3-(5-(4-((метил(3,3,3-трифторпропил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (184);

3-(5-(4-(((4-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (185); или

3-(5-(4-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)-6-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (194).

11. Соединение по п. 1 или его соль, где упомянутое соединение выбрано из соединения, представляющего собой

3-(5-(4-((этил(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (6);

3-(1-оксо-5-(4-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (8);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (11);

3-(5-(4-((4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (12);

1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (13);

3-(5-(4-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (14);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (15);

3-(5-(4-([1,4'-бипиперидин]-1'-илметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (17);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (18);

3-(5-(4-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (20);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (23);

3-(5-(4-((4-(фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (24);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (25);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (26);

3-(5-(4-((3-метил-4-(мета-толил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (27);

3-(5-(4-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (28);

3-(5-(4-((2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (30);

N-((3S)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)ацетамид (31);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (32);

3-(5-(4-(((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (33);

3-(5-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (35);

3-(5-(4-((4-бензилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (36);

3-(1-оксо-5-(4-((3-оксопиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (37);

3-(5-(4-((4-бензилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (38);

3-(5-(4-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (39);

3-(5-(4-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (40);

1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид (41);

3-(5-(4-((4-бензгидрилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (42);

3-(5-(4-((4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (43);

3-(5-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (44);

3-(5-(4-(((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (45);

3-(5-(4-((2-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (46);

3-(5-(4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (47);

3-(5-(4-(азепан-1-илметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (48);

3-(5-(4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (51);

3-(5-(4-((2,2-диметилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (52);

3-(5-(4-((2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (53);

3-(5-(4-((гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (60);

3-(5-(4-(((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (69);

3-(5-(4-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (70);

3-(5-(4-(((R)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (71);

3-(5-(4-(((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (72);

3-(5-(4-(((S)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (73);

3-(5-(4-(((S)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (74);

3-(5-(4-(((R)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (75);

3-(1-оксо-5-(4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (76);

3-(5-(4-(((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (78);

3-(5-(4-((2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (79);

3-(5-(4-(((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (81);

3-(5-(4-((4,4-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (82);

3-(1-оксо-5-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (83);

3-(5-(4-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (85);

3-(5-(4-((2,2-диметилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (117);

3-(5-(4-((3,3-диметилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (118);

3-(5-(4-((2,5-диметилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (119);

3-(5-(4-(((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120);

3-(5-(4-((4-(4-аминофенил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (121);

3-(5-(4-(((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (125);

3-(5-(4-((6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (127);

3-(5-(4-((3-изопроксизетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (130);

3-(1-оксо-5-(4-((4-тозилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (132);

3-(1-оксо-5-(4-(((S)-2-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (133);

3-(1-оксо-5-(4-(((R)-2-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (134);

3-(1-оксо-5-(4-(((S)-3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (135);

3-(1-оксо-5-(4-(((R)-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (138);

3-(1-оксо-5-(4-(((S)-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (139);

3-(1-оксо-5-(4-((4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (141);

3-(1-оксо-5-(4-((3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (143);

3-(5-{4-[(азетидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (165);

3-(5-{4-[(морфолин-4-ил)метил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (166);

4-({2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридин-4-ил} метил)-1λ6-тиоморфолин-1,1-дион (167);

3-(5-(5-хлор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (186);

3-(5-(5-хлор-4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (187);

3-(5-(5-фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (188);

3-(5-(5-фтор-4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (189);

3-(5-(5-фтор-4-((3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (190);

3-(5-(3-фтор-4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (191);

3-(5-(3-фтор-4-((3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (192);

3-(5-(3-фтор-4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (193);

3-(1-оксо-5-(4-((3-(пиридин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (195);

3-(5-(4-((3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (196);

3-(5-(4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (197);

3-(5-(4-((3-этоксиязетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (198);

3-(1-оксо-5-(4-((4-(*пара*-толил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (199);

3-(5-(4-(((S)-2-бензилазиридин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (200);

3-(5-(4-((2-метилазиридин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (201);

1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-N,N-диметилазетидин-3-карбоксамид (202);

3-(1-оксо-5-(4-((3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (203);

3-(1-оксо-5-(4-((2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (204-205);

1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоксамид (206);

3-(5-(4-((4-метокси-3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (207); или

3-(4-фтор-1-оксо-5-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (208).

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 – 11 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Применение соединения по любому из пп. 1 – 11 для лечения злокачественной опухоли.

14. Применение по п. 13, где упомянутая злокачественная опухоль выбрана из злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли легкого, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли головы и шеи, лимфомы, лейкемии и меланомы.

15. Способ снижения уровней белка Helios, уровня активности белка Helios или уровня экспрессии белка Helios в клетках, включающий в себя приведение упомянутого белка Helios в контакт с соединением по любому из пп. 1 – 11 или его фармацевтически приемлемой солью.

16. Способ по п. 15, где белок Helios характеризуется аминокислотной последовательностью, кодируемой SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4 или 5.

17. Способ снижения уровней белка Eos, уровня активности белка Eos или уровня экспрессии белка Eos в клетках, включающий в себя приведение упомянутого белка Eos в контакт с соединением по любому из пп. 1 – 11 или его фармацевтически приемлемой солью.

18. Способ по п. 17, где белок Eos характеризуется аминокислотной последовательностью, кодируемой SEQ ID NOs: 7 или 8.