

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291940 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.29

(22) Дата подачи заявки
2020.12.16

(51) Int. Cl. *A61P 7/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)

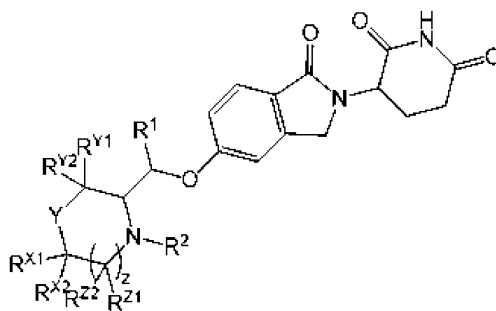
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(5-МЕТОКСИ-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/950,048
(32) 2019.12.18
(33) US
(86) PCT/IB2020/062070
(87) WO 2021/124172 2021.06.24
(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

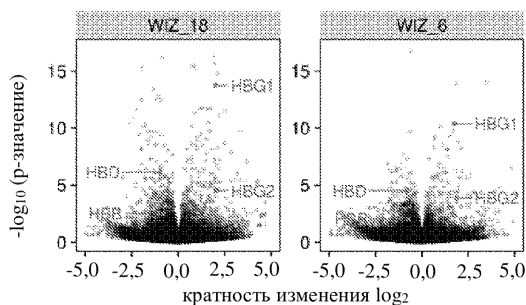
(72) Изобретатель:
Бонацци Симоне, Черниенко Артем,
Кобб Дженнифер Строка, Дейлз
Натали, Керриган Джон Райан, Лам
Филип, Малик Хаснейн Ахмед,
О'Брайен Гари, Паттерсон Эндрю В.,
Томсен Ноэль Мари-Франс, Тинг
Памела (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I'), к фармацевтическим композициям и к их применению в уменьшении уровней экспрессии расположенных на больших интервалах мотивов цинковых пальцев (WIZ) или в индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF), и в лечении наследственных нарушений крови (например, видов гемоглобинопатии, например видов бета-гемоглобинопатии), таких как серповидноклеточное заболевание и бета-талассемия.



(I')



A1

202291940

202291940

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574445EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(5-МЕТОКСИ-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Заявление об установлении приоритета

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки США № 62/950048, поданной 18 декабря 2019 года, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям на основе 3-(5-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, и к фармацевтическим композициям, и к их применению в уменьшении уровней экспрессии белка с расположенными на больших интервалах мотивами цинковых пальцев (WIZ) и/или в индуцировании экспрессии белка, представляющего собой фетальный гемоглобин (HbF), и в лечении наследственных нарушений крови (видов гемоглобинопатии, например, видов бета-гемоглобинопатии), таких как серповидноклеточное заболевание и бета-талассемия.

Предпосылки изобретения

Серповидноклеточное заболевание (SCD) представляет собой группу тяжелых врожденных нарушений крови, при которых эритроциты деформируются в серповидную форму. Такие клетки могут вызывать блокировку кровотока, что приводит к сильной боли, повреждению органов и преждевременной смерти. Виды бета-талассемии представляют собой группу врожденных нарушений крови, вызванных сниженным или отсутствующим синтезом бета-глобина, что приводит к анемии.

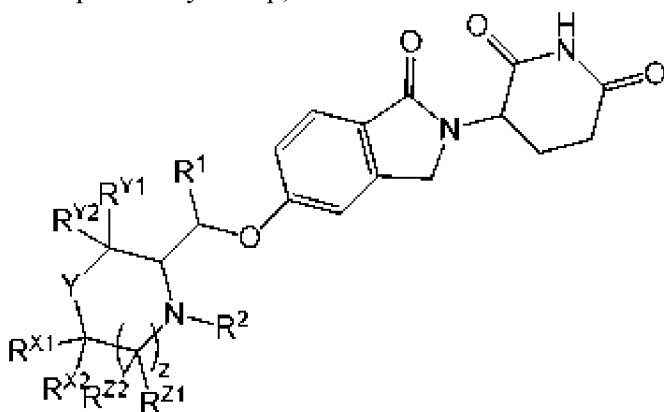
Известно, что индуцирование фетального гемоглобина (HbF) облегчает симптомы у пациентов с SCD и бета-талассемией, как с генетической (однонуклеотидный полиморфизм в локусе контроля глобина и BCL11A), так и с фармакологической (гидроксимочевина) валидацией в клинике (Vinjamur, D. S., *et al.* (2018), *The British Journal of Haematology*, 180(5), 630-643). Гидроксимочевина является текущим стандартом лечения SCD и, как считается, обеспечивает положительный эффект за счет индуцирования HbF, но является генотоксичной, вызывает дозолимитирующую нейтропению и имеет частоту ответа менее 40%. Другие механизмы, на которые нацелены клинические и доклинические исследования, включают ингибирование HDAC1/2 (Shearstone *et al.*, 2016, *PLoS One*, 11(4), e0153767), LSD1 (Rivers *et al.*, 2018, *Experimental Hematology*, 67, 60-64), DNMT1, PDE9a (McArthur *et al.*, 2019, *Haematologica*. doi:10.3324/haematol.2018.213462), киназа HRI (Grevet *et al.*, 2018, *Science*, 361(6399), 285-290) и G9a/GLP (Krivega *et al.*, 2015, *Blood*, 126(5), 665-672; Renneville *et al.*, 2015, *Blood*, 126(16), 1930-1939). Кроме того, иммуномодуляторы помалидомид и леналидомид индуцируют HbF *ex vivo* в первичных эритроидных клетках человека (Moutouh-de Parseval, L. A. *et al.* (2008), *The Journal of Clinical Investigation*, 118(1), 248-258) и *in vivo* (Meiler, S. E. *et al.* (2011), *Blood*, 118(4), 1109-1112). WIZ повсеместно экспрессируется и играет роль в нацеливании гистоновых метилтрансфераз G9a/GLP на

геномные локусы для регуляции структуры хроматина и транскрипции (Bian, Chen, *et al.* (2015), *eLife* 2015;4:e05606,

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к терапевтическому средству, которое является эффективным в уменьшении уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF). В одном варианте осуществления терапевтическое средство представляет собой малую молекулу, представляющую собой виды siRNA, shRNA, ASO, miRNA, АМО. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям, представляющим собой 3-(5-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, которые являются эффективными в уменьшении уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF), к их фармацевтически приемлемым солям, к композициям на их основе и к их применению в видах терапии для состояний и целей, подробно описанных выше.

В настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,



(I'),

где

Y выбран из O, CH₂, CF₂ и CHF;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

оба из R^{Z1} и R^{Z2} представляют собой водород,

или

1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C₁-C₂алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₁₀алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из

N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и -O-(R^{2a}),

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{2a} представляет собой C₁-C₆алкил, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила;

R³ выбран из -CH=CR^{3a}R^{3b}, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкильное кольцо;

каждый R^{3c} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)-R^{3d}, NR^{3e}R^{3f}, C₁-C₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила,

содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₆циклоалкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, галогена, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-ОН, C₁-C₆алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, гидроксила, NH₂ и галогена;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

В одном варианте осуществления z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C₁-C₂алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

В одном варианте осуществления z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C₁алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

В одном варианте осуществления z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C₂алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

В настоящем изобретении предусматривается, в первом аспекте, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,

где

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-и-ла, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-нного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, и C₃-C₈циклоалкила,

R^3 выбран из $-\text{CH}=\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и C_1 -алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c} , и

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 -членильное кольцо;

каждый R^{3c} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)-R^{3d}, NR^{3e}R^{3f}, C₁-C₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -О-арил, арилалкил-О- и -О-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из C_6 - C_{10} арила, -O- C_6 - C_{10} арила, C_1 - C_6 арил- C_6 - C_{10} алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C_1 - C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил) и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила и гидроксила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, гидроксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b} , и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1} ;

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила, -CN, C_1 - C_6 алкоксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-C(=O)-OH$, C_1 - C_6 алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_3 - C_8 циклоалкила, C_2 - C_4 алкинила и C_6 - C_{10} арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 алкила;

R^{4c} выбран из C_6 - C_{10} арила, гидроксила, NH_2 и галогена;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_6 - C_{10} арил- C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c} ;

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C_6 - C_{10} арил- C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил), $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкил), оксо и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Во втором аспекте в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его

фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

В третьем аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в качестве лекарственного препарата.

В четвертом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В пятом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В шестом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ ингибирования экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В седьмом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

таутомера.

В восьмом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ ингибирования, уменьшения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, где способ предусматривает введение субъекту соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В девятом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В десятом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В одиннадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ увеличения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В двенадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

основе, стереоизомера или таутомера.

В тринадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В четырнадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В пятнадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения.

В шестнадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

В семнадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ.

В восемнадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-

viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в уменьшении уровней белка WIZ.

В девятнадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, на которое влияет ингибирование экспрессии белка WIZ.

В двадцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, на которое влияет разложение белка WIZ.

В двадцать первом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в ингибировании, уменьшении или устранении активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ.

В двадцать втором аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в индуцировании или стимулировании фетального гемоглобина.

В двадцать третьем аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

В двадцать четвертом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-

b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в увеличении экспрессии фетального гемоглобина.

В двадцать пятом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении гемоглобинопатии.

В двадцать шестом аспекте настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении серповидноклеточного заболевания.

В двадцать седьмом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении бета-талассемии.

В двадцать восьмом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет увеличение экспрессии фетального гемоглобина.

В двадцать девятом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет ингибирование, уменьшение или устранение активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ.

В тридцатом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-

ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование или стимулирование фетального гемоглобина.

В тридцать первом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) или (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

В данном документе и в формуле изобретения описаны различные аспекты настоящего изобретения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании и формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не предусматривает иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные таковым, описанным в данном документе, могут применяться на практике или при испытании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки для всех целей во всей своей полноте. Предполагается, что литературные источники, цитируемые в данном документе, не являются предыдущим уровнем техники по отношению к заявленному изобретению. В случае противоречий настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Другие признаки и преимущества соединений, композиций и способов, раскрытых в данном документе, будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

На **фиг. 1A** изображена вулканная диаграмма дифференциально экспрессируемых генов из клеток WIZ KO по сравнению со скремблированным контролем gRNA. Каждая точка представляет ген. Гены HBG1/2 по-разному активируются с помощью WIZ_6 и WIZ_18 gRNA, нацеленных на WIZ KO.

На **фиг. 1B** представлена гистограмма, показывающая частоту клеток HbF⁺ из-за опосредованной shRNA-потери WIZ в мобилизованных эритроидных клетках периферической крови человека, происходящих из CD34⁺.

На **фиг. 1С** представлена гистограмма, показывающая частоту клеток HbF⁺ из-за опосредованной CRISPR/Cas9 потери WIZ в мобилизованных эритроидных клетках периферической крови человека, происходящих из CD34⁺.

Подробное описание изобретения

Соединения, раскрытые в данном документе, являются эффективными в уменьшении уровней экспрессии белка WIZ, или индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF). Без ограничения какой-либо теорией, полагают, что раскрытые соединения могут обеспечивать лечение нарушений крови, таких как врожденные нарушения крови, например, серповидноклеточное заболевание и бета-талассемия, путем индуцирования экспрессии фетального гемоглобина HbF.

Определения

Если не указано иное, термины "соединения по настоящему изобретению", "соединения в соответствии с настоящим изобретением" или "соединение в соответствии с настоящим изобретением" означают соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), иллюстративные соединения, их соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, а также все стереоизомеры (в том числе диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и изотопно меченные соединения (в том числе замещенные дейтерием), а также образуемые по своей природе фрагменты.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомом углерода часто указано перед группой, например, C₁-C₁₀алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. В целом, для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная группа представляет собой точку присоединения радикала, например, "алкиларил" означает одновалентный радикал формулы алкил-арил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арил-алкил-. Таким образом, термин C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкил означает одновалентный радикал формулы C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкил-, так что группа присоединена к основной молекуле посредством C₁-C₆алкильного фрагмента.

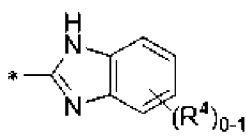
В вариантах осуществления, в которых R^{3c} или R⁴ представляют собой арилалкил-О-, это означает одновалентный радикал О формулы арил-алкил-О- или -О-алкил-арил.

Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, традиционные определения терминов имеют преимущественную силу, и традиционные значения валентности устойчивых атомов подразумеваются и обеспечиваются во всех формулах и группах. Форма единственного числа относится к одному или нескольким (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам формы. Например, "элемент" означает один элемент или несколько элементов.

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

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

В вариантах осуществления, в которых связь с любой группой R, например, с R⁴, не присоединена к любому указанному атому, например, в гетероарильной группе, показанной ниже,



, это означает, что группа R⁴ может быть связана посредством любого атома в кольце.

Используемый в данном документе термин "C₁-C₁₀алкил" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий только из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, содержащий от одного до десяти атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термины "C₁-C₃алкил", "C₁-C₄алкил", "C₁-C₆алкил", "C₁-C₈алкил" следует понимать соответственно. Примеры C₁-C₁₀алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил, 1-метилпропил (*втор*-бутил), 2-метилпропил (изобутил), 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил), *n*-пентил, *n*-гексил, *n*-гептил, 4-гептил, *n*-октил, 2-изопропил-3-метилбутил, *n*-нонил и *n*-децил.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆алкоксил" означает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₆алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры C₁-C₆алкоксила включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, пентокси и гексокси.

"Алкинил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Термин "C₂-C₄алкинил" следует понимать соответственно. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, *n*-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

Предпочтительные примеры "C₂-C₄алкинила" включают без ограничения этинил, проп-1-инил, проп-2-инил и бут-2-инил.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆галогеналкил" означает C₁-C₆алкильный радикал, определенный выше, замещенный одним или несколькими радикалами, представляющими собой атом галогена, определенными в данном документе. Примеры C₁-C₆галогеналкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 1,1-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторпропил, 3,3-дифторпропил и 1-фторметил-2-фторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-

бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆галогеналкоксил" означает C₁-C₆алкоксильную группу, определенную в данном документе, замещенную одним или несколькими радикалами, представляющими собой атом галогена. Примеры C₁-C₆галогеналкоксильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, фторметокси, трихлорметокси, 1,1-дифторэтокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 1-фторметил-2-фторэтокси, пентафторэтокси, 2-фторпропокси, 3,3-дифторпропокси и 3-дибромпропокси. Предпочтительно один или несколько радикалов, представляющих собой атом галогена, в составе C₁-C₆галогеналкоксила представляют собой фтор. Предпочтительно C₁-C₆галогеналкоксил выбран из трифторметокси, дифторметокси, фторметокси, 1,1-дифторэтокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 1-фторметил-2-фторэтокси и пентафторэтокси.

Термин "галоген" или "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" означает моноциклическое или полициклическое насыщенное или частично ненасыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода, где нет делокализованных пи-электронов (ароматичности), общих для атомов углерода кольца. Термины "C₃-C₈циклоалкил" и "C₃-C₆циклоалкил" следует понимать соответственно. Термин "полициклический" охватывает мостиковый (*например*, норборнан), конденсированный (*например*, декалин) и спироциклический циклоалкил. Предпочтительно циклоалкил, например, C₃-C₈циклоалкил, представляет собой моноциклическую или мостиковую углеводородную группу, состоящую из 3-8 атомов углерода.

Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, бицикло[1.1.1]пентанил и их производные.

Предпочтительные примеры C₃-C₈циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и бицикло[1.1.1]пентанил.

"Гетероциклил" означает насыщенное или частично насыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы (O, N и S), и в котором нет делокализованных пи-электронов (ароматичности), общих для атомов углерода кольца или гетероатомов. Термины "4-6-членный гетероциклил" и "4-11-членный гетероциклил" следует понимать соответственно. Гетероциклильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Гетероциклил может быть связан посредством атома углерода или гетероатома. Термин "полициклический" охватывает мостиковый, конденсированный и спироциклический гетероциклил.

Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, изоксазолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинила S-оксид, тиоморфолинила S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, дигидроизоксазолинил, пирролинил, пиразолинил, оксазепинил, дитиоланил, гомотропанил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил), оксаспирогептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил) и т. п.

Предпочтительные примеры гетероцикла включают без ограничения азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пиперазинил, дигидроизоксазолинил, тетрагидропиранил, морфолинил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил) и оксаспирогептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил).

Применяемый в данном документе термин "арил", если он используется в данном документе, означает моноциклические, бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца. Примеры арила включают без ограничения фенил, нафтил (например, нафт-1-ил, нафт-2-ил), антрил (например, антр-1-ил, антр-9-ил), фенантрил (например, фенантр-1-ил, фенантр-9-ил) и т. п. Также подразумевается, что арил включает моноциклические, бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца, замещенные карбоциклическими ароматическими кольцами. Иллюстративными примерами являются бифенил (например, бифенил-2-ил, бифенил-3-ил, бифенил-4-ил), фенилнафтил (например, 1-фенилнафт-2-ил, 2-фенилнафт-1-ил) и т. п. Также подразумевается, что арил включает частично насыщенные бициклические или полициклические карбоциклические кольца с по меньшей мере одним ненасыщенным фрагментом (например, бензо-фрагментом). Иллюстративными примерами являются инданил (например, индан-1-ил, индан-5-ил), инденил (например, инден-1-ил, инден-5-ил), 1,2,3,4-тетрагидронафтил (например, 1,2,3,4-тетрагидронафт-1-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафт-6-ил), 1,2-дигидронафтил (например, 1,2-дигидронафт-1-ил, 1,2-дигидронафт-4-ил, 1,2-дигидронафт-6-ил), флуоренил (например, флуорен-1-ил, флуорен-4-ил, флуорен-9-ил), и т. п. Также подразумевается, что арил включает частично насыщенные бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца, содержащие один или два мостика. Иллюстративными примерами являются бензонорборнил (например, бензонорборн-3-ил, бензонорборн-6-ил), 1,4-этано-1,2,3,4-тетрагидронафтил (например, 1,4-этано-1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил, 1,4-этано-1,2,3,4-тетрагидронафт-10-ил), и т. п. Термин "C₆-C₁₀арил" следует понимать соответственно.

Предпочтительные примеры арила включают без ограничения инденил (например, инден-1-ил, инден-5-ил) фенил (C₆H₅), нафтил (C₁₀H₇) (например, нафт-1-ил, нафт-2-ил), инданил (например, индан-1-ил, индан-5-ил), и тетрагидронафталинил (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил).

Предпочтительно C₆-C₁₀арил относится к моноциклическому или бициклическому

карбоциклическому ароматическому кольцу.

Предпочтительные примеры C_6 - C_{10} арила включают без ограничения фенил и нафтил. В одном варианте осуществления C_6 - C_{10} арил представляет собой фенил.

При использовании в данном документе подразумевается, что термин "гетероарил" включают моноциклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются пирролил, фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, изооксазолил, триазолил, (например, 1,2,4-триазолил), оксадиазолил, (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, пиранил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, тиадиазинил, азепинил, азецинил и т. п.

Под подразумевается, что гетероарил также включает бициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензопиранил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксазинил, бензотриазолил, нафтиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, циннолинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, оксазолопиридинил, изооксазолопиридинил, пирролопиридинил, фуропиридинил, тиенопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пиразолотриагинил, тиазолопиридинил, тиазолопиримидинил, имдазотиазолил, триазолопиридинил, триазолопиримидинил и т. п.

Под подразумевается, что гетероарил также включает полициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются карбазолил, феноксазинил, феназинил, акридинил, фенотиазинил, карболинил, фенантролинил и т. п.

Под подразумевается, что гетероарил также включает частично насыщенные моноциклические, бициклические или полициклические гетероциклилы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются имидазолинил, индолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, дигидробензопиранил, дигидропиридооксазинил, дигидробензодиоксирил (например, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксирил), бензодиоксолил (например, бензо[d][1,3]диоксол), дигидробензооксазинил (например, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин), тетрагидроиндазолил, тетрагидробензимидазолил, тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохиноксалинил и т. п.

Гетероарильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими

заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Гетероарильное кольцо может быть связано посредством атома углерода или гетероатома.

Термин "5-10 членный гетероарил" следует истолковывать соответствующим образом.

Примеры 5-10 членного гетероарила включают без ограничения индолил, имидазопиридил, изохинолинил, бензооксазолонил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, бензотриазол, пиридазинил, пиразолотриазинил, индазол, бензимидазол, хинолинил, триазол, (например, 1,2,4-триазол), пиразол, тиазол, оксазол, изооксазол, пиррол, оксадиазол, (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), имидазол, пирролопиридинил, тетрагидроиндазол, хиноксалинил, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиразинил, оксазолопиридинил, пиразолопиримидинил, бензоксазол, индолинил, изооксазолопиридинил, дигидропиридооксазинил, тетразол, дигидробензодиоксинил (например, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил), бензодиоксол (например, бензо[d][1,3]диоксол) и дигидробензооксазинил (например, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин).

Применяемый в данном документе термин " C_6 - C_{10} арил C_1 - C_6 алкил" относится к одновалентному радикалу формулы $-R_a-C_6-C_{10}$ арил, где R_a представляет собой C_1 - C_6 алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры C_6 - C_{10} арил C_1 - C_6 алкила включают без ограничения C_1 алкил- C_6H_5 (бензил), C_1 алкил- $C_{10}H_7$, $-CH(CH_3)-C_6H_5$, $-C(CH_3)_2-C_6H_5$ и $-(CH_2)_{2-6}-C_6H_5$.

Применяемый в данном документе термин "оксо" относится к радикалу $=O$.

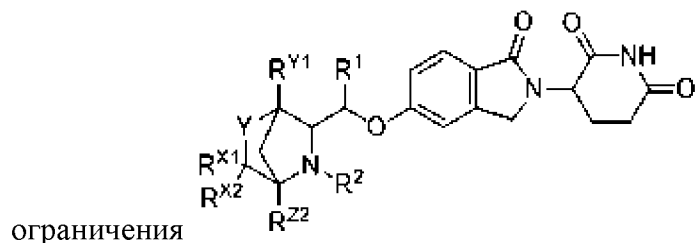
Применяемый в данном документе термин "ди(C_1 - C_6 алкил)амино C_1 - C_6 алкил" относится к радикалу формулы $-R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2}$, где R_{a1} представляет собой C_1 - C_6 алкильный радикал, определенный выше, и каждый R_{a2} представляет собой C_1 - C_6 алкильный радикал, который может быть таким же или отличающимся, как определено выше. Атом азота может быть связан с любым атомом углерода в любом алкильном радикале. Примеры включают без ограничения (C_1 алкил- $NR^{6a}R^{6b}$), (C_1 алкил- $CH_2-NR^{6a}R^{6b}$), $-(CH_2)_3-NR^{6a}R^{6b}$, $-(CH_2)_4-NR^{6a}R^{6b}$, $-(CH_2)_5-NR^{6a}R^{6b}$ и $-(CH_2)_6-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6a} и R^{6b} являются такими, как определено в данном документе.

Применяемый в данном документе термин "ди(C_1 - C_6 алкил)амино" относится к амино радикал формулы $-N(R_{a1})-R_{a1}$, где каждый R_{a1} is a C_1 - C_6 алкильный радикал, который может быть аналогичным или отличающимся, как определено выше.

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

Применяемый в данном документе термин " C_1 - C_2 алкилен" относится к бивалентному радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до двух атомов углерода. Термин " C_1 - C_2 алкилен" следует истолковывать соответствующим образом.

По отношению к вариантам осуществления, в которых 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} образуют мостиковую группу, это следует понимать как кольцо, образованное двумя несмежными атомами углерода N-содержащего гетероциклоалкила, связанное с образованием C_1 - C_2 алкиленовой линкера, например, C_1 или C_2 алкиленовой группы. Пример мостиковой группы, содержащейся в соединениях формулы (I') включает, без



Применяемый в данном документе термин "необязательно замещенный" включает значения незамещенный или замещенный.

Используемое в данном документе обозначение "  " обозначает точку присоединения к другой части молекулы.

Применяемый в данном документе термин защитная группа для азота (PG) в соединении формулы (X) или любом из промежуточных соединений в любой из общих схем 1-4 и их подформулах относится к группе, которая должна защищать соответствующие функциональные группы от нежелательных вторичных реакций, таких как ацилирование, образование простых эфиров, этерификация, окисление, сольволиз и подобные реакции. Ее можно удалять в условиях снятия защиты. В зависимости от используемой защитной группы специалист должен знать, как удалить защитную группу для получения несвязанной аминной группы NH_2 , следуя известным процедурам. Они включают ссылки на учебники по органической химии и литературные процедуры, такие как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; in "The Peptides"; Volume 3 (редакторы: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005 и в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Предпочтительные защитные группы азота обычно включают: C_1 - C_6 алкил (например, *трет*-бутил), предпочтительно C_1 - C_4 алкил, более предпочтительно C_1 - C_2 алкил, наиболее предпочтительно C_1 алкил который является моно-, ди- или тризамещенной триалкилсилил- C_1 - C_7 алкокси-группой (например, триметилсилиэтокси-группа), арил, предпочтительно фенил или гетероциклическую группу (например, бензил, кумил, бензгидрил, пирролидинил, тритил, пирролидинилметил, 1-метил-1,1-диметилбензил, (фенил)метилбензол), где арильное кольцо или гетероциклическая группа не замещены или замещены одним или несколькими, например, двумя или тремя, остатками, например,

выбранными из группы, состоящей из C₁-C₇алкил, гидроксиль, C₁-C₇алкокси (например, параметоксибензил (PMB)), C₂-C₈-алканойлокси, галоген, нитро, циано и CF₃, арил-C₁-C₂-алкоксикарбонил (предпочтительно фенил-C₁-C₂-алкоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил (Cbz), бензилоксиметил (BOM), пивалоилоксиметил (POM)), C₁-C₁₀-алкенилоксикарбонил, C₁-C₆алкилкарбонил (например, ацетил или пивалоил), C₆-C₁₀-арилкарбонил; C₁-C₆-алкоксикарбонил (например, *трет*бутоксикарбонил (Boc), метилкарбонил, трихлорэтоксикарбонил (Troc), пивалоил (Piv), аллилоксикарбонил), C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкоксикарбонил (например, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc)), аллил или циннамил, сульфонил или сульфенил, сукцинимидильную группу, силильные группы (например, триарилсилил, триалкилсилил, триэтилсилил (TES), триметилсилилэтоксиметил (SEM), триметилсилил (TMS), три*изо*пропилсилил или *трет*бутилдиметилсилил).

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительная защитная группа (PG) может быть выбрана из группы, включающей *трет*-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), пара-метоксибензил (PMB), метилоксикарбонил, триметилсилилэтоксиметил (SEM) и бензил. Предпочтительно защитная группа (PG) представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными по сравнению с другими белками.

Применяемый в данном документе термин "терапевтическое средство" в связи со способами снижения уровня экспрессии белка WIZ и/или индуцирования экспрессии фетального гемоглобина (HbF) относится к веществу, которое приводит к заметно более низкой экспрессии гена WIZ или белка WIZ или к более низкому уровню активности белков WIZ по сравнению с уровнями без такого вещества. В некоторых вариантах осуществления данное вещество представляет собой низкомолекулярное соединение, которое может нацеливаться WIZ для разложения (например, посредством пути убиквитина E3, также известного как "WIZ, вызывающий разложение", например, соединение, описанное в данном документе). В некоторых вариантах осуществления вещество представляет собой shRNA к WIZ. В некоторых вариантах осуществления вещество представляет собой siRNA к WIZ. В некоторых вариантах осуществления вещество представляет собой ASO к WIZ. В некоторых вариантах осуществления вещество представляет собой AMO к WIZ (олигонуклеотид к miRNA). В некоторых вариантах осуществления вещество представляет собой антисмысловую нуклеиновую кислоту к WIZ. В некоторых вариантах осуществления вещество представляет собой описанную в настоящем документе композицию, или клетку, или популяцию клеток (которая содержит молекулы gRNA, описанные в данном документе), описанные в данном документе.

Применяемый в данном документе термин "малая молекула" относится к средству с молекулярной массой < 900 дальтон. Малая молекула в соответствии с настоящим изобретением может нацеливаться на белок WIZ для разложения, например, посредством убиквитинового пути E3 и/или индуцировать экспрессию фетального гемоглобина (HbF). В

одном варианте осуществления малая молекула относится к соединению, раскрытому в данном документе, например соединению формулы (I').

Применяемый в данном документе термин "siRNA" относится к нуклеиновой кислоте, которая образует двухнитевую РНК, при этом двухнитевая РНК обладает способностью снижать или ингибировать экспрессию гена или гена-мишени, когда присутствует siRNA (например, экспрессируется) в той же летке как ген или ген-мишень. Длина siRNA обычно составляет от приблизительно 5 до приблизительно 100 нуклеотидов в длину, или даже от приблизительно 10 до приблизительно 50 нуклеотидов в длину, или даже от приблизительно 15 до приблизительно 30 нуклеотидов в длину, еще более обычно от приблизительно 20-30 оснований с нуклеотидами, или приблизительно 20-25 или приблизительно 24-29 нуклеотидов в длину, например, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов в длину. Молекулы siRNA и способы их получения описаны, например, Bass, 2001, *Nature*, 411, 428-429; Elbashir et al., 2001, *Nature*, 411, 494-498; WO 00/44895; WO 01/36646; WO 99/32619; WO 00/01846; WO 01/29058; WO 99/07409 и WO 00/44914. Молекула ДНК, которая транскрибирует dsRNA или siRNA (например, в виде шпилечного дуплекса), также обеспечивает RNAi. Молекулы ДНК для транскрипции dsRNA раскрыты в патенте США № 6573099 и в публикациях патентных заявок США №№ 2002/0160393 и 2003/0027783, и Tuschl and Borkhardt, *Molecular Interventions*, 2:158 (2002).

Применяемые в данном документе антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) представляют собой одиночные нити ДНК или РНК, комплементарные выбранной последовательности. В случае антисмысловой РНК они предотвращают трансляцию белков определенных цепей матричной РНК, связываясь с ними в процессе, называемом гибридизацией. Антисмысловые олигонуклеотиды можно использовать для нацеливания на специфическую комплементарную (кодирующую или некодирующую) РНК. Если связывание происходит, этот гибрид может быть расщеплен ферментом РНКазой H.

Применяемые в данном документе термины "модулятор", "средство, вызывающее разрушение" означают, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни конкретного белка (например, WIZ) или разрушает конкретный белок (например, WIZ). Количество подвергшегося разложения конкретного белка (например, WIZ) может быть измерено путем сравнения количества конкретного белка (например, WIZ), оставшегося после лечения соединением по настоящему изобретению, относительно исходного количества или уровня присутствующего конкретного белка (например, WIZ), измеренного до лечения соединением по настоящему изобретению.

Применяемый в данном документе термин "селективный модулятор", "селективное средство разрушения" или "селективное соединение" означает, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни содержания конкретного белка (например, WIZ) или разрушает конкретный белок (например, WIZ) в большей степени, чем любой другой белок. "Селективный модулятор", "селективное средство, вызывающее разложение", или "селективное соединение" можно

идентифицировать, например, посредством сравнения способности соединения модулировать, понижать или снижать уровни конкретного белка или вызывать разложение конкретного белка (например, WIZ) с его способностью модулировать, понижать или снижать уровни других белков или вызывать разложение других белков. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить путем измерения EC_{50} или IC_{50} соединений. Разложение может быть достигнуто с помощью опосредования лигазой E3, например, E3-лигазными комплексами, содержащими белок цереблон.

В одном варианте осуществления конкретный белок, который подвергают разложению, представляет собой белок WIZ. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 30% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 40% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 50% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 60% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 70% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 75% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 80% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 85% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 90% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 95% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления более 95% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 99% WIZ подверглось разложению по сравнению с исходными уровнями.

В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 50% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 60% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 70% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 80% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В

одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 90% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 95% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 90% до приблизительно 95% по сравнению с исходными уровнями.

Применяемые в данном документе термины "индуцирование фетального гемоглобина", "индукция фетального гемоглобина" или "увеличение экспрессии фетального гемоглобина" относятся к увеличению процентного содержания HbF в крови субъекта. В одном варианте осуществления количество общего HbF в крови субъекта увеличивается. В одном варианте осуществления количество общего гемоглобина в крови субъекта увеличивается. В одном варианте осуществления количество HbF увеличивается по меньшей мере на приблизительно 10%, или по меньшей мере на приблизительно 20%, или по меньшей мере на приблизительно 30%, или по меньшей мере на приблизительно 40%, или по меньшей мере на приблизительно 50%, или по меньшей мере на приблизительно 60%, или по меньшей мере на приблизительно 70%, или по меньшей мере на приблизительно 80%, или по меньшей мере на приблизительно 90%, или по меньшей мере на приблизительно 100%, или более 100%, например, по меньшей мере в приблизительно 2 раза, или по меньшей мере в приблизительно 3 раза, или по меньшей мере в приблизительно 4 раза, или по меньшей мере в приблизительно 5 раз, или по меньшей мере в приблизительно 6 раз, или по меньшей мере в приблизительно 7 раз, или по меньшей мере в приблизительно 8 раз, или по меньшей мере в приблизительно 9 раз, или по меньшей мере в приблизительно 10 раз, или в более чем 10 раз по сравнению с любыми из значений в отсутствие соединения, раскрытого в данном документе.

В одном варианте осуществления общий гемоглобин в крови, например, в крови субъекта, увеличивается по меньшей мере на приблизительно 10%, или по меньшей мере на приблизительно 20%, или по меньшей мере на приблизительно 30%, или по меньшей мере на приблизительно 40%, или по меньшей мере на приблизительно 50%, или по меньшей мере на приблизительно 60%, или по меньшей мере на приблизительно 70%, или по меньшей мере на приблизительно 80%, или по меньшей мере на приблизительно 90%, или по меньшей мере на приблизительно 100%, или более 100%, например, по меньшей мере в приблизительно 2 раза, или по меньшей мере в приблизительно 3 раза, или по меньшей мере в приблизительно 4 раза, или по меньшей мере в приблизительно 5 раз, или по меньшей мере в приблизительно 6 раз, или по меньшей мере в приблизительно 7 раз, или по меньшей мере в приблизительно 8 раз, или по меньшей мере в приблизительно 9 раз, или по меньшей мере в приблизительно 10 раз, или в более чем 10 раз по сравнению с любыми из значений в отсутствие соединения, раскрытого в данном документе.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или

ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. д. В одном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, предупреждения и/или уменьшения интенсивности проявления состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного WIZ, или (ii) заболевания, ассоциированного с активностью WIZ, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) WIZ; (2) снижения или ингибирования активности WIZ или (3) снижения или ингибирования экспрессии WIZ. В другом варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклоточный биологический материал, или среду является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или подавления активности WIZ или по меньшей мере частичного снижения или подавления экспрессии WIZ.

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

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к приматам (например, людям - мужчинам или женщинам), собакам, кроликам, морским свинкам, свиньям, крысам и мышам. В определенных вариантах осуществления субъект является приматом. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

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

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится к облегчению или уменьшению интенсивности проявления заболевания или нарушения (т. е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или облегчению или уменьшению интенсивности проявления по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая те, которые могут не быть ощутимыми для пациента.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке начала проявления или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используется в данном документе, субъект "нуждается в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения, или улучшится качество его жизни.

Перечисленные варианты осуществления

где

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

оба из R^{Z1} и R^{Z2} представляют собой водород,

ИЛИ

1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C_1 - C_2 алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₁₀алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и -O-(R^{2a}).

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{2a} представляет собой C₁-C₆алкил, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо

выбранным из C₆-C₁₀арила;

R³ выбран из -CH=CR^{3a}R^{3b}, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкильное кольцо;

каждый R^{3c} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)-R^{3d}, NR^{3e}R^{3f}, C₁-C₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₆циклоалкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила, $-CN$, C_1 - C_6 алкоксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из $-CN$, галогена, $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-C(=O)-OH$, C_1 - C_6 алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_3 - C_8 циклоалкила, C_2 - C_4 алкинила и C_6 - C_{10} арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 алкила;

R^{4c} выбран из C_6 - C_{10} арила, гидроксила, NH_2 и галогена;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_6 - C_{10} арил- C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклический, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклический замещен 0-2 R^{6c} ;

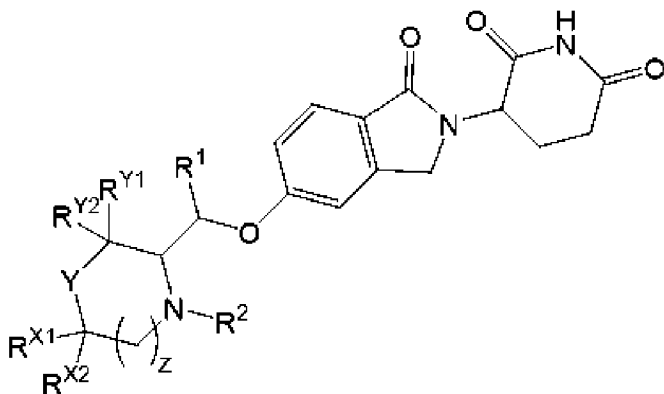
R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C_6 - C_{10} арил- C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)-O-(C_1$ - C_6 алкил), $-C(=O)-(C_1$ - C_6 алкил), оксо и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-CN$ и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Вариант осуществления 2. Соединение формулы (I) в соответствии с пунктом 1 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,

где z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C_1 - C_2 алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

Вариант осуществления 3. Соединение формулы (I) в соответствии с пунктом 1 или пунктом 2 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где: z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C_1 алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

Вариант осуществления 4. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (I),



(I),

где

Y выбран из O, CH₂ и CF₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₁₀алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R³ выбран из -CH=CR^{3a}R^{3b}, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкильное кольцо;

каждый R^{3c} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)-R^{3d}, NR^{3e}R^{3f}, C₁-C₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила,

содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, и гидроксила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-OH, C₁-C₆алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, гидроксила, NH₂ и галогена;

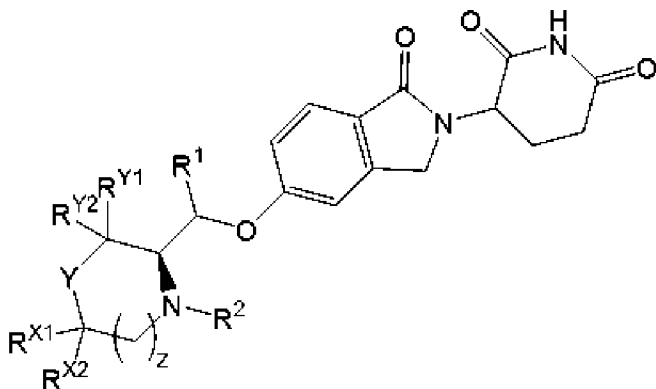
R⁵ выбран из C₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

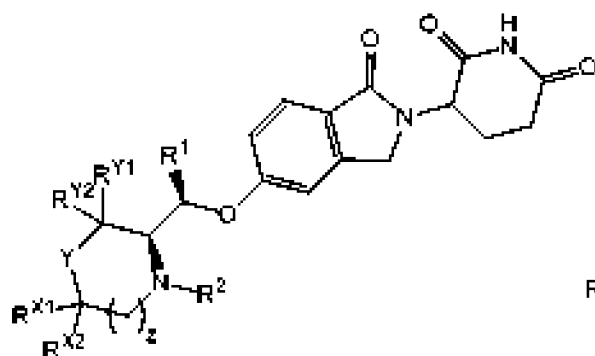
Вариант осуществления 5. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 или 4 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-i),



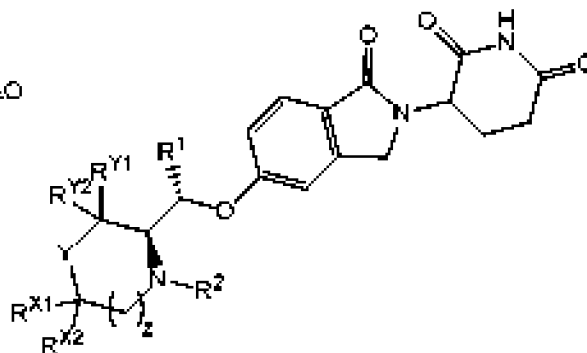
(I-i),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 6. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-i-a) или (I-i-b),



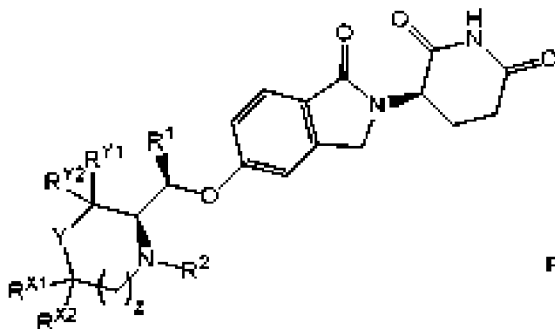
(I-i-a)



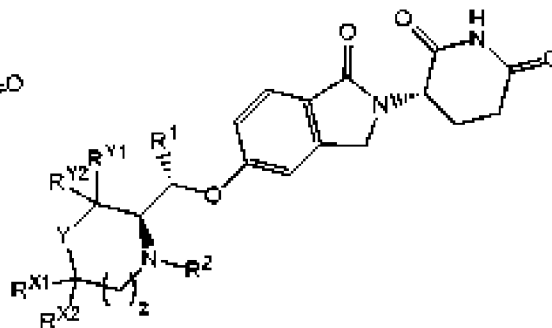
(I-i-b),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 7. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-6 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер, или таутомер формулы (I-i-c) или (I-i-d),



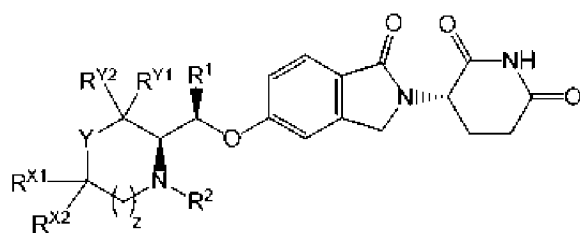
(I-i-c)



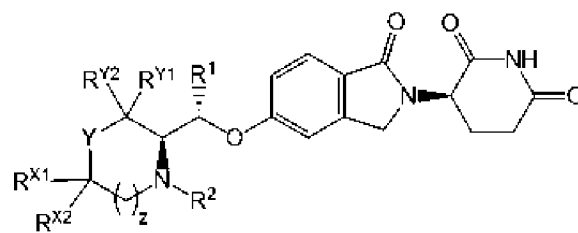
(I-i-d),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 8. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-6 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (I-i-e) или (I-i-f),



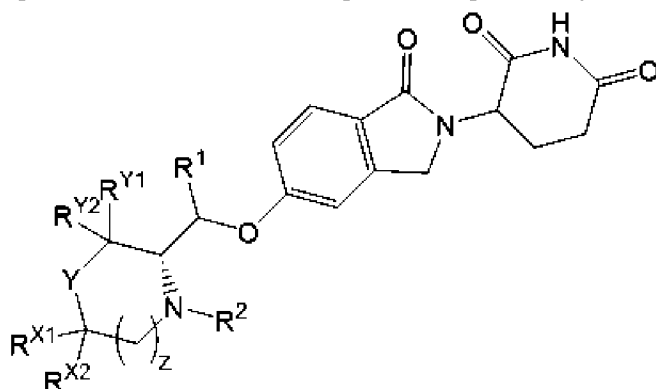
(I-i-e)



(I-i-f),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

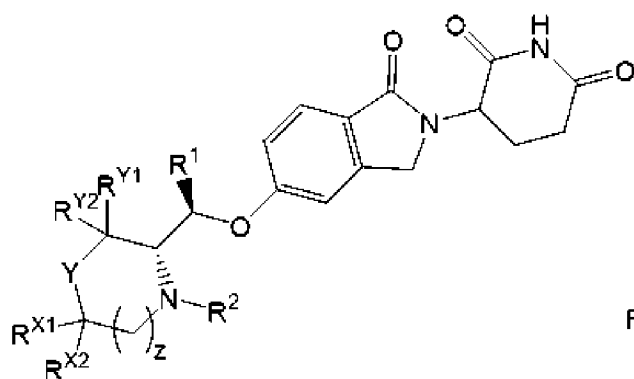
Вариант осуществления 9. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 или 4 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (I-ii),



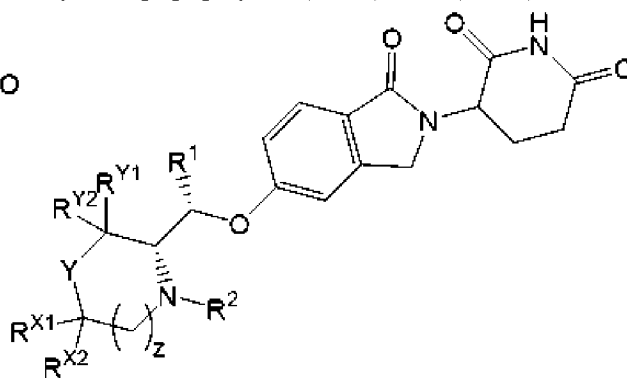
(I-ii),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 10. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4, 9, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (I-ii-a) или (I-ii-b),



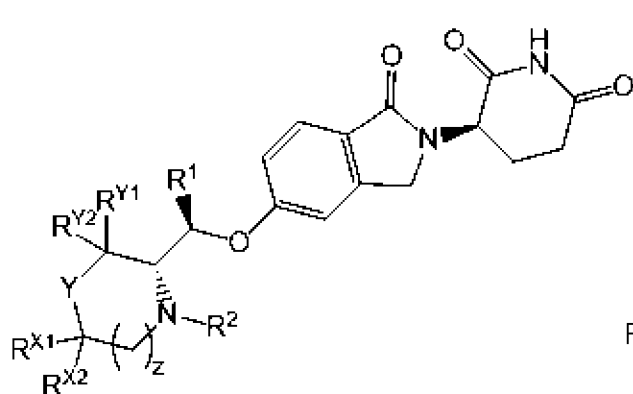
(I-ii-a)



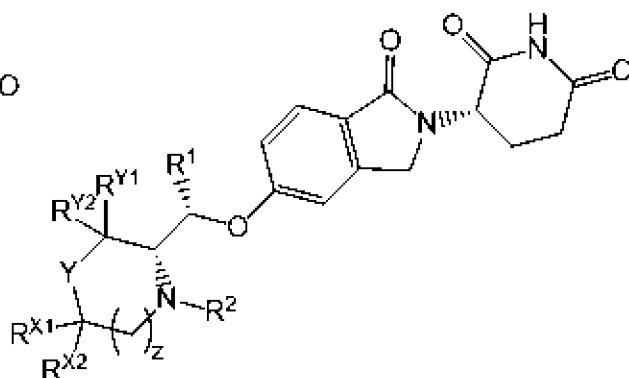
(I-ii-b),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 11. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4, 9, 10, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (I-ii-c) или (I-ii-d),



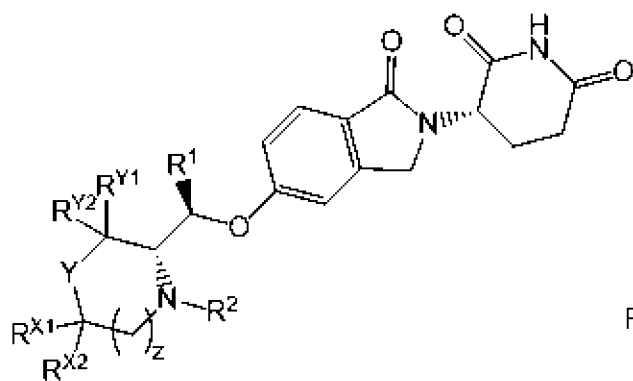
(I-ii-c)



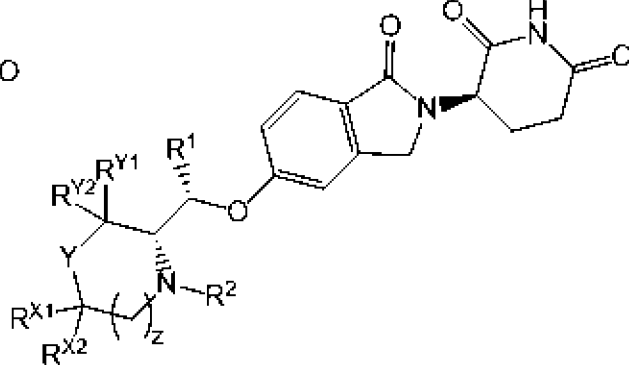
(I-ii-d),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 12. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4, 9, 10, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (I-ii-e) или (I-ii-f),



(I-ii-e)



(I-ii-f),

где R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 и z определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 13. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,

где

Y выбран из O , CH_2 и CF_2 ;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из водорода, $-C(=O)-R^3$, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_{10} алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N , O и S , 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N , O и S , и C_3 - C_8 циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 ;

R^3 выбран из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c} , и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 ;

R^{3c} в каждом случае независимо выбран из $NR^{3e}R^{3f}$, C_1 - C_6 алкоксила, $-OR^{3d}$, гидроксила, $-OC_6$ - C_{10} арила, C_1 - C_6 арил- C_6 - C_{10} алкил- O -, $-O$ -(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членный гетероарил, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила,

где каждый $-O$ -арил, арилалкил- O - и $-O$ -гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a} , и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 ;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из C_6 - C_{10} арила, $-OC_6$ - C_{10} арила, C_1 - C_6 арил- C_6 - C_{10} алкил- O -, $-O$ -(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, $-CN$, $-O$ -4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C_1 - C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O$ (C_1 - C_6 алкил) и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый арил, $-O$ -арил, арилалкил- O -, $-O$ -гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, гидроксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b} , и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1} ;

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила, $-CN$, C_1 - C_6 алкоксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из $-CN$, $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, 5-10-

членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-ОН, C₁-C₆алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, гидроксила, NH₂ и галогена;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Вариант осуществления 14. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,

где

Y выбран из O и CH₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₁₀алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R³ выбран из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3c} в каждом случае независимо выбран из ди(C₁-C₆алкил)амино, C₁-C₆алкоксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила,

содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, метокси и этокси;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-OH, C₁-C₆алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, гидроксила, NH₂ и галогена;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2

гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Вариант осуществления 15. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,

где

Y выбран из O и CH₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой водород, и где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой водород, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R³ выбран из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₃алкила, где алкил замещен 0-2 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый арил, гетероарил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила,

содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-ОН, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, NH₂ и галогена;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Вариант осуществления 16. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,

где

Y выбран из O и CH₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой водород, и где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой водород, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкила, -(CH₂)₁₋₂-C₆-C₁₀арила, -(CH₂)₁₋₂-5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -(CH₂)₁₋₂-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и -(CH₂)₁₋₂-C₃-C₈циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-4 R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S),

5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкила) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-2 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила и ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N и O, -C(=O)-ОН, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила и NH₂;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где гетероциклил замещен 0-1 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Вариант осуществления 17. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер,

где

Y выбран из O и CH₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой водород, и где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой водород, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-(CH_2)$ -фенила, $-(CH_2)$ -5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)$ -6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N и O, и $-(CH_2)$ - C_3 - C_8 циклоалкила,

и где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-3 R^4 ;

R^4 в каждом случае независимо выбран из фенила, -O-фенила, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 фторалкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, -CN, оксо, C_1 - C_6 фторалкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил) и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый фенил, -O-фенил, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 фторалкила, фтора, $-C(=O)-O-(R^5)$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b} , и где гетероарил замещен 0-2 R^{4a-1} ;

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-C(=O)-OH$, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и фенила, где фенил замещен 0-1 заместителем, каждый из которых независимо выбран из -CN;

R^{4c} выбран из фенила и NH_2 ;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила и бензила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где гетероциклил замещен 0-1 R^{6c} ;

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из бензила, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил), оксо и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 4-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом O.

Вариант осуществления 18. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^3 выбран из фенила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-

6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₃-C₆циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-4 R⁴.

Вариант осуществления 19. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R³ выбран из фенила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₃-C₆циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{3c},

где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-4 R⁴, и

где R^{3c} в каждом случае независимо выбран из фенила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и C₃-C₆циклоалкила.

Вариант осуществления 20. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R³ выбран из фенила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-, 5- или 6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, -(CH₂)₁₋₂-фенила, -(CH₂)₁₋₂-5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -(CH₂)₁₋₂-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и -(CH₂)₁₋₂-C₃-C₈циклоалкила.

Вариант осуществления 21. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксид, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-2 R^{4a}, где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран

из -CN, C₁-C₆алкила, метокси и этокси.

Вариант осуществления 22. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из фенила, -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₁-C₈алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b},

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, метокси и этокси,

где каждый фенил и гетероарил независимо замещены 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила и галогена,

где гетероциклил независимо замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -C(=O)-O-(R⁵) и C₁-C₆алкила, где алкил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O,

и где каждый -О-фенил, бензил-О- и -О-гетероарил независимо замещены 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), галогена, C₁-C₆алкила, где алкил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, и NR^{6a}R^{6b},

и 5-10 членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₆алкила и ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила.

Вариант осуществления 23. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R² представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил или C₁-C₁₀алкил (например, C₁-C₆алкил, например, C₁алкил), замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или -C(=O)-R³,

где R³ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C₁-C₆алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из индолила, имидазопиридила, изохинолинила, бензооксазолонила, пиридинила, пиримидинила, пиридинонила,

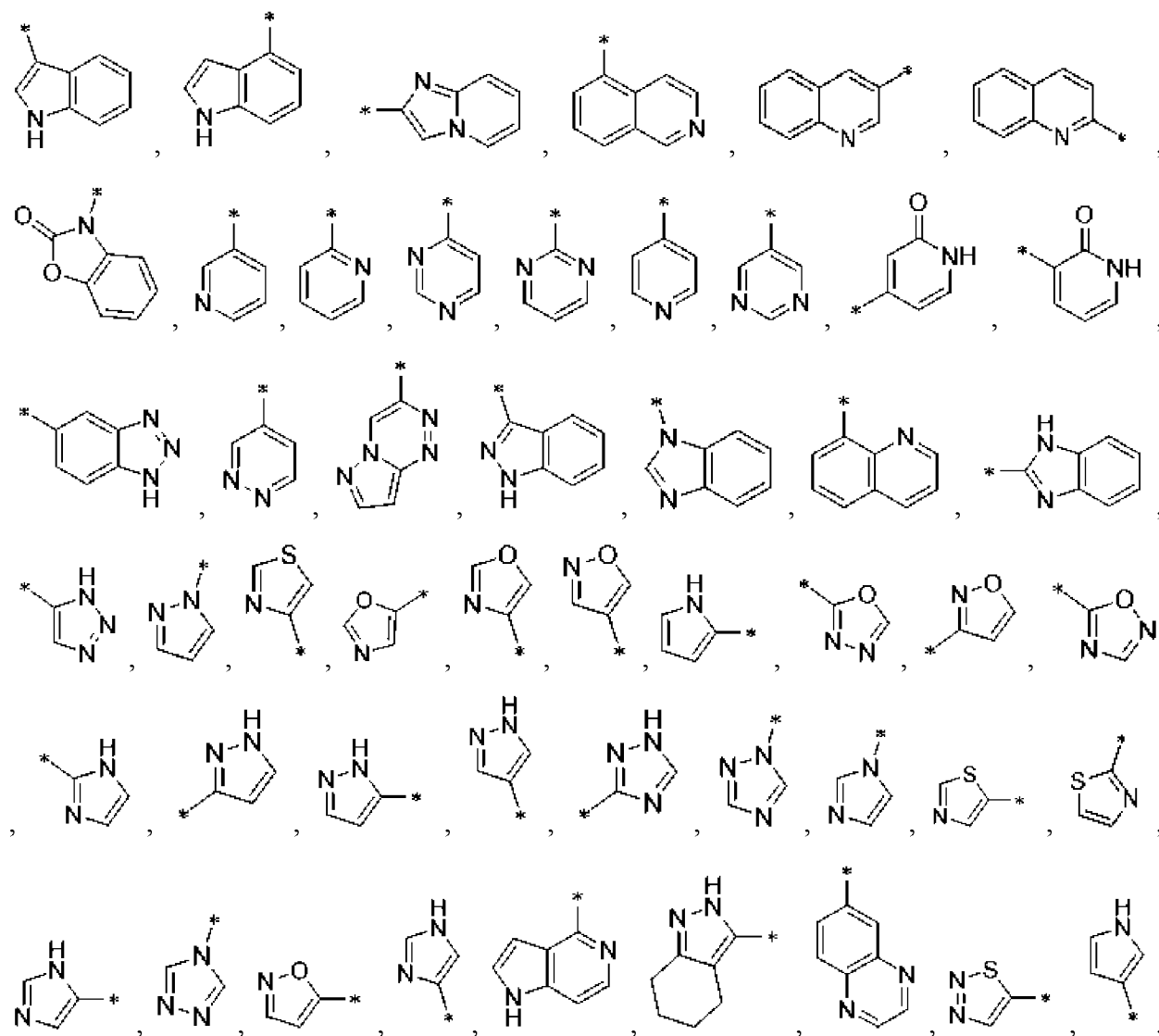
бензотриазолила, пиридазинила, пиразолотриазинила, индазолила, бензимидазолила, хинолинила, триазолила, пиразолила, тиазолила, оксазолила, изооксазолила, пирролила, оксадиазолила, имидазолила, пирролопиридинила, тетрагидроиндазолила, хиноксалинила, тиадиазолила, пиразинила, оксазолопиридинила, пиразолопиримидинила, бензоксазолила, индолинила, изооксазолопиридинила, дигидропиридооксазинила и тетразолила,

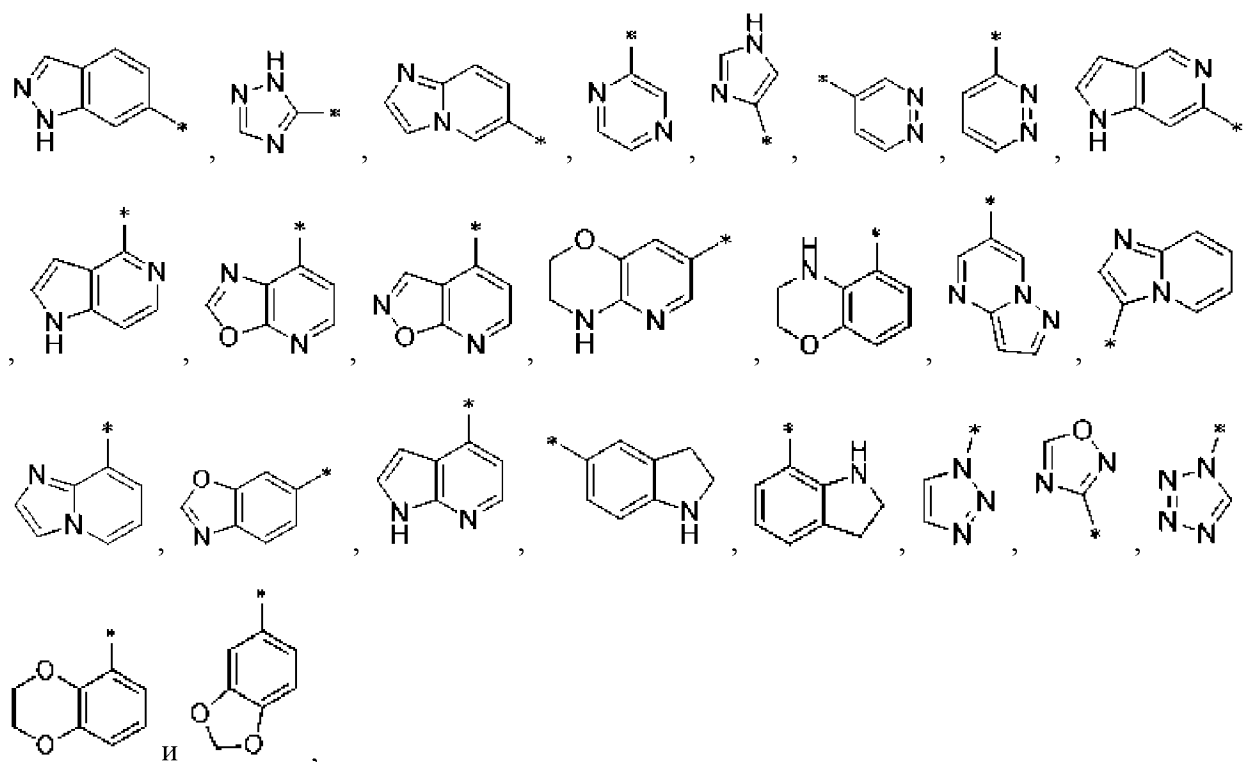
и где указанный гетероарил в каждом случае независимо замещен 0-4 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 24. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:



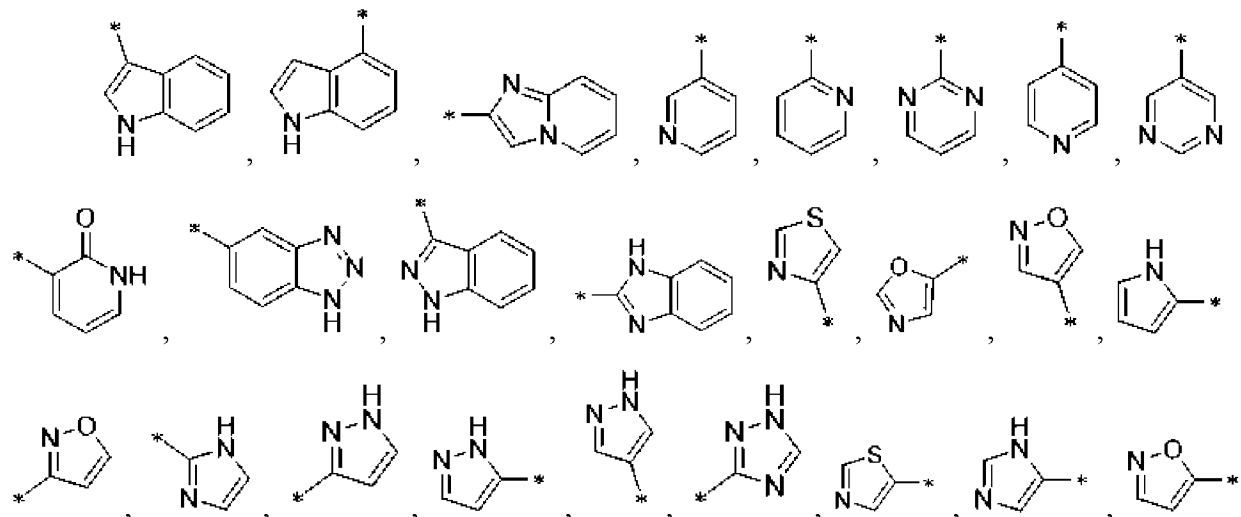


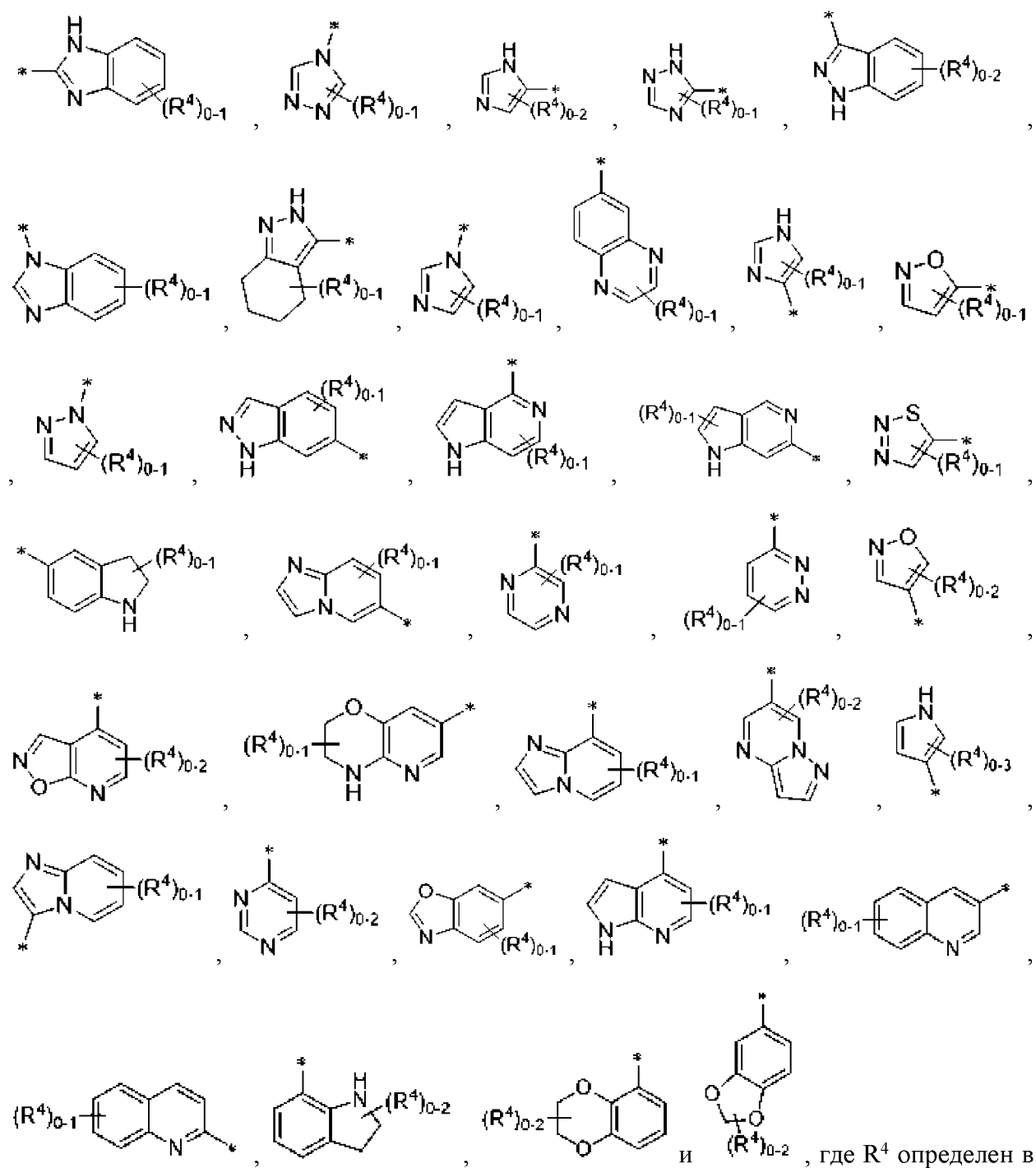
и где указанный гетероарил в каждом случае независимо замещен 0-4 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 25. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:



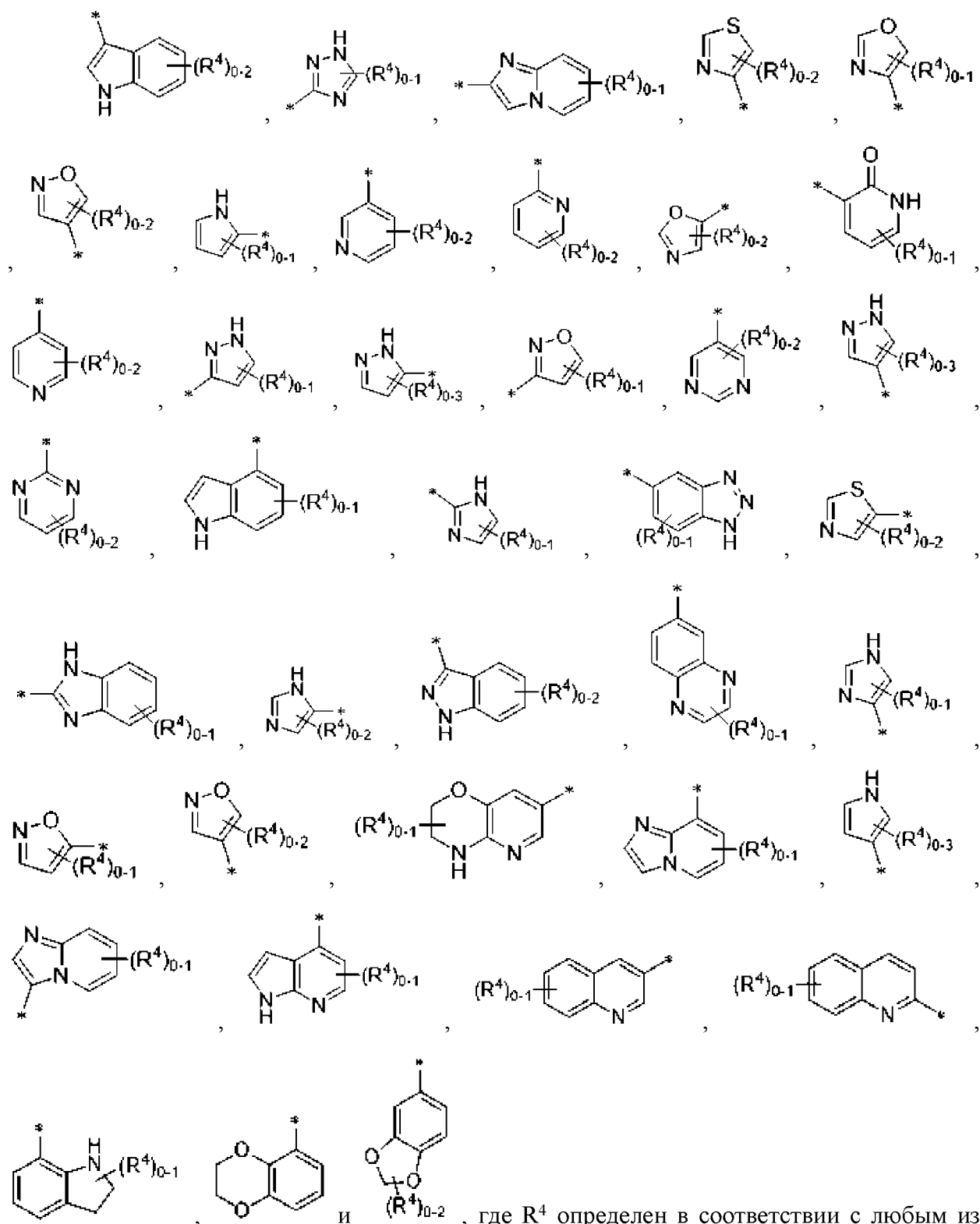


соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 27. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:



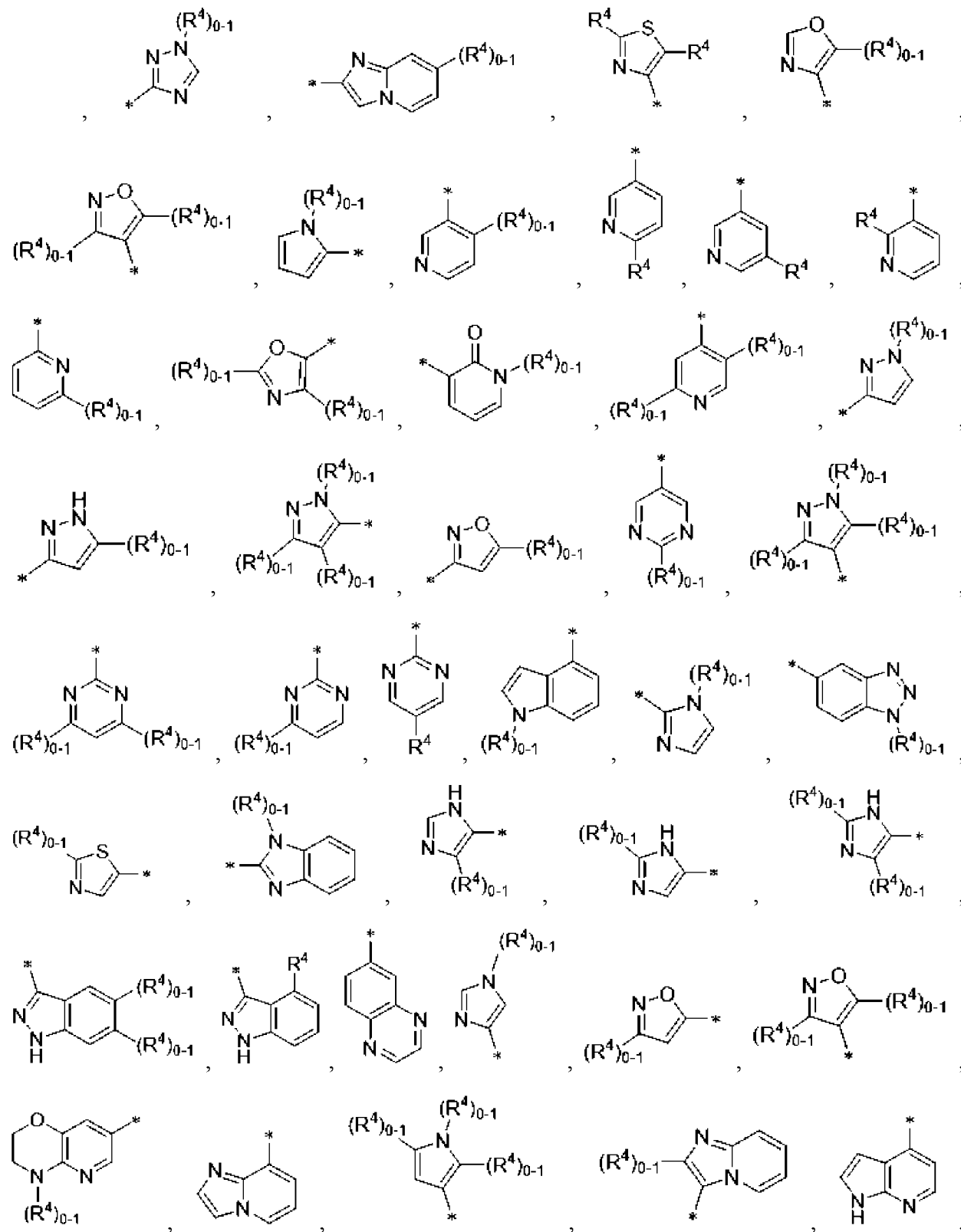
предыдущих вариантов осуществления.

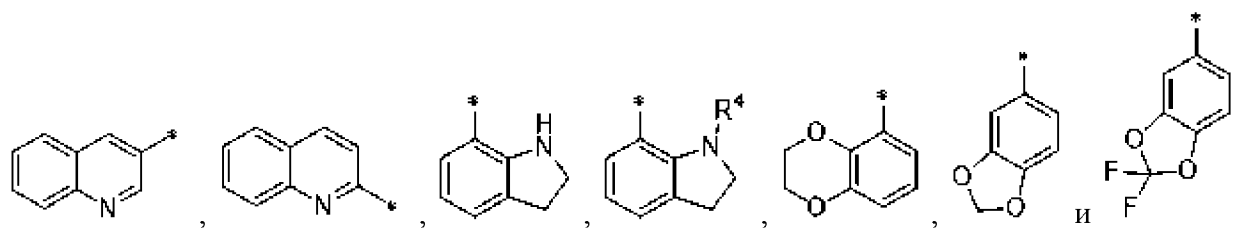
Вариант осуществления 28. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо

выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1-C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:





где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 29. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

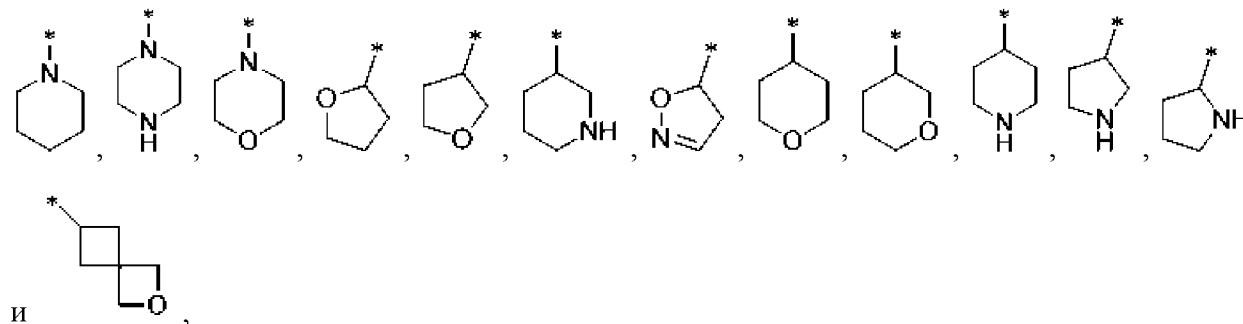
где гетероциклил в каждом случае независимо выбран из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидрофурана, дигидроизоксазолила, тетрагидропирана, пирролидинила и 2-оксаспиро[3.3]гептанила,

и где указанный гетероциклил в каждом случае независимо замещен 0-4 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 30. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероциклил в каждом случае независимо выбран из:

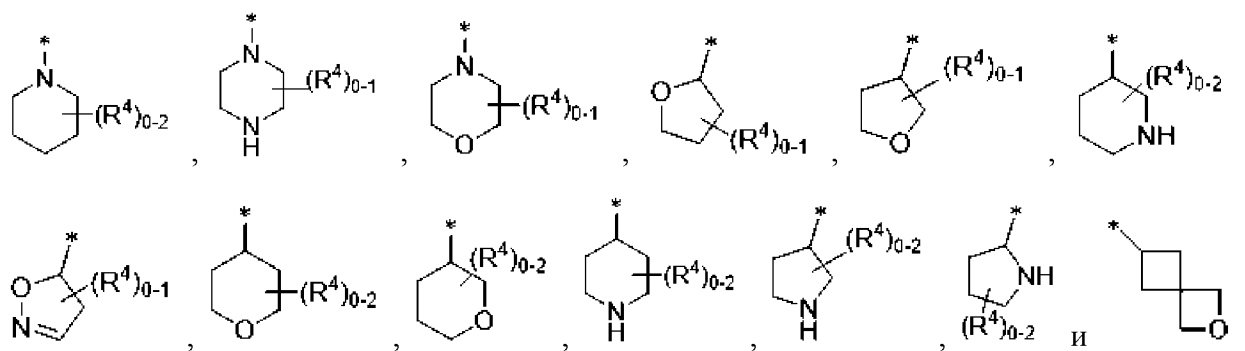


и где указанный гетероциклил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 31. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероциклил в каждом случае независимо выбран из:

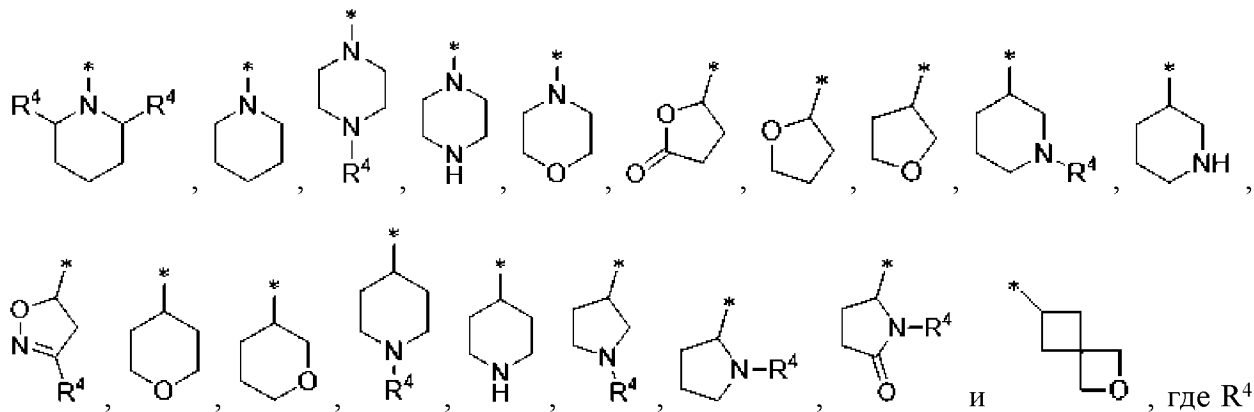


где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 32. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероциклил в каждом случае независимо выбран из:



определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 33. Соединение в соответствии с любым из предыдущих

вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из фенила, -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C_1 - C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил) и C_3-C_6 циклоалкила, где каждый фенил, -О-фенил, бензил-О-, -О-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила и гидроксила.

Вариант осуществления 34. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из фенила, -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N и O, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C_1 - C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил) и C_3-C_6 циклоалкила, где каждый фенил, -О-фенил, бензил-О-, -О-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила и гидроксила.

Вариант осуществления 35. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_6 - C_{10} арилом, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_6 - C_{10} арилом,

где арил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 ,

где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из фенила, -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома,

независимо выбранных из N и O, C₁-C₈алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₆циклоалкила, где каждый фенил, -O-фенил, бензил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN.

Вариант осуществления 36. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R² представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил или C₁-C₁₀алкил (например, C₁-C₆алкил, например, C₁алкил), замещенный C₆-C₁₀арилом, или -C(=O)-R³,

где R³ представляет собой C₆-C₁₀арил или C₁-C₆алкил, замещенный C₆-C₁₀арилом,

где арил в каждом случае независимо замещен 0-3 R⁴,

где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из -O-фенила, бензил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N и O, C₁-C₈алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-NR^{6a}R^{6b} и NR^{6a}R^{6b},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b},

где каждый -O-фенил, бензил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), галогена и C₁-C₆алкила,

где гетероциклил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₁-C₆алкила, и

где гетероарил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила.

Вариант осуществления 37. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R² представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил или C₁-C₁₀алкил (например, C₁-C₆алкил, например, C₁алкил), замещенный C₆-C₁₀арилом, или -C(=O)-R³,

где R³ представляет собой C₆-C₁₀арил или C₁-C₆алкил, замещенный C₆-C₁₀арилом,

где арил в каждом случае независимо замещен 0-3 R⁴,

где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из оксадиазолила, пиразолила, тетразолила, 4-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом O, C₁-C₈алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, фтора, хлора, йода, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного

гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ и $NR^{6a}R^{6b}$,

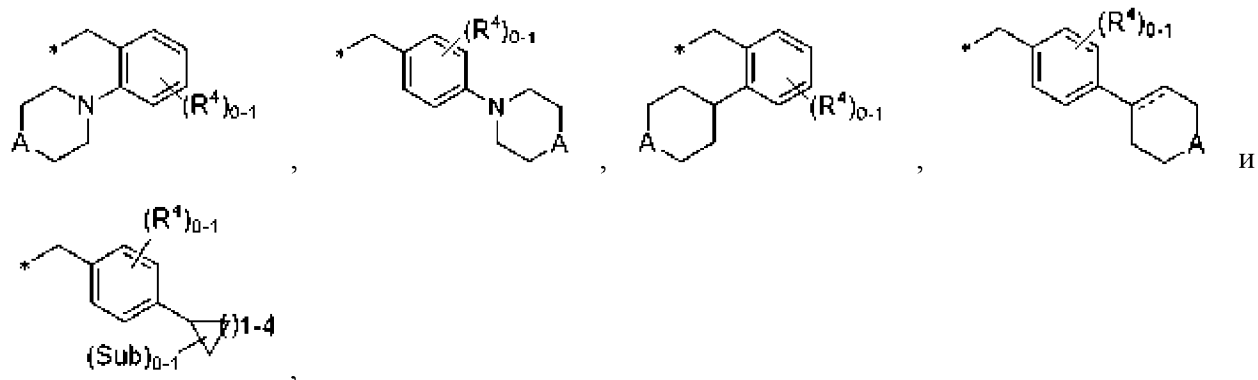
где алкил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1-C_6 алкоксила и фенила,

где алкоксил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-C(=O)-N(CH_2)_{4-5}$ и морфолинила, где точкой присоединения к указанному морфолинилу является атом N,

где гетероциклил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C_1-C_6 алкила, и

где каждый оксадиазолил, пиразолил и тетразолил независимо замещены 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-CN$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила и C_1-C_6 галогеналкила.

Вариант осуществления 38. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из C_1-C_6 алкила,



где

-- представляет собой необязательную двойную связь $C=C$, при этом если она присутствует, то A представляет собой O;

A выбран из $N-R^{4d}$, O и CH_2 ;

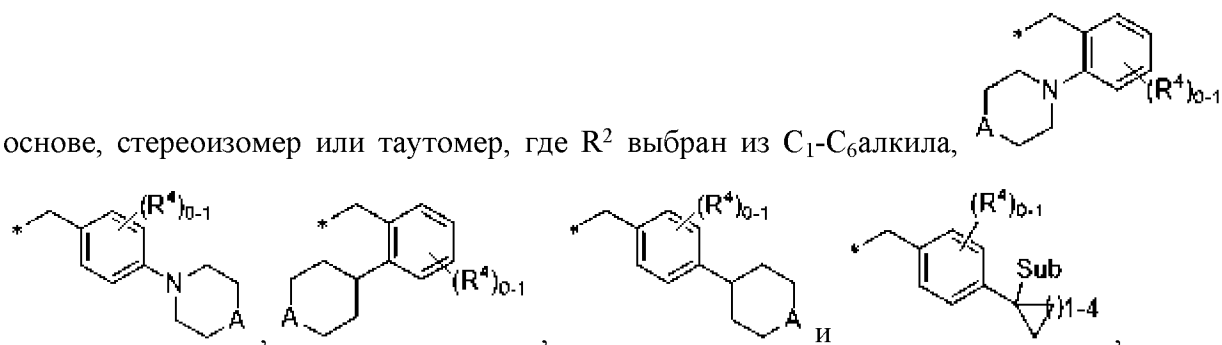
R^4 выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 галогеналкила, фтора, хлора, йода, гидроксила и $-CN$;

R^{4d} выбран из водорода, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил), 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N и O, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителями, выбранными из C_3-C_6 циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

Sub выбран из C_1-C_6 алкила, галогена и C_1-C_6 галогеналкила.

Вариант осуществления 39. Соединение в соответствии с любым из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его

основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила,



где

A выбран из $N-R^{4d}$, O и CH_2 ;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{4d} выбран из водорода, $-C(=O)-O-(C_1-C_6\text{алкил})$, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N и O, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителями, выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом O;

Sub представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, например, CF_3 .

Вариант осуществления 40. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила и мостикового C_5 - C_8 циклоалкила,

и где указанный циклоалкил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 41. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентила, бицикло[2.1.1]гексила, бицикло[2.1.1]гептила, бицикло[2.2.2]октила и бицикло[1.1.1]пентанила,

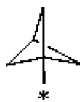
и где указанный циклоалкил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 42. Соединение в соответствии с любым из предыдущих

вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклопропила, циклобутила,



циклопентила, циклогексила и *

и где указанный циклоалкил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 43. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом, или $-C(=O)-R^3$,

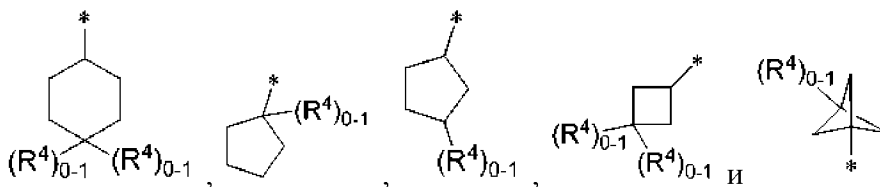
где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклобутила, циклопентила,



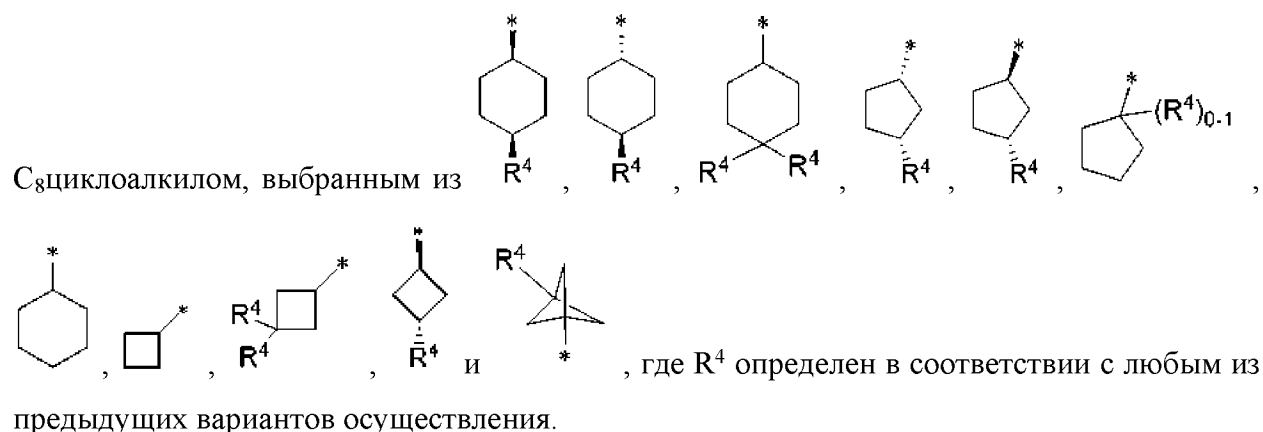
циклогексила и *, где указанный циклоалкил замещен в 0-2 случаях R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 44. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил (например, C_1 алкил), замещенный одним C_3 - C_8 циклоалкилом, выбранным из:



и *, где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

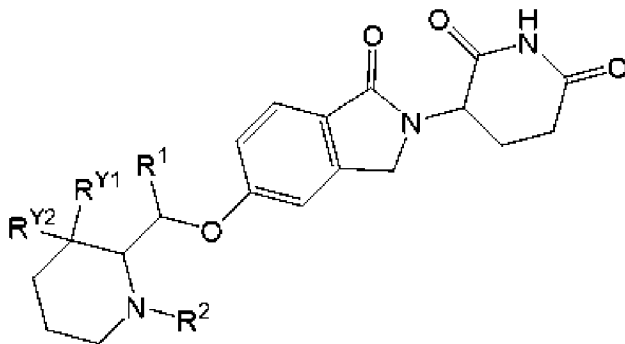
Вариант осуществления 45. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил (например, C_1 алкил), замещенный одним C_3 -



Вариант осуществления 46. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), галогена и -CN.

Вариант осуществления 47. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-O-(C₁-C₃алкил), фтора и -CN.

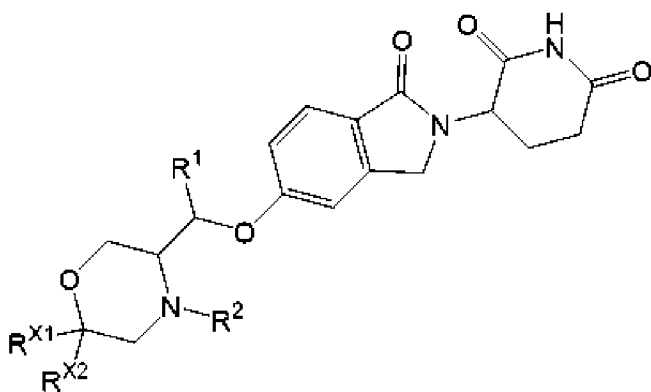
Вариант осуществления 48. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-47, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia),



(Ia),

где R^{Y1}, R^{Y2}, R¹ и R² определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

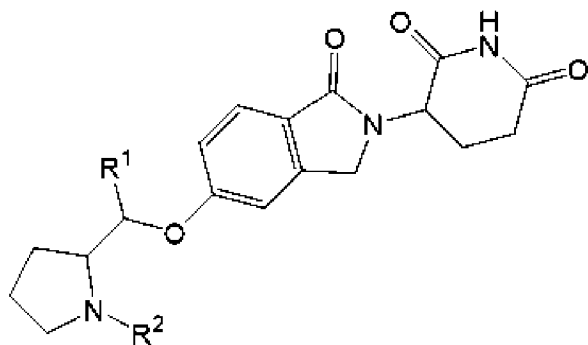
Вариант осуществления 49. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-47, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ib),



(Ib),

где R^{X1} , R^{X2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

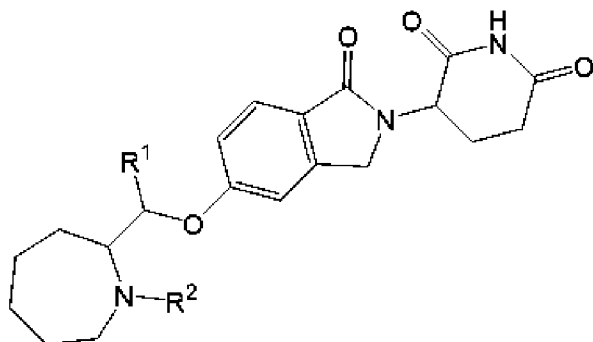
Вариант осуществления 50. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-47, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ic),



(Ic),

где R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 51. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-47, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Id),

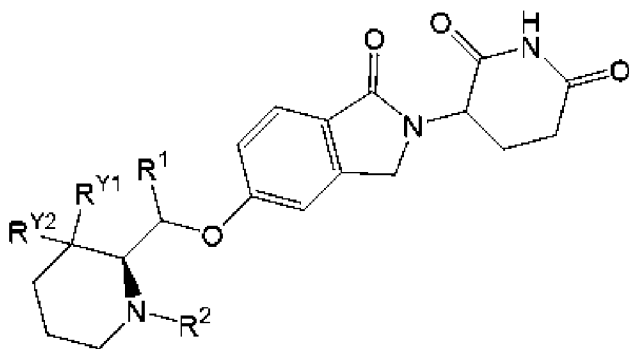


(Id),

где R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 52. Соединение в соответствии с любым из вариантов

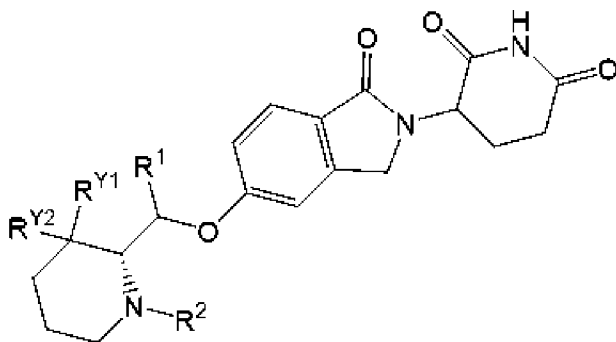
осуществления 1, 4-48, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-i),



(Ia-i),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

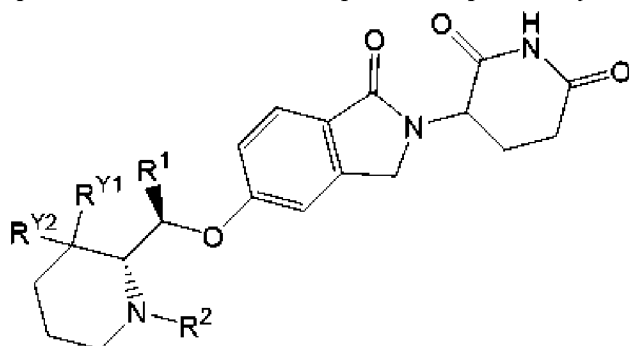
Вариант осуществления 53. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-ii),



(Ia-ii),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

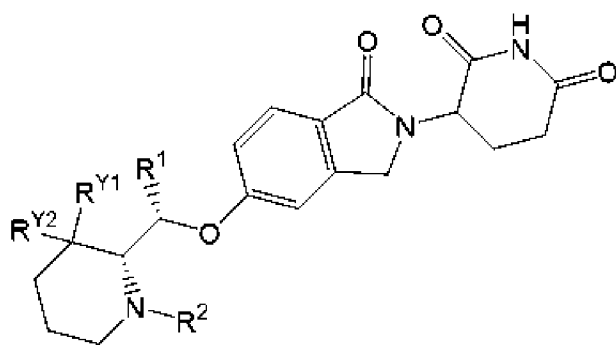
Вариант осуществления 54. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 53, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-iii),



(Ia-iii),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

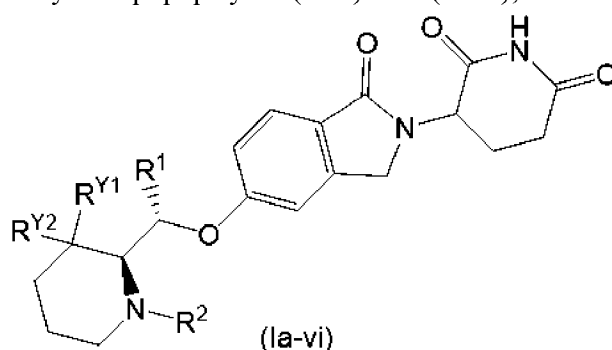
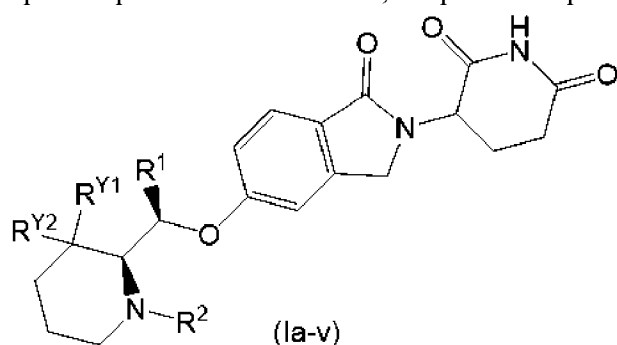
Вариант осуществления 55. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 53, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-iv),



(Ia-iv),

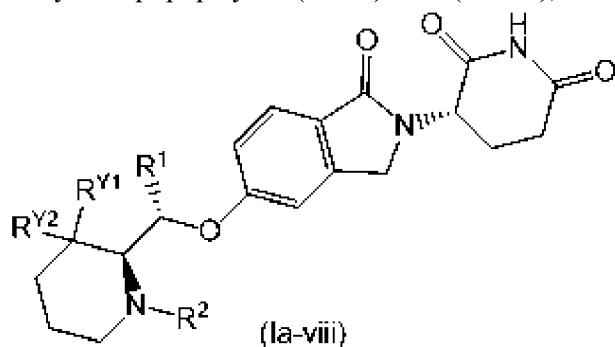
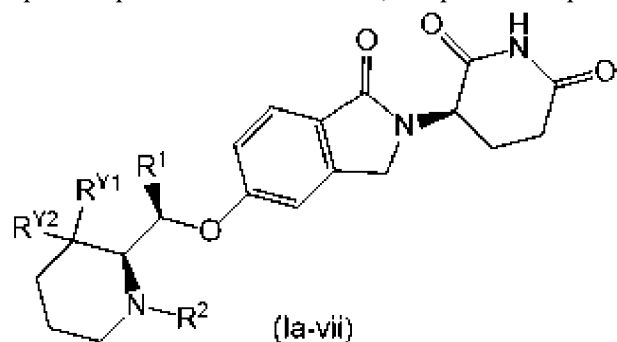
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 56. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 52, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-v) или (Ia-vi),



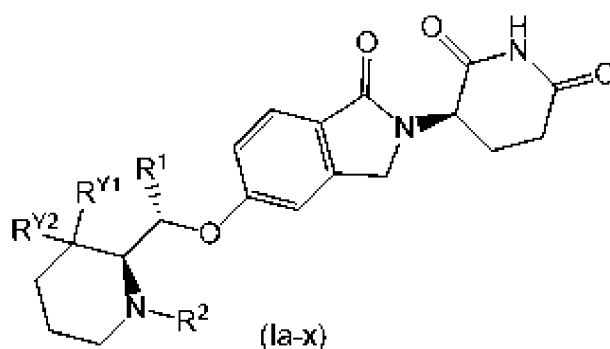
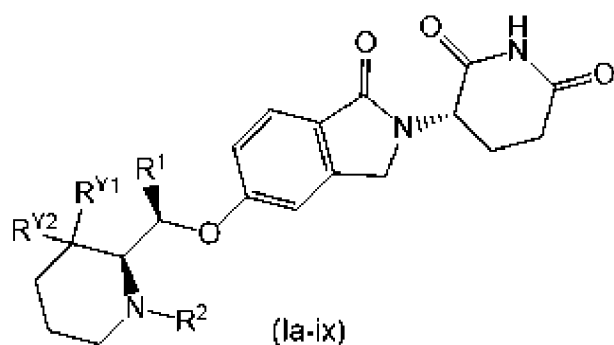
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 57. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 52, 56, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-vii) или (Ia-viii),



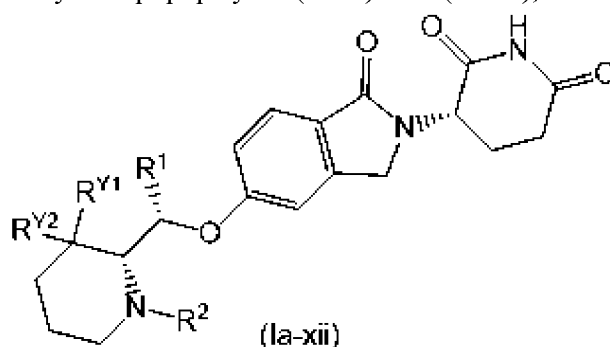
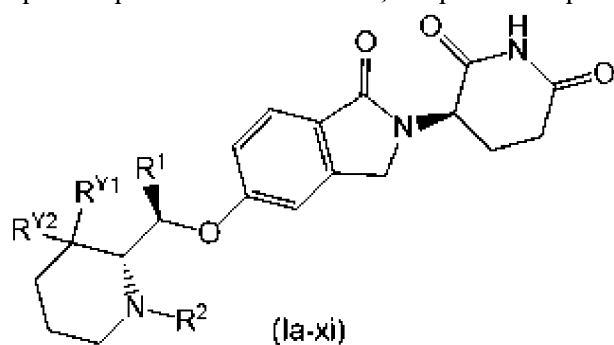
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 58. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 52, 56, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-ix) или (Ia-x),



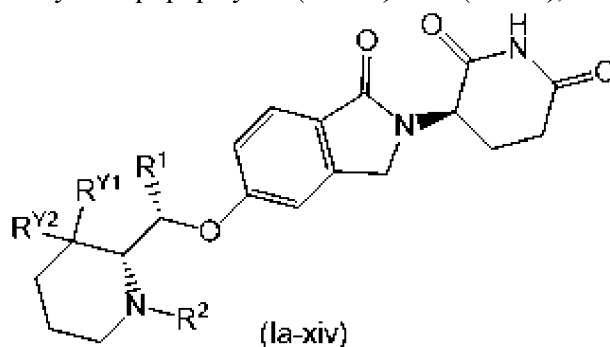
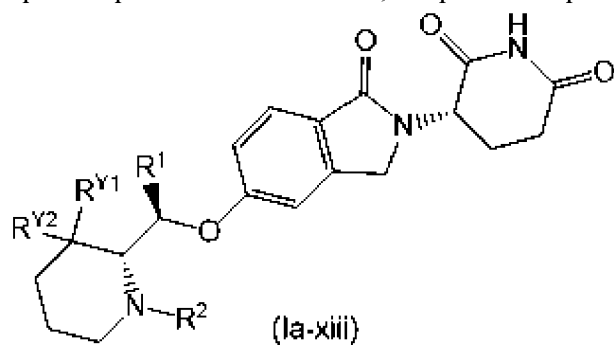
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 59. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 53-55, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-xi) или (Ia-xii),



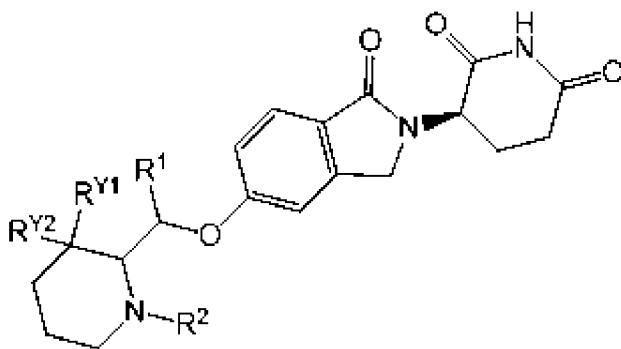
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 60. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 53-55, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ia-xiii) или (Ia-xiv),



где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

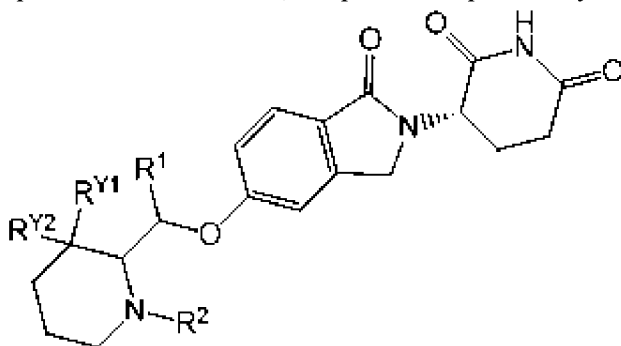
Вариант осуществления 61. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ie),



(Ie),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 62. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (If),



(If),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 63. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)-CH_2-(CH_2)_{0-1}-R^{3c}$, C_3 - C_8 циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2}$ -5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_{1-2}$ -4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(CH_2)_{1-2}-C_3$ - C_8 циклоалкила, и где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 .

Вариант осуществления 64. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и метила;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2}$ -5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_{1-2}$ -4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо

выбранных из N, O и S, и $-(CH_2)_{1-2}-C_3-C_8$ циклоалкила, и где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 .

Вариант осуществления 65. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^{Y1} и R^{Y2} являются одинаковыми и выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила.

Вариант осуществления 66. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^{X1} и R^{X2} являются одинаковыми и выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила.

Вариант осуществления 67. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^1 выбран из водорода и C_1-C_4 алкила.

Вариант осуществления 68. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^1 представляет собой водород.

Вариант осуществления 69. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^1 представляет собой метил.

Вариант осуществления 70. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, $-C(=O)-R^3$, C_3-C_8 циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2-5-10}$ -членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_{1-2-4-6}$ -членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(CH_2)_{1-2}-C_3-C_8$ циклоалкила, где каждый фенил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-4 R^4 , и где циклоалкил независимо замещен 0-3 R^4 .

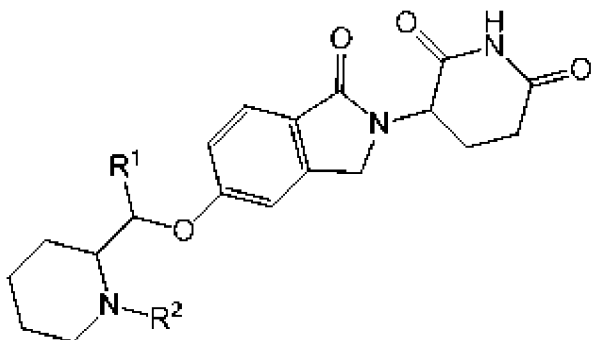
Вариант осуществления 71. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из C_1-C_6 алкила и $-(CH_2)$ -фенила, где фенил замещен в 0-4 случаях R^4 .

Вариант осуществления 72. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил.

Вариант осуществления 73. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой $-(CH_2)$ -

фенил, где фенил замещен в 0-3 случая R^4 .

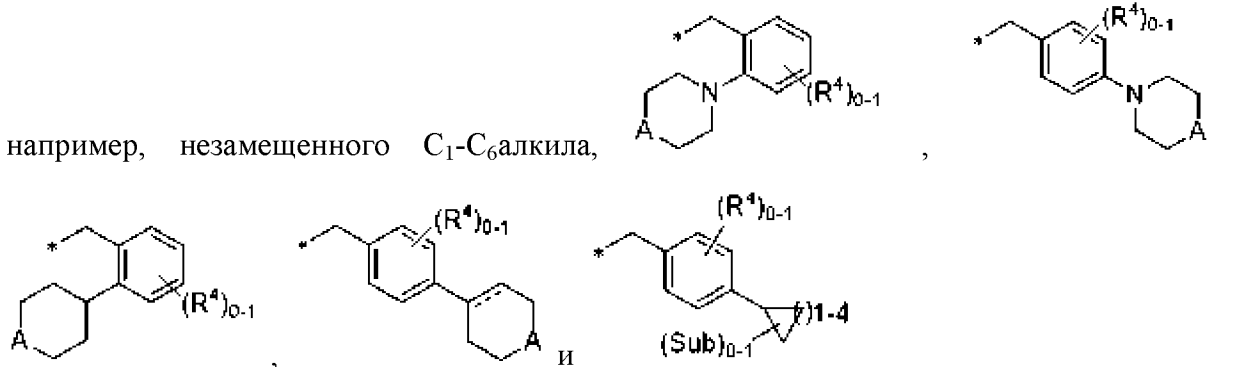
Вариант осуществления 74. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ig),



(Ig),

где R^1 и R^2 определены в любом из предыдущих вариантов осуществления, например, R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, и R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила,

например, незамещенного C_1 - C_6 алкила,



где

-- представляет собой необязательную двойную связь $C=C$, при этом если она присутствует, то A представляет собой O;

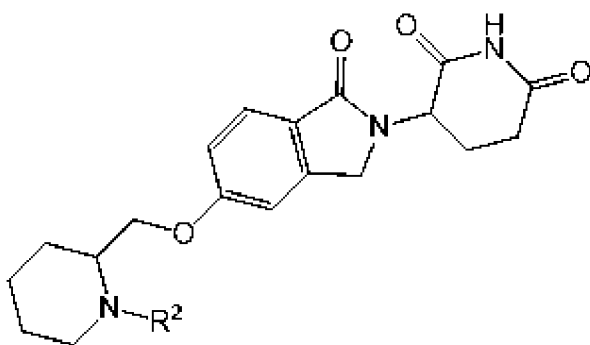
A выбран из $N-R^{4d}$, O и CH_2 ;

R^4 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, фтора, хлора, йода, гидроксила и $-CN$;

R^{4d} выбран из водорода, $-C(=O)-O-(C_1-C_6\text{алкил})$, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N и O, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителями, выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

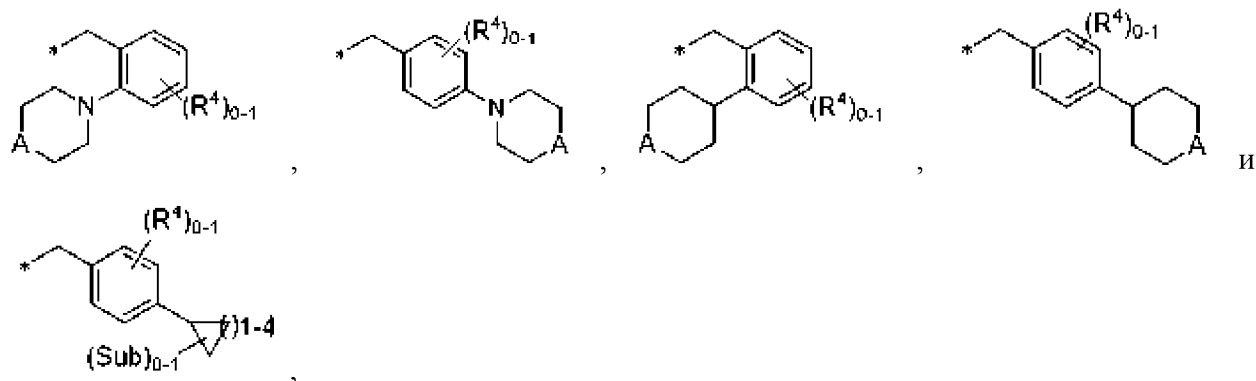
Sub выбран из C_1 - C_6 алкила, галогена и C_1 - C_6 галогеналкила.

Вариант осуществления 75. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 63-74, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ih),



(Ih),

где R^2 определен в любом из предыдущих вариантов осуществления, например, R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, например, незамещенного C_1 - C_6 алкила,



где

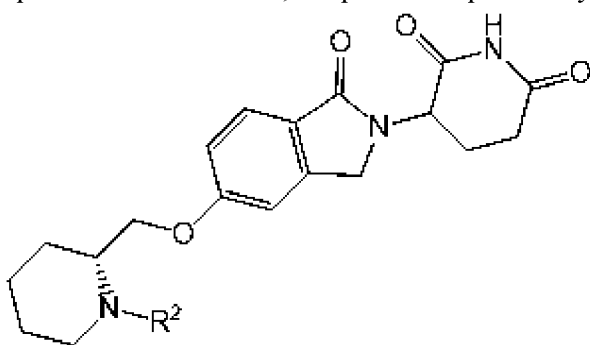
A выбран из $N-R^{4d}$, O и CH_2 ;

R^4 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, фтора, хлора, йода, гидроксила и $-CN$;

R^{4d} выбран из водорода, $-C(=O)-O-(C_1-C_6\text{алкил})$, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N и O, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителями, выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

Sub выбран из C_1 - C_6 алкила, галогена и C_1 - C_6 галогеналкила.

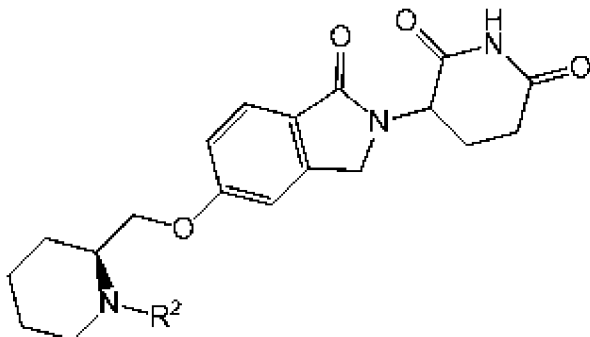
Вариант осуществления 76. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 63-75, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ih-i),



(Ih-i),

где R^2 определен в любом из предыдущих вариантов осуществления, например, R^2 определен в варианте осуществления 75.

Вариант осуществления 77. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 4-48, 63-75, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (Ih-ii),



(Ih-ii),

где R^2 определен в любом из предыдущих вариантов осуществления, например, R^2 определен в варианте осуществления 75.

Вариант осуществления 78. Соединение в соответствии с любым из предыдущих

пунктов, где glutarimide фрагмент молекулы представляет собой

Вариант осуществления 79. Соединение в соответствии с любым из предыдущих

пунктов, где glutarimide фрагмент молекулы представляет собой

Вариант осуществления 80. Соединение, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, выбранные из:

3-(5-(((R)-1-((1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-4-(4-(((2R)-2-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)феноксibenзоата;

3-(5-(((R)-1-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(3-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((3-(м-толил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)-метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-метокси-4-метилбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((2S)-1-((1-(циклогекс-3-ен-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((6-(диэтиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((5-(бензилокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-морфолинобензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((R)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((3,5-диметил-изоксазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(3-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-бензилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((5-(циклогекса-1,5-диен-1-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(2-морфолиноэтокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-бензил-1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((4-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(2-морфолиноэтокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

этил-3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-индазол-4-карбоксилата;

3-(5-(((S)-1-((2-этил-4-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-4-(4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3,3а,7а-тетрагидро-1Н-изоиндол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенокси)бензоата;

3-(5-(((R)-1-((5-метил-изоксазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-морфолинопиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-метил-1Н-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензолсульфонамида;

3-(5-(((S)-1-(3-((1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((6-(диэтиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-метокси-4-метилбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-хлор-4-гидроксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-((1-(фенилсульфонил)-1Н-пиррол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((1-(пиразин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-изопропилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(5-(4-бромфенил)изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3,5-диэтил-изоксазол-4-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3',5'-диметил-[3,5'-биизоксазол]-4'-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

бензил-4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-8-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((2-морфолинопиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3,4-диметоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3,5-дифтор-4-метоксибензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-(1R,3S)-3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопентан-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-(((R)-1-((2-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(2,5-диметил-1-(5-метил-изоксазол-3-ил)-1H-пиррол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3-(бензилокси)-4-метоксибензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(((1S,4S)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((1H-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-пентилбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((3,3-дифторциклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксибензонитрила;
- 2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрила;
- 3-(5-(((R)-1-((2-этил-4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(циклогексилметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(((3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензонитрила;

2-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты;

3-(5-(((R)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(5-(4-фторфенил)пиколиноил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;

3-(5-(((S)-1-(5-бутил-4-метоксипиримидин-2-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;

этил-4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата;

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензолсульфонамида;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-(3-метилоксетан-3-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((6-морфолинопиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-((5-(пиридин-3-илокси)-1H-индазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2,3-дигидроксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-(пент-3-ин-1-илокси)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1H-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-морфолинобензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((5-(бензилокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

бензил-4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата;

3-(5-(((S)-1-(4-хлор-3-йодбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-фтор-4-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((6-метоксипиперидин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2-(2-морфолиноэтокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-(1R,3S)-3-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопентан-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(1-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(5-неопентил-изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((R)-1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-изобутилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((2-аминопиримидин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-хлор-5-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензолсульфонамида;

3-(5-(((S)-1-(оксазол-4-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(5-пропил-изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрила;

трет-бутил-(1-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопентил)карбамата;

3-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;

3-(5-(((S)-1-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(5-изопропил-изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксибензонитрила;

3-(5-(((S)-1-(2-этилтиазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((2-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-гидрокси-5-(5-(трифторметил)-1H-тетразол-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксо-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(7-метокси-1H-индол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-изопропил-изоксазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3,5-диметил-изоксазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((S)-1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-4-этилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((5-метил-изоксазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиколинонитрила;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(хиноксалин-6-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-(дифторметокси)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2-морфолинотиазол-4-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((6-фторпирдин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4,4-дифторциклогексил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((S)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((S)-1-((S)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-изобутирилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2,4-дифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(оксетан-3-илметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3,4-дифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((R)-1-((S)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(оксазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(((1*r*,3*R*)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-морфолинобензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-оксапиро[3.3]гептан-6-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(индолин-7-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-этилиндолин-7-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-хлор-4-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(((1*s*,3*S*)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2,4-диметоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-фтор-4-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-фтор-2-гидроксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(5-(((R)-1-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2,6-дифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-гидроксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(хинолин-3-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(хинолин-2-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-этилфенил)пиперидин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(3-этил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-этил-4-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(трет-бутил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(5-фтор-2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((4-этил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((6-морфолинопиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(5-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метоксибензонитрила;

3-(5-(((R)-1-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

5-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метоксибензонитрила;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(оксетан-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(1-(оксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1S)-1-(1-(((1r,4S)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1R)-1-(1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,3S,4S)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((S)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((S)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((R)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((R)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и

(S)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

Вариант осуществления 81. Соединение, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, выбранные из:

3-(5-((R)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3-d;

3-(5-((R)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3,4,4,5,5-d₅;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3-d;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3,4,4,5,5-d₅;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3-d;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3,4,4,5,5-d₅;

3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3-d;

3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3,4,4,5,5-d₅;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(оксетан-3-илметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3-d;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(оксетан-3-илметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3,4,4,5,5-d₅;

3-(5-(((R)-1-(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3-d и

3-(5-(((R)-1-(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-3,4,4,5,5-d₅.

Вариант осуществления 82. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер, или таутомер, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты.

Вариант осуществления 83. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 84. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из пунктов 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 85. Способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 86. Способ ингибирования экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 87. Способ ингибирования, уменьшения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, где способ предусматривает введение субъекту соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 88. Способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 89. Способ повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

таутомера.

Вариант осуществления 90. Способ увеличения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 91. Способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 92. Способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 93. Способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 94. Способ лечения заболевания или нарушения, на которое влияет модуляция уровней белка WIZ, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 95. Способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 96. Способ уменьшения уровней белка WIZ у субъекта, предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 97. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в качестве

лекарственного препарата.

Вариант осуществления 98. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Вариант осуществления 99. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 100. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 101. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в ингибировании экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 102. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в разложении белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 103. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в ингибировании, уменьшении или устранении активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 104. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в индуцировании или стимулировании фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 105. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 106. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения у увеличении

экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 107. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в лечении гемоглобинопатии у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 108. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 109. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 110. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, ингибирование экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

Вариант осуществления 111. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование или стимулирование фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 112. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 113. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет увеличение экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 114. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 110-113, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Вариант осуществления 115. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении

лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, ингибирование экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

Вариант осуществления 116. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 117. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 118. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет увеличение экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 119. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 115-118, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Вариант осуществления 120. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, ингибирование экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

Вариант осуществления 121. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование фетального гемоглобина, повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина или увеличение экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 122. Применение в соответствии с вариантом осуществления 120 или 121, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Вариант осуществления 123. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-82 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

В зависимости от выбора исходных материалов и методов получения соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереомеров, в зависимости от числа асимметрических центров. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, энантиомерно обогащенные смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае если соединение содержит дизамещенный или тризамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Настоящее изобретение включает *цис*- и *транс*-конфигурации замещенных циклоалкильных групп, а также их смесей. Также предполагается включение всех таутомерных форм. В частности, когда гетероарильное кольцо, содержащее N в качестве кольцевого атома, представляет собой, например, 2-пиридон, то объемом изобретения охвачены таутомеры, в которых карбонил изображен в виде гидроксигруппы (например, 2-гидроксипиридин).

Фармацевтически приемлемые соли

Применяемые в данном документе термины "соль" или "соли" означают соль присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Соединения по настоящему изобретению могут быть способны к образованию кислых и/или основных солей за счет присутствия amino- и/или карбоксильных групп или им подобных групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, с помощью которых можно получать такие соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, трифторуксусную кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из столбцов I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах

осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холината, диэтанолламина, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

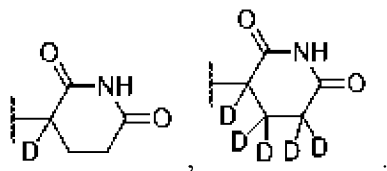
Предпочтительно фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii) являются солями присоединения кислоты.

Изотопно-меченные соединения

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также меченых изотопом форм соединений. Меченые изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными на формулах, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{15}N , ^{18}F , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает различные изотопно-меченные соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых

присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), в исследованиях кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), в методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационной терапии пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F , может быть, в частности, необходимо для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii) обычно могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых Примерах и Общих схемах (например, Общие схемы 5a и 5b) с применением подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого ранее.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения атомы водорода в соединении формулы (I') или формулы (I) присутствуют в их нормальном изотопном составе. В другом варианте осуществления атомы водорода изотопно обогащены дейтерием (D), а в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения водород(водороды) в глутаримидной части в соединениях формулы (I') или формулы (I) обогащены D, например,



Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Известно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между содержанием изотопа и распространенностью в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия,

составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты по настоящему изобретению включают сольваты, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

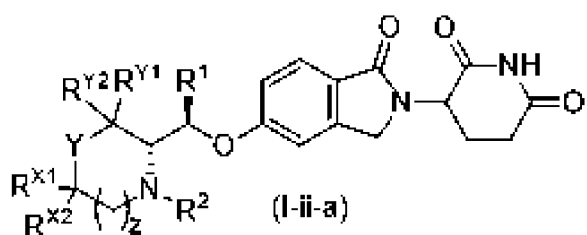
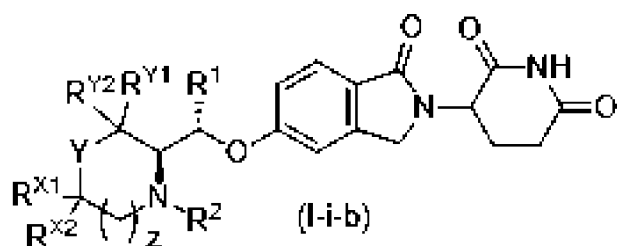
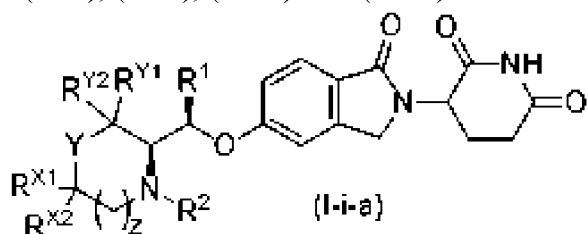
Соединения по настоящему изобретению, т. е. соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы водородных связей, могут образовывать сокристаллы с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii) с помощью известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii) со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделения сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают средства, описанные в WO 2004/078163.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Представленное в данном документе применение всех возможных примеров или вводных слов перед примерном (например, "такой как") предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

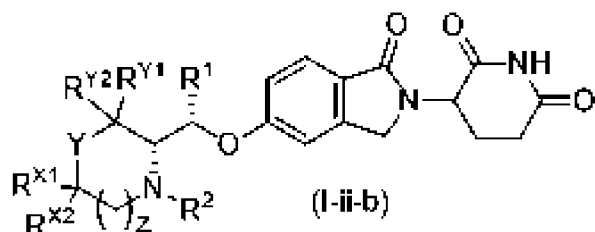
Любой асимметрический центр (например, углерод и т. п.) в соединении(-ях) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R*, *S*)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует смесь энантиомеров, каждый асимметрический центр углерода присутствует в энантиомерном избытке не менее 10%, энантиомерном избытке не менее 20%, энантиомерном избытке не менее 30%,

энантиомерном избытке не менее 40%, энантиомерном избытке не менее 50%, энантиомерном избытке не менее 60% энантиомерном избытке не менее 70% энантиомерном избытке не менее 80% энантиомерном избытке не менее 90% энантиомерном избытке не менее 95% или энантиомерном избытке не менее 99%. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует энантиомерно обогащенная форма, то каждый асимметрический центр углерода присутствует в энантиомерном избытке не менее 50%, энантиомерном избытке не менее 60% энантиомерном избытке не менее 70% энантиомерном избытке не менее 80% энантиомерном избытке не менее 90% энантиомерном избытке не менее 95% или энантиомерном избытке не менее 99%. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в рацемической смеси, или в обогащенной энантиомерами форме, или в энантиочистой форме, или в виде смеси диастереоизомеров.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I') включает соединение формул (I-i-a), (I-i-b), (I-ii-a) или (I-ii-b):

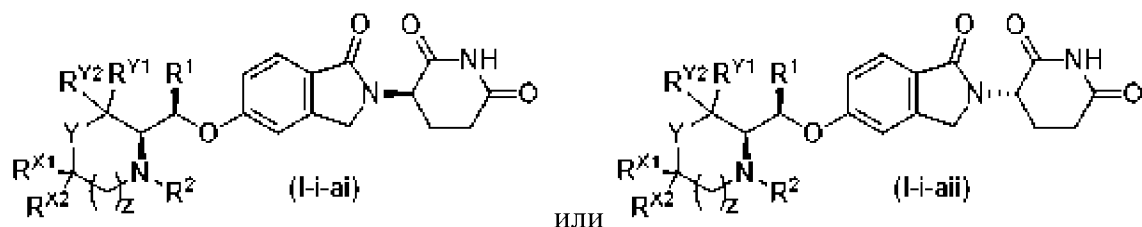


или



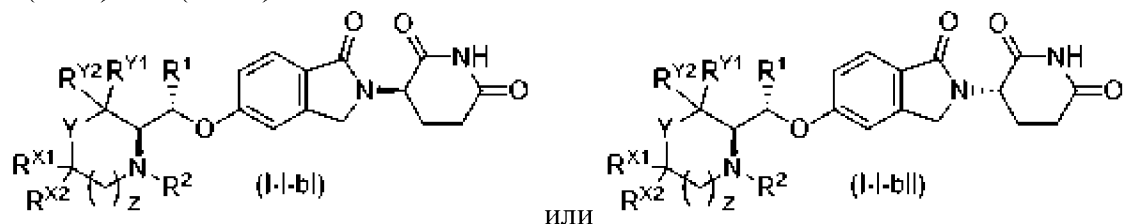
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-i-a) включает соединение формул (I-i-ai) или (I-i-a ii):



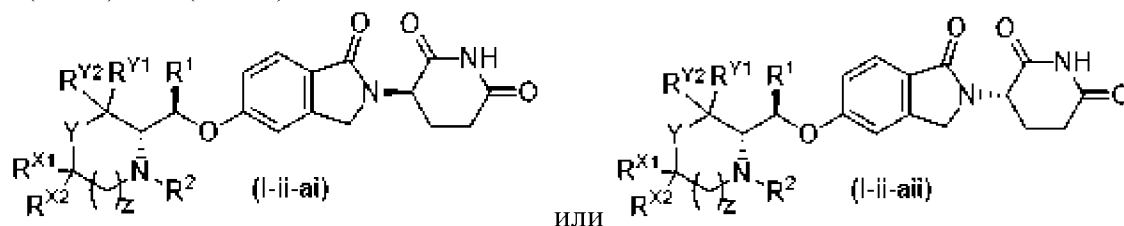
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-i-b) включает соединение формул (I-i-bi) или (I-i-bii):



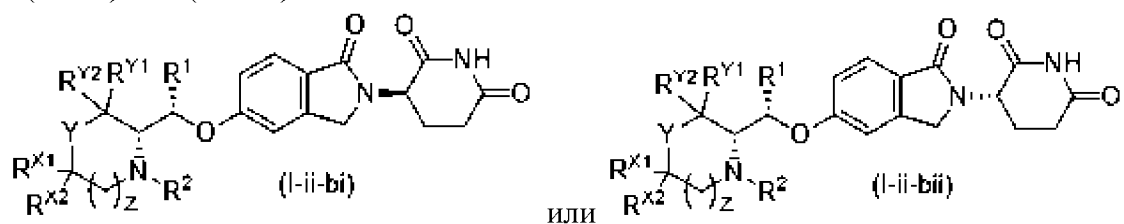
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-ii-a) включает соединение формул (I-ii-ai) или (I-ii-aii):



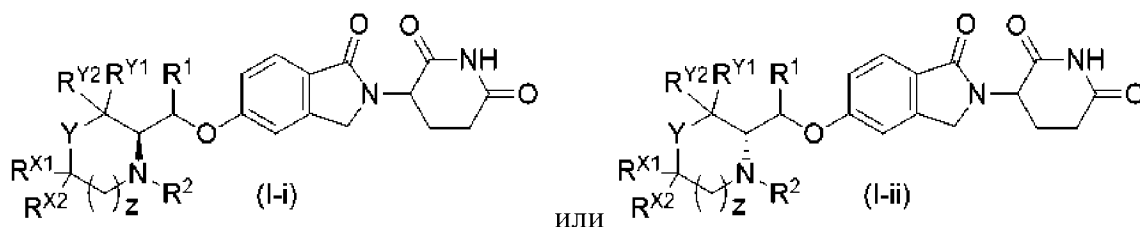
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-ii-b) включает соединение формул (I-ii-bi) или (I-ii-bii):



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

В другом варианте осуществления соединение формулы (I') включает соединение формул (I-i) или (I-ii):



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

В формулах настоящей заявки термин « » на C-sp³ указывает на абсолютную стереохимию, либо (*R*), либо (*S*). В формулах настоящей заявки термин « » на C-sp³ указывает на абсолютную стереохимию, либо (*R*), либо (*S*). В формулах настоящей заявки термин « » на C-sp³ представляет собой ковалентную связь, где стереохимия связи не определена. Это означает, что термин « » на C-sp³ включает (*S*) конфигурацию или (*R*) конфигурацию соответствующего хирального центра. Кроме того, смеси также могут присутствовать. Следовательно, смеси стереоизомеров, например, смеси энантиомеров, таких как рацематы, и/или смеси диастереоизомеров охватываются настоящим изобретением.

Во избежание неоднозначности толкования, если структуры соединений изображены с неопределенной стереохимией по отношению к какой-либо R-группе, например, по отношению к R¹ в формуле (I-i) или (I-ii), как представлено связью (), это означает, что асимметричный центр имеет либо (*R*)-, либо (*S*)-конфигурацию, или существует в виде их смеси и указывается как таковой.

Соответственно, применяемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

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

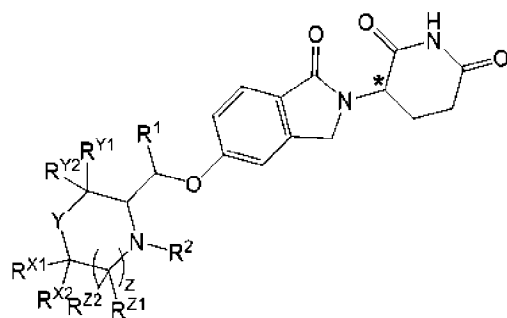
Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические изомеры (энантиомеры) посредством известных способов, например, посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активных кислоты или основания, и высвобождения оптически активных кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент можно использовать таким образом для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной

кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O*, *O'*-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения согласно настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой таковые, широко применяемые в фармацевтической области, которые известны как нетоксичные для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекулой растворителя является вода. Специалист в данной области может обнаружить присутствие сольватов с помощью таких исследований, как ЯМР.

Соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

В соединениях по настоящему изобретению стереоцентр при С-3 глутаримидного фрагмента (обозначен как *) может быть склонен к эпимеризации в основных условиях.



(I')

Разделение диастереоизомеров (или энантиомеров в зависимости от обстоятельств) в этом положении может быть достигнуто в соответствии с известными в данной области техники методиками хирального разделения. В частности, разделение могут проводить в соответствии с примером 26.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше)

представляет собой *S*.

В другом варианте осуществления соединений по настоящему изобретению абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше) представляет собой *R*.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в любом из Примеров или в соответствии с любым из Вариантов осуществления 1-82, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше) представляет собой *S*.

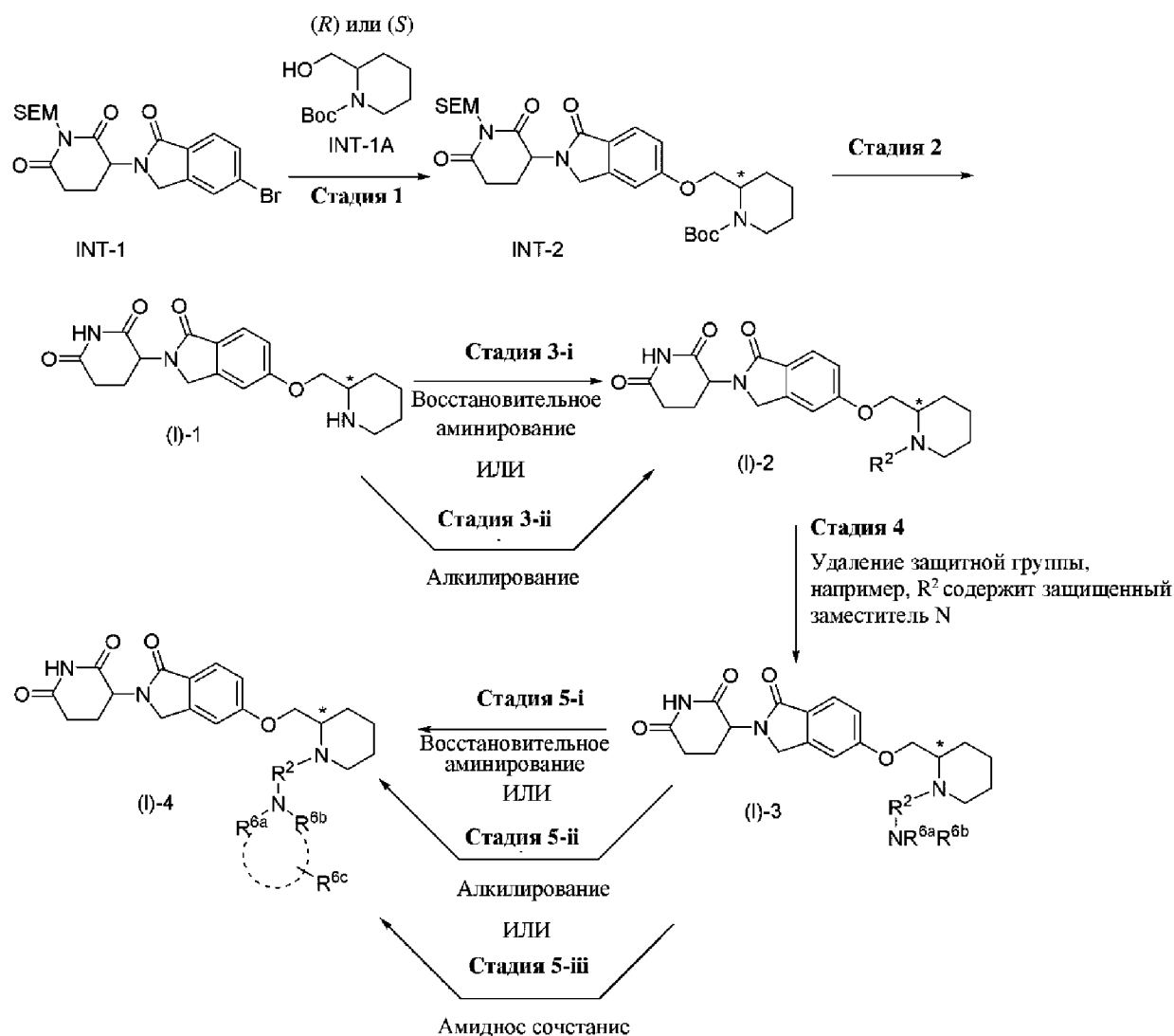
В другом варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в любом из Примеров или в соответствии с любым из Вариантов осуществления 1-82, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше) представляет собой *R*.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством множества способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники.

Обычно соединения формулы (I') и формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, представленными ниже.

Общая схема 1

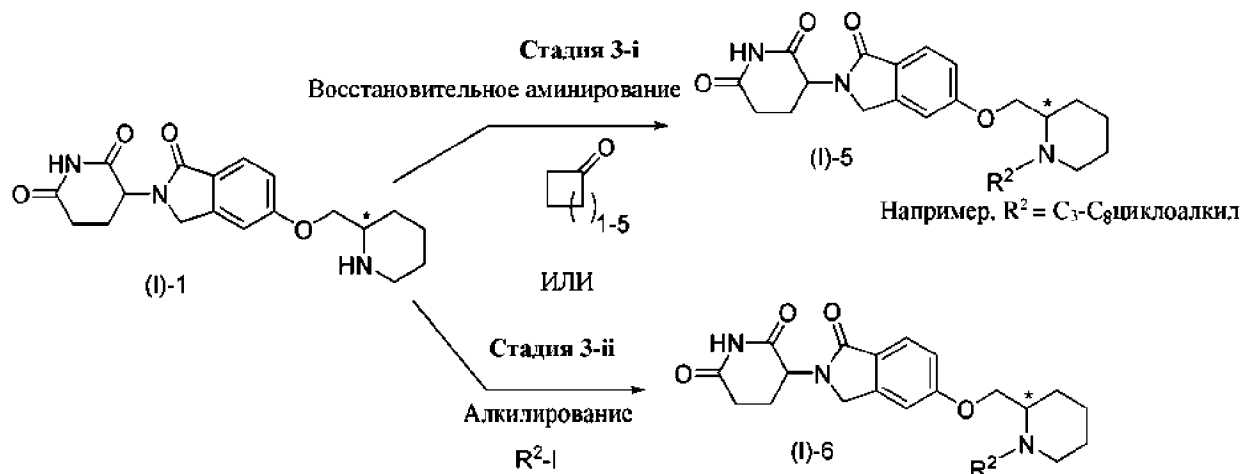


Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции являются коммерчески доступными или их можно получить в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или с помощью способов, раскрытых в данном документе. В целом соединения по настоящему изобретению получали согласно приведенной выше **схеме реакции 1** следующим образом.

Металлофоторедокс-реакция, такая как фоторедокс-сочетание **INT-1**, катализируемое иридием (Ir), со спиртовым партнером формулы **INT-1A** в присутствии полярного растворителя, такого как ацетонитрил (ACN), может обеспечить эфирный продукт кросс-сочетания **INT-2** на стадии 1. Удаление защитной группы (например, Boc) в кислых условиях может обеспечить свободный амин **(I)-1** (стадия 2), который затем можно превратить в **(I)-2** посредством восстановительного аминирования (стадия 3-i) с соответствующим альдегидом в присутствии боргидридного реагента, такого как ацетат боргидрида натрия, или реакции алкилирования (стадия 3-ii) с соответствующим алкилмезилатом в присутствии аминового основания и полярного растворителя, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA) и диметилформамид (DMF). Если соединения формулы (I)-2 содержат N-защищенный фрагмент, например, N-защищенную пиперазиновую группу,

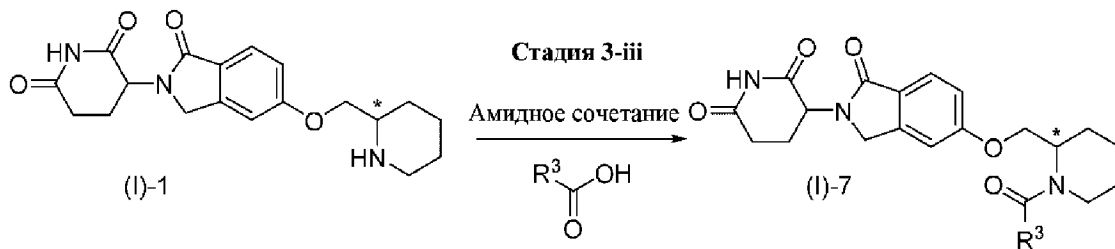
их можно дополнительно превратить в **(I)-3** на стадии 4 путем удаления защитной группы (например, Boc) в кислых условиях, и последующего восстановительного аминирования с использованием подходящего альдегида и боргидрида натрия, или реакции алкилирования с подходящим алкилирующим реагентом, или сочетания амида с подходящим активирующим агентом и основанием с получением соединения формулы **(I)-4**. Для **схемы 1** R^2 , R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} являются такими, как определено в данном документе, в частности в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-80.

Общая схема 2



Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции являются коммерчески доступными или их можно получить в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или с помощью способов, раскрытых в данном документе. В целом соединения по настоящему изобретению получали согласно приведенной выше **схеме реакции 2** следующим образом. Соединение формулы **(I)-1** можно превратить в **(I)-5** посредством восстановительного аминирования (стадия 3-i) с соответствующим кетоном в присутствии боргидридного реагента, такого как ацетат боргидрида натрия или **(I)-6**, посредством реакции алкилирования подходящим алкилиодидом в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , и полярного растворителя, такого как диметилацетамид (DMA). Для **схемы 2** R^2 являются такими, как определено в данном документе, в частности в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-80.

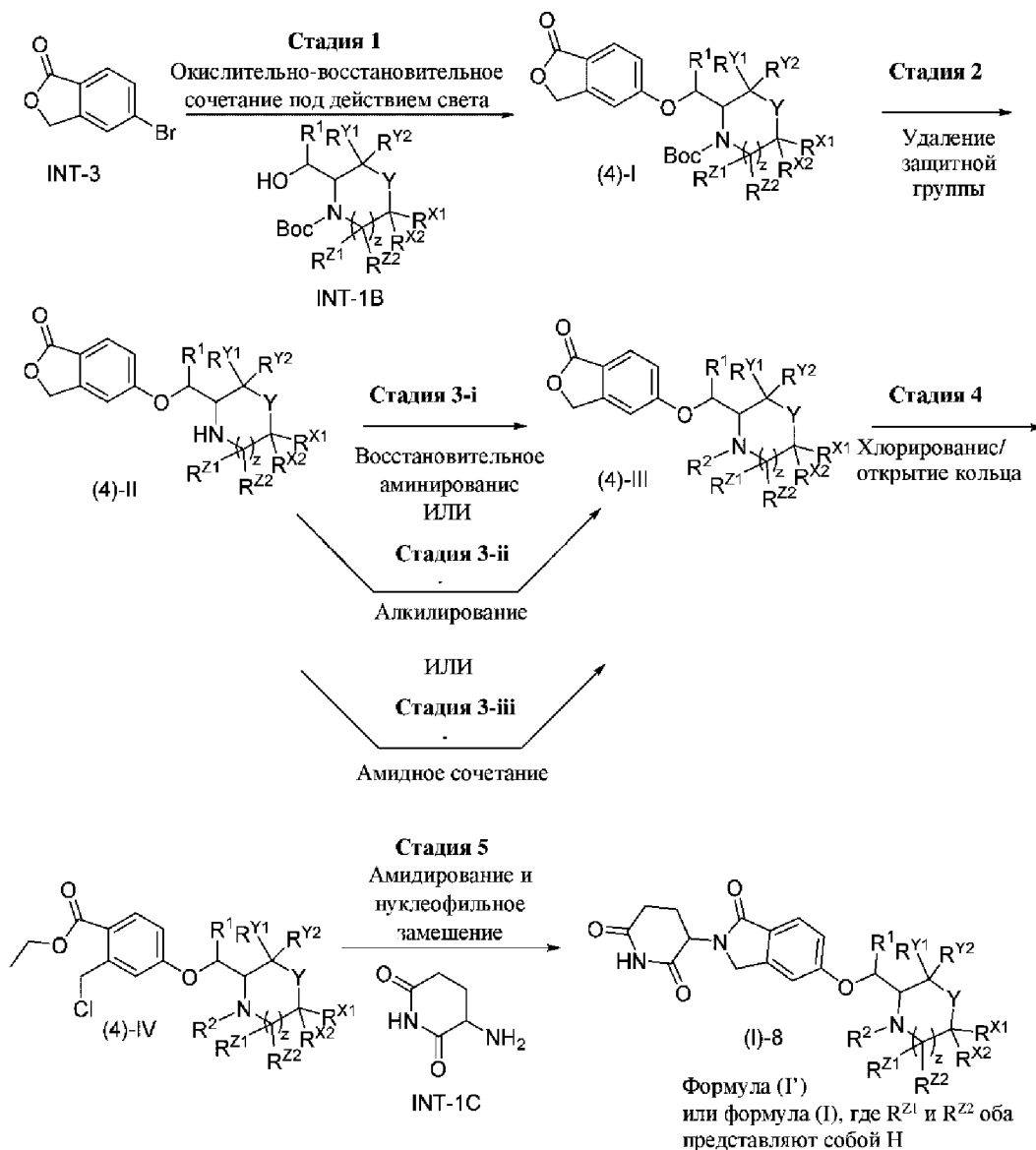
Общая схема 3



Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции являются коммерчески доступными или их можно получить в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или с помощью способов, раскрытых в данном документе. В

целом соединения по настоящему изобретению получали согласно приведенной выше **схеме реакции 3** следующим образом. Реакция амидного сочетания соединения **(I)-1** с подходящей карбоновой кислотой, активирующим средством, таким как HATU, и основанием, таким как DIPEA или NMM, с получением амидного продукта **(I)-7**. Для **схемы 3** R^3 являются такими, как определено в данном документе, в частности в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-80.

Общая схема 4



Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции являются коммерчески доступными или их можно получить в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или с помощью способов, раскрытых в данном документе. В целом соединения по настоящему изобретению получали согласно приведенной выше **схеме реакции 4** следующим образом.

Металлофоторедокс-реакция, такая как фоторедокс-сочетание **(INT-3)**, катализируемое иридием (Ir), со спиртовым партнером формулы **(INT-1B)** в присутствии полярного растворителя, такого как ацетонитрил (ACN), может обеспечить эфирный

продукт кросс-сочетания **(4)-I** на стадии 1. Удаление защитной группы (например, Boc) в кислых условиях может обеспечить свободный амин **(4)-II** (стадия 2), который затем может быть превращен в **(4)-III** посредством восстановительного аминирования (стадия 3-i) с подходящим альдегидом в присутствии боргидридного реагента, такого как ацетат боргидрида натрия. В качестве альтернативы **(4)-II** может быть превращен в **4-(III)** посредством реакции алкилирования (стадия 3-ii) с соответствующим алкилмезилатом или алкилгалогенидом в присутствии основания амина и полярного растворителя, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA) и диметилформамид (DMF), как описано в общих схемах 1 и 2. В качестве альтернативы **(4)-II** может быть превращен в **4-(III)** посредством реакции сочетания амида (стадия 3-iii) с подходящей карбоновой кислотой, активирующим средством, таким как HATU, и основанием, таким как DIPEA или NMM в полярном растворителе, таком как DMF, как описано в общих схемах 1 и 3. Хлорирование подходящим средством, таким как SOCl_2 , и размыкания лактонового кольца **(4)-III** обеспечивает получение **(4)-IV**. Последующее закрытие кольца посредством амидирования и нуклеофильного замещения с применением **INT-IC** в кислых условиях обеспечивает получение конечного продукта формулы (I') или формулы (I). Для **схемы 4** Y, z, R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Z1} , R^{Z2} , R^1 и R^2 являются такими, как определено в данном документе, в частности в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-80.

Общие схемы 5a и 5b. Дейтерированные соединения по настоящему изобретению

Схема 5a

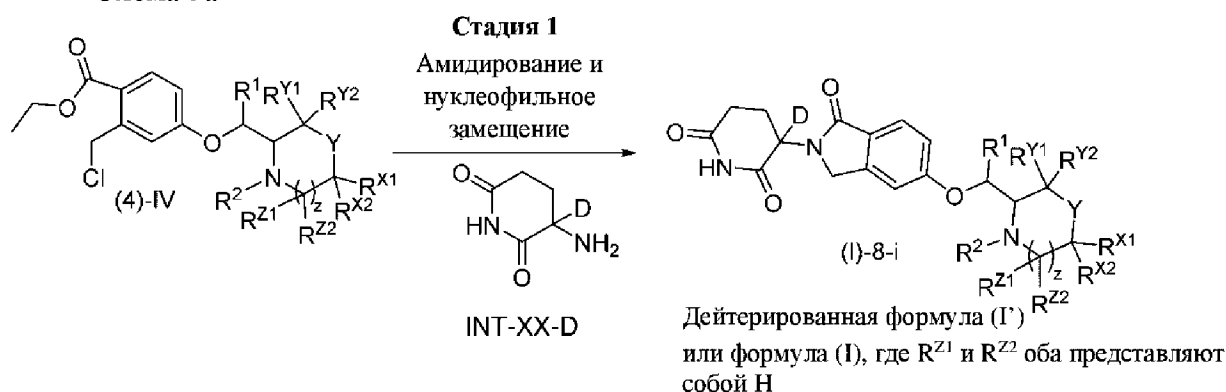
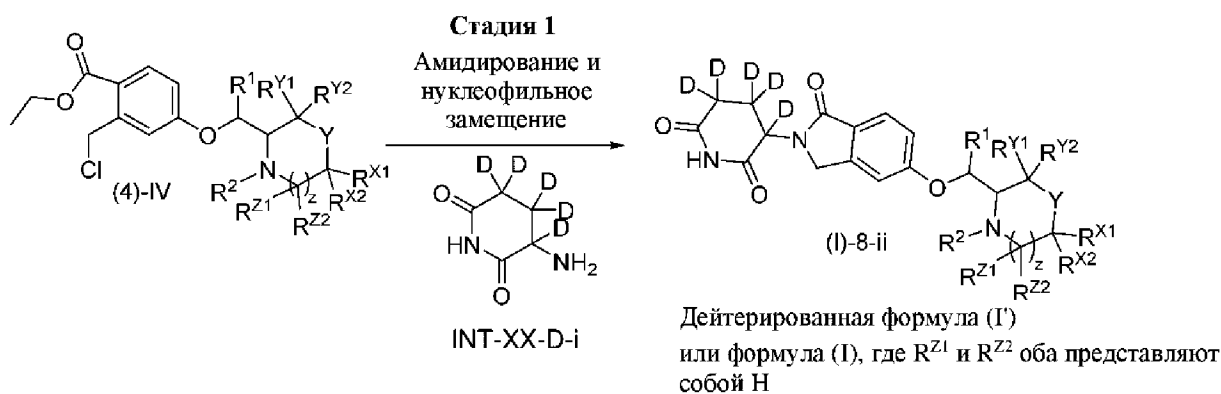


Схема 5b

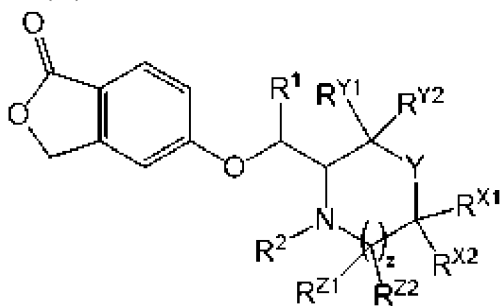


Соединение **(4)-IV** может быть получено в соответствии с Общей схемой 4.

Последующее закрытие кольца посредством амидирования и нуклеофильного замещения с использованием дейтерированного **INT-XX-D** (получен в соответствии с WO 2012/068512) или дейтерированного **INT-XX-D-i** (получен в соответствии с WO 2012/079022) в кислых условиях обеспечивает получение конечных дейтерированных соединений формулы (I'), где Y, z, R¹, R², R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Z1}, R^{Z2} являются такими, как определено в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-80.

В одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы INT-2 или его соль. В другом варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I)-1 или его соль.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (X) или его соль,



(X),

где

Y выбран из O и CH₂, CF₂ и CHF;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

оба из R^{Z1} и R^{Z2} представляют собой водород,

или

1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C₁-C₂алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, защитной группы (PG) для азота (соответственно, трет-бутилкарбамата (Boc)), -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₁₀алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и -O-(R^{2a}),

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{2a} представляет собой C₁-C₆алкил, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила;

R³ выбран из -CH=CR^{3a}R^{3b}, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-

4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкильное кольцо;

каждый R^{3c} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)-R^{3d}, NR^{3e}R^{3f}, C₁-C₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и C₁-C₆галогеналкила;

каждый R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₆циклоалкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

каждый R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

каждый R^{4b} в каждом случае независимо выбран из $-CN$, галогена, $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-C(=O)-OH$, C_1-C_6 алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_3-C_8 циклоалкила, C_2-C_4 алкинила и C_6-C_{10} арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из $-CN$, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 алкила;

R^{4c} выбран из C_6-C_{10} арила, гидроксила, NH_2 и галогена;

R^5 выбран из C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила и C_6-C_{10} арил- C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклический, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклический замещен 0-2 R^{6c} ;

каждый R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C_6-C_{10} арил- C_1-C_6 алкила, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил), $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкил), оксо и C_1-C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-CN$ и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

В одном варианте осуществления z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C_1-C_2 алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

В одном варианте осуществления z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C_1 алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

В одном варианте осуществления оба из R^{Z1} и R^{Z2} представляют собой водород.

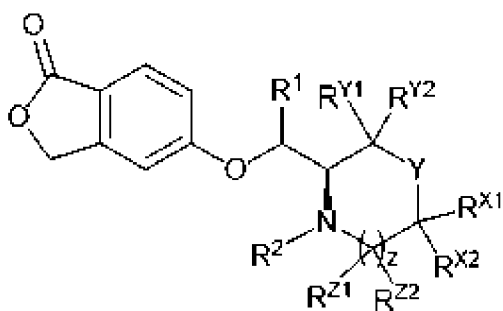
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления оба из R^{Z1} и R^{Z2} представляют собой водород, и R^1 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления оба из R^{Z1} и R^{Z2} представляют собой водород, и R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой водород.

В дополнительном варианте осуществления R^1 , R^2 , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{X1} , R^{X2} , R^{Z1} , R^{Z2} , Y и z определены в любом из перечисленных вариантов осуществления 1-80. Дополнительно, R^2 может представлять собой защитную группу (PG) для азота (например, трет-бутилкарбамат (Boc)).

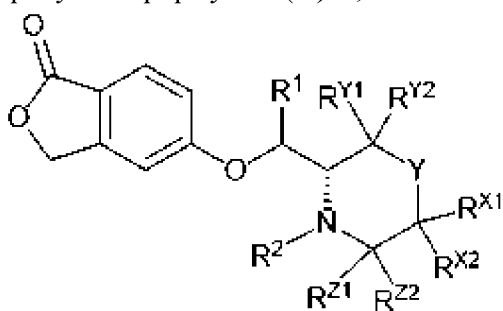
В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (X) характеризуется формулой (X)-i,



(X)-i,

где R^1 , R^2 , R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Z1} , R^{Z2} , Y и z определены в соответствии с формулой (X) выше.

В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (X) характеризуется формулой (X)-ii,



(X)-ii,

где R^1 , R^2 , R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Z1} , R^{Z2} , Y и z определены в соответствии с формулой (X) выше.

В дополнительном варианте осуществления формулы (X) (или формулы (X)-i или формулы (X)-ii) предусматривается соединение, выбранное из:

(R)-5-((1-этилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она;

(S)-5-((1-этилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она;

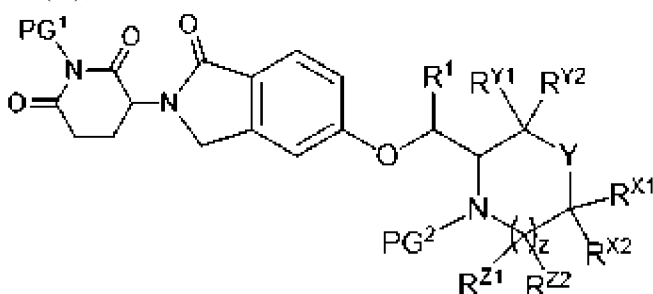
5-((R)-1-((S)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она;

5-((S)-1-((S)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она;

5-((S)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она и

5-((R)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (Y),



(Y),

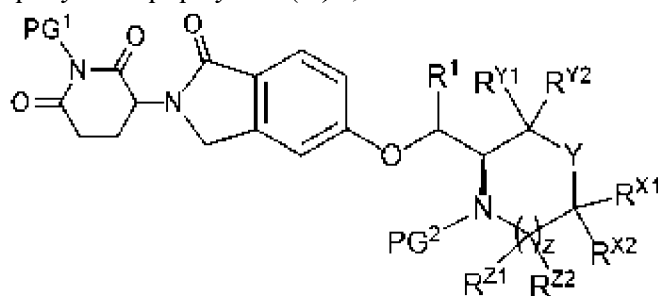
где R^1 , R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Z1} , R^{Z2} , Y и z определены в соответствии с формулой (X)

выше, и оба из PG¹ и PG² представляют собой защитную группу для азота, определенную в данном документе.

В одном варианте осуществления PG¹ представляет собой неустойчивую в основании защитную группу, и PG² представляет собой неустойчивую в кислоте защитную группу.

В одном варианте осуществления PG¹ представляет собой защитную группу SEM (триметилсилилэтоксиметил), и PG² представляет собой защитную группу BOC (трет-бутилоксикарбонил).

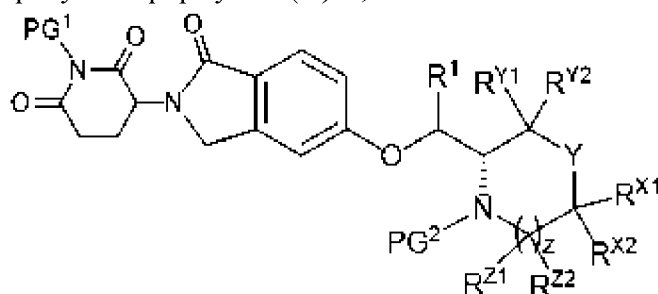
В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (Y) характеризуется формулой (Y)-i,



(Y)-i,

где R¹, R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Z1}, R^{Z2}, Y, z, PG¹ и PG² определены в соответствии с формулой (Y) выше.

В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (Y) характеризуется формулой (Y)-ii,



(Y)-ii,

где R¹, R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Z1}, R^{Z2}, Y, z, PG¹ и PG² определены в соответствии с формулой (Y) выше.

В дополнительном варианте осуществления формулы (X) (или формулы (X)-i или формулы (X)-ii) предусматривается соединение, выбранное из:

трет-бутил-(2R)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата и

трет-бутил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ получения соединения формулы (I') или формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий стадию:

1) проведения реакции сочетания арилбромида формулы (INT-1) или формулы (INT-3) со спиртом формулы (INT-1A) или (INT-1B) в условиях реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания с получением соединения формулы (INT-2) или формулы (4)-I, определенных в данном документе.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ получения соединения формулы (I') или формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий стадии:

1) проведения реакции сочетания арилбромида формулы (INT-3) со спиртом формулы (INT-1B) в условиях реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания с получением соединения формулы (4)-I, определенной в данном документе;

2) удаления защитной группы с соединения формулы (4)-I с получением соединения формулы (4)-II, определенной в данном документе;

3) осуществления реакции соединения формулы (4)-II в условиях восстановительного аминирования с получением соединения формулы (4)-III, определенной в данном документе;

4) хлорирования соединения формулы (4)-III с помощью реагента для нуклеофильного хлорирования, такого как SOCl_2 , с получением соединения формулы (4)-IV, определенной в данном документе;

5) осуществления реакции соединения формулы (4)-IV с соединением формулы (INT-1C) с получением соединения формулы (I') или формулы (I) (или формулы (I)-8, изображенной на Общей схеме 4), определенных в данном документе; и

6) необязательно проведение очистки соединения формулы (I') или формулы (I) (или формулы (I)-8, изображенной на Общей схеме 4), определенных в данном документе.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ получения соединения формулы (I') или формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий стадии:

1) проведения реакции сочетания арилбромида формулы (INT-1) со спиртом формулы (INT-1A) в условиях реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания с получением соединения формулы (INT-2), определенной в данном документе;

2) удаления защитной группы с соединения формулы (INT-2) с получением соединения формулы (I)-1 (или формулы (I') или формулы (I)), определенной в данном документе;

3-i) необязательно осуществления реакции соединения формулы (I)-1 в условиях восстановительного аминирования с получением соединения формулы (I)-2 (или формулы (I') или формулы (I)), определенной в данном документе; или

3-ii) необязательно осуществления реакции соединения формулы (I)-1 в условиях алкилирования с получением соединения формулы (I)-2 (или формулы (I') или формулы (I)), определенной в данном документе; или

3-iii) необязательно осуществления реакции соединения формулы (I)-1 в условиях реакции сочетания с амидами с получением соединения формулы (I)-7 (или формулы (I') или формулы (I)), определенной в данном документе;

4) необязательно удаления защитной группы с соединения формулы (I)-2 с получением соединения формулы (I)-3 (или формулы (I') или формулы (I)), определенной в данном документе; и

5) необязательно осуществления реакции соединения формулы (I)-3 в условиях восстановительного аминирования с получением соединения формулы (I)-4 (или формулы (I') или формулы (I)), определенной в данном документе.

Условия реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания для любой из вышеуказанных стадий способа или далее в данном документе включают применение катализатора на основе Ir(III), такого как $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2\{\text{dtbbpy}\}]\text{PF}_6$, комплекса на основе Ni(II), такого как $[\text{NiCl}_2\cdot\text{dtbbpy}]$, основания, такого как *TMF*, подходящего растворителя, такого как *ацетонитрил*, источника света, такого как *синий LED 34 Вт*, проведение реакции при комнатной температуре (к. т.) в течение подходящего количества времени, например, 12 часов.

Условия восстановительного аминирования для любой из вышеуказанных стадий способа или далее в данном документе включают применение соответствующего альдегида, подходящего реагента на основе гидрида, такого как $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, подходящего растворителя, такого как *DMF*, проведение реакции при комнатной температуре (к. т.).

Условия реакции алкилирования для любой из вышеуказанных стадий способа или далее в данном документе включают применение соответствующего сульфонатного сложного эфира, такого как соответствующий мезилат, подходящего основания, такого как *DIPEA*, подходящего растворителя, такого как *DMF*, проведение реакции при подходящей температуре, такой как 100°C , в условиях микроволновой обработки.

Условия реакции сочетания амидов для любой из вышеуказанных стадий способа или далее в данном документе включают применение соответствующей карбоновой кислоты, активирующего средства, такого как *HATU*, подходящего основания, такого как *DIPEA* или *NMM*, подходящего растворителя, такого как *DMF*, проведение реакции при подходящей температуре, такой как к. т., в течение подходящего количества времени, например, 12 часов.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается способ получения соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любой из Общих схем 1-4.

Соединения формулу (INT-1), (I)-I и (X), определенных в данном документе, являются пригодными в получении соединений по настоящему изобретению, например, соединений формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-

b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (INT-1), или (I)-I, или (X), или к его солям. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (INT-1), или (I)-I, или (X), или его солей в изготовлении соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii). Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любом его этапе, применяют в качестве исходного материала и проводят оставшиеся стадии, или в котором исходные материалы образуются *in situ* в условиях реакции, или в котором компоненты реакции применяют в форме их солей или оптически чистого материала.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Применяемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для перорального или парентерального введения форме.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, пригодному в получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие абсорбцию, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие средства, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазочные средства, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

В одном из аспектов настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая средство, которое является эффективным в уменьшении уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF). Такие композиции включают без ограничения низкомолекулярные соединения (например, низкомолекулярные соединения, которые могут нацеливаться на белок WIZ для разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединение, описанное

в данном документе), siRNA, shRNA, ASO, miRNA, AMO.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, такие как те, которые описаны в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Предпочтительно, фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, пилюлях, гранулах, порошках или суппозиториях) или в жидкой форме (в том числе без ограничения в растворах, суспензиях или эмульсиях). Фармацевтические композиции могут подвергаться традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- а) разбавителей, например с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- б) смазывающими средствами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем;
- с) связующими средствами, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном;
- д) разрыхлителей, например, с видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и
- е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

В одном варианте осуществления фармацевтические составы представляют собой капсулы, содержащие только активный ингредиент.

Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Подходящие составы для перорального введения включают эффективное количество соединения данного изобретения в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или

мягких капсул или сиропов или эликсиров, растворов или твердой дисперсии. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически эстетичными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, и за счет чего обеспечивается устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, для обеспечения замедленного действия можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению через кожу получающего их пациента. Например, трансдермальные устройства представлены в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение,

необязательно вместе с носителями, необязательно барьерный элемент, контролирующей скорость, для доставки соединения через кожу получающего его пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для прикрепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например, в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для кожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т. п. Таким образом, они являются особенно подходящими для применения в составах для местного применения, в том числе косметических, хорошо известных из уровня техники. Таковые могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

Используемое в данном документе местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. В целях удобства их можно доставлять в форме сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы из смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, диспенсера с помпой, пульверизатора, распылителя или небулайзера с использованием подходящего газа-вытеснителя или без него.

Соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, модулирующие свойства в отношении WIZ или свойства разложения в отношении WIZ или свойства индуцирования в отношении HbF например, показанные с помощью тестов *in vitro*, представленных в примерах, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Дополнительные свойства раскрытых соединений включают хорошую активность в описанных в данном документе биологических анализах, благоприятный профиль безопасности и благоприятные фармакокинетические свойства.

Заболевания и нарушения

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено терапевтическое средство, которое является эффективным в уменьшении уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF). В дополнительном варианте осуществления средство представляет собой малую молекулу (например, низкомолекулярные соединения, которые могут нацеливаться на белок WIZ для разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединение, описанное в данном документе), siRNA, shRNA, ASO, miRNA, AMO. В одном варианте осуществления

способ снижения уровней экспрессии белка WIZ и/или индукции экспрессии фетального гемоглобина (HbF) предназначен для лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, включая серповидноклеточное заболевание (SCD) и бета-талассемию.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, описанных в данном документе ниже. В одном варианте осуществления на заболевание или нарушение влияет снижение уровней экспрессии белка WIZ и/или индукция уровней экспрессии белка фетального гемоглобина. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой гемоглобинопатию, например, бета-гемоглобинопатию, включая серповидноклеточное заболевание (SCD) и бета-талассемию.

Способы применения

В одном из аспектов настоящего изобретения предусмотрен способ снижения уровней экспрессии белка WIZ и/или индукции экспрессии фетального гемоглобина (HbF), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, например, малой молекулы (например, низкомолекулярного соединения, которое может нацеливаться на белок WIZ для разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединения, описанного в данном документе), siRNA, shRNA, ASO, miRNA, AMO. В одном варианте осуществления способ снижения уровней экспрессии белка WIZ и/или индукции экспрессии фетального гемоглобина (HbF) предназначен для лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, включая серповидноклеточное заболевание (SCD) и бета-талассемию.

Все вышеупомянутые варианты осуществления и варианты осуществления, относящиеся к способам снижения уровня экспрессии белка WIZ и/или индукции экспрессии фетального гемоглобина (HbF) в равной степени применимы к следующему.

Терапевтическое средство, например, малая молекула (например, низкомолекулярные соединения, которые могут нацеливаться на белок WIZ для разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединение, описанное в данном документе), siRNA, shRNA, ASO, miRNA, AMO, для применения в способах снижения уровня экспрессии белка WIZ и/или индукции экспрессии фетального гемоглобина (HbF).

Терапевтическое средство, например, малая молекула (например, низкомолекулярные соединения, которые могут нацеливаться на белок WIZ для разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединение, описанное в данном документе), siRNA, shRNA, ASO, miRNA, AMO, для применения в лечении вышеупомянутых заболеваний или нарушений в соответствии с настоящим изобретением.

Применение средства, например, малой молекулы (например, соединения, описанного в данном документе), siRNA, shRNA, ASO, miRNA, AMO, в лечении вышеупомянутых заболеваний или нарушений в соответствии с настоящим изобретением и

фармацевтическая композиция, содержащая средство, например, малая молекула

(например, низкомолекулярные соединения, которые могут нацеливаться на белок WIZ для разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединение, описанное в данном документе), siRNA, shRNA, ASO, miRNA, AMO, для применения в лечении вышеупомянутых заболеваний или нарушений в соответствии с настоящим изобретением.

Принимая во внимание их активность в качестве модуляторов или средств, вызывающих разложение WIZ, соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли применимы для лечения состояний, которые можно лечить путем модуляции уровней экспрессии белка WIZ, снижения уровней экспрессии белка WIZ или индукции фетального гемоглобина (HbF), например, при заболевании крови, например, врожденное нарушение крови, например, серповидноклеточное заболевание или бета-талассемия. В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ ингибирования экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a),

(I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ ингибирования, уменьшения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, где способ предусматривает введение субъекту соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ увеличения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-

b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В одном варианте осуществления большая или промежуточная бета-талассемия является результатом гомозиготных нулевых или составных гетерозиготных мутаций, приводящих к дефициту бета-глобина и фенотипическим осложнениям бета-талассемии, независимо от того, зависят ли они от переливания крови или нет.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе,

стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе ингибирования экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе разрушения белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе ингибирования, уменьшения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, где способ предусматривает введение субъекту соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f),

(I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе индуцирования или стимулирования фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе увеличения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые

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

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления большая или промежуточная бета-талассемия является результатом гомозиготных нулевых или составных гетерозиготных мутаций,

приводящих к дефициту бета-глобина и фенотипическим осложнениям бета-талассемии, независимо от того, зависят ли они от переливания крови или нет.

Доза

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* - либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне значений концентрации от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. В зависимости от пути введения, терапевтически эффективное количество *in vivo* может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до 500 мг/кг или от приблизительно 1 до 100 мг/кг.

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить посредством способов *in vitro*, описанных в Примерах.

Комбинированная терапия

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую комбинацию, содержащую соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, и один или несколько дополнительных терапевтических средств для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой миелосупрессивное средство, такое как гидроксимочевина.

Комбинированная терапия включает введение рассматриваемых соединений в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (такими как без ограничения второе и другое противоопухолевое средство или терапевтическое средство, которое нацелено на Hbf или другую онкологическую мишень) и видами немедикаментозной терапии (такими как без ограничения хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Например, соединения по настоящему изобретению могут быть

использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений по настоящему изобретению.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно с помощью того же или отличающегося пути введения или совместно в составе одной и той же фармацевтической композиции, что и другие средства. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинацию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает продукт, содержащий соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного WIZ. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), и другое терапевтическое средство(средства) вместе в одной и той же фармацевтической композиции, или соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), и другое терапевтическое средство(средства) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-

xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii), и другое терапевтическое средство(средства). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формул (I'), (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (I-i-d), (I-i-e), (I-i-f), (I-ii), (I-ii-a), (I-ii-b), (I-ii-c), (I-ii-d), (I-ii-e), (I-ii-f), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ia-i), (Ia-ii), (Ia-iii), (Ia-iv), (Ia-v), (Ia-vi), (Ia-vii), (Ia-viii), (Ia-ix), (Ia-x), (Ia-xi), (Ia-xii), (Ia-xiii), (Ia-xiv), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih-i) и (Ih-ii). В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. В целях содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Получение соединений

Следует понимать, что в следующем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы, только если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения.

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что в способах, описанных ниже, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают гидроксильную, фенольную, аминокислотную и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксильной или фенольной включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил и т. п. Подходящие защитные группы для аминокислотной и гуанидиновой включают *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т. п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые

или арилалкиловые сложные эфиры.

Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники и описанными в данном документе. Использование защитных групп подробно описано в J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; и в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Защитной группой также может быть полимерная смола, такая как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола.

Следующие схемы реакций иллюстрируют способы получения соединений по настоящему изобретению. Понятно, что специалист в данной области техники сможет получить эти соединения аналогичными способами или способами, известными специалисту в данной области техники. Как правило, исходные компоненты и реагенты могут быть получены из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA, Strem, других коммерческих поставщиков, или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники, или получены, как описано в настоящем изобретении.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в состоянии поставки от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker Avance, либо на спектрометре Varian Oxford 400 МГц, если не указано иное. Спектры приведены в ppm (δ), а константы взаимодействия, J , приведены в герцах. В качестве внутреннего стандарта применяли тетраметилсилан (TMS). Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (δ 7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v12 от CambridgeSoft.

Масс-спектры (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией) регистрировали с использованием Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометр Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы представляют собой соотношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если регистрацию не осуществляли иным образом. Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов. Анализ проводят на системе Waters Acquity UPLC (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм; расход: 1 мл/мин.; 55°C (температура колонки); растворитель А: 0,05% муравьиная

кислота в воде, растворитель В: 0,04% муравьиная кислота в MeOH; градиент 95% растворителя А от 0 до 0,10 мин.; от 95% растворителя А до 20% растворителя А от 0,10 до 0,50 мин.; от 20% растворителя А до 5% растворителя А от 0,50 до 0,60 мин.; выдерживание при 5% растворителя А от 0,6 мин. до 0,8 мин.; от 5% растворителя А до 95% растворителя А от 0,80 до 0,90 мин.; и выдерживание при 95% растворителя А от 0,90 до 1,15 мин.

Сокращения

ACN ацетонитрил
 AcOH уксусная кислота
 AIBN азобисизобутиронитрил
 водн. водный
 B₂pin₂ бис(пинаколато)дибор
 Boc₂O ди-трет-бутилдикарбонат
 Bn бензил
 BnBr бензилбромид
 br широкий
 d дублет
 dd дублет дублетов
 ddd дублет дублета дублетов
 ddq дублет дублета квартетов
 ddt дублет дублета триплетов
 dq дублет квартетов
 dt дублет триплетов
 dtbbpy 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил
 dtd дублет триплета дублетов
 Cs₂CO₃ карбонат цезия
 DCE 1,2-дихлорэтан
 DCM дихлорметан
 DHP дигидропиран
 DIBAL-H диизобутилалюминия гидрид
 DIPEA (DIEA) диизопропилэтиламин
 DIPEA *N, N*-диизопропилэтиламин
 DMA *N, N*-диметилацетамид
 DMAP 4-диметиламинопиридин
 DME 1,2-диметоксиэтан
 DMF *N, N*-диметилформамид
 DMP периодинан Десса-Мартина или 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
 DMSO диметилсульфоксид
 EC₅₀ полумаксимальная эффективная концентрация
 ELSD испарительный детектор по светорассеянию

EtOH этанол

Et₂O диэтиловый эфир

Et₃N триэтиламин

EtOAc этилацетат

HATU 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат

HCl хлороводород

hept гептет

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

ч. час

HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения

г грамм

г/мин. грамм в минуту

IC₅₀ полумаксимальная ингибирующая концентрация

iPrOH (iPrOH) изопропиловый спирт

Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-*N*1,*N*1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-*N*]фенил-С]иридия(III) гексафторфосфат

K₂CO₃ карбонат калия

KI йодид калия

KOAc ацетат калия

K₃PO₄ фосфат трикалия

LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

LDA диизопропиламид лития

m мультиплет

MeCN ацетонитрил

MeOH метанол

мг миллиграмм

МГц мегагерц

мин. минуты

мл миллилитр

ммоль миллимоль

М молярный

MS масс-спектрометрия

NaH гидрид натрия

NaHCO₃ бикарбонат натрия

NaBH(OAc)₃ триацетоксиборгидрид натрия

Na₂SO₄ сульфат натрия

NBS *N*-бромсукцинимид

NMM *N*-метилморфолин

NMP *N*-метил-2-пирролидон
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 on в течение ночи
 Pd/C палладий на угле
 PdCl₂(dppf)•DCM комплекс [1,1'-
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
 Pd(PPh₃)₄ тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
 PMB пара-метоксибензил
 q кваттет
 qd кваттет дублетов
 quint квинтет
 quintd квинтет дублетов
 rbf круглодонная колба
 RockPhos G3 Pd [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2',4',6'-
триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) метансульфонат
 кт или к. т. комнатная температура
 Rt время удерживания
 s синглет
 SEM 2-(триметилсилил)этоксиметил
 SnBu₃ трибутилолово
 t триплет
 td триплет дублетов
 tdd триплет дублета дублетов
 TBAI тетрабутиламмония йодид
 TEA (NEt₃) триэтиламин
 TFA трифторуксусная кислота
 TfOH трифлатная кислота
 THF тетрагидрофуран
 THP тетрагидропиран
 TMP 2,2,6,6-тетраметилпиперидин
 Ts тозил
 tt триплет триплетов
 ttd триплет триплета дублетов
 TLC тонкослойная хроматография
 UPLC сверхэффективная жидкостная хроматография
 XPhos Pd G2 хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-
бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
 μW или uW микроволновое излучение
**Общий способ I. Иллюстративная процедура окислительно-
 восстановительного катализа под действием света с лактоном**

Во флакон объемом 40 мл загружали 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (**5-I**) (1 экв.), спиртовой стандартный компонент (1 экв.), $\text{NiCl}_2(\text{глим})$ (0,05 экв.), dtbbpy (0,05 экв.) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (0,01 экв.). Затем добавляли ACN (0,186 M) с последующим добавлением 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1 экв.). Реакционную колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Полученную смесь помещали в фотореактор с голубым светодиодным индикатором MacMillan на 18 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой или хроматографии на силикагеле.

Общий способ II. Иллюстративная процедура для удаления защитной Вос- группы

Амино-эфирный лактон, прим. (**4-I**), (1 экв.) суспендировали в диоксане (0,2 M). 4 M HCl в диоксане (6 экв.) затем добавляли и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением свободного амино-эфирного лактона, прим. (**4-II**). Полученный продукт переносили на следующую стадию без очистки.

Общий способ III. Иллюстративная процедура для восстановительного аминирования

Свободный амино-эфирный лактон, прим. (**4-II**), (1 экв.) суспендировали в DMF (0,2 M). Добавляли альдегид (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при к. т., затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали три раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле.

Общий способ IV. Иллюстративная процедура для открытия лактона SOCl_2

В раствор лактона (1 экв.) в дихлорэтано (0,2 M) и EtOH (0,2 M), перемешиваемый при 70°C, добавляли тионилхлорид (12 экв.) по каплям, и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc три раза и объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле.

Общий способ V. Иллюстративная процедура для закрытия кольца лактама

3-Аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (2 экв.) растворяли в DMF (0,2 M) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл. DIPEA (5 экв.) затем добавляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. α -Хлор-сложный эфир (1 экв.) растворяли в DMF (0,2 M) и добавляли, и перемешивание продолжали при 85°C в течение 18 ч. и затем при 150°C в течение 2 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

Общий способ VI. Иллюстративная процедура для окислительно-восстановительного катализа под действием света с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дионом

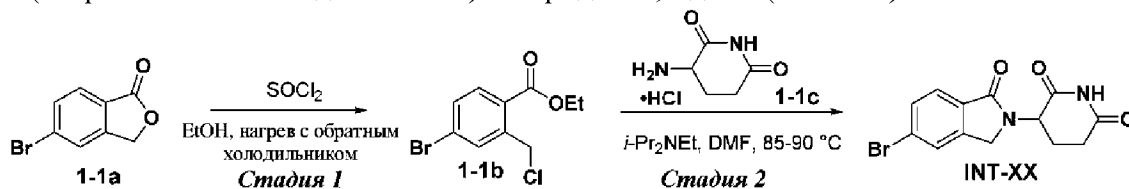
Во флакон с красной крышкой объемом 8 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион INT-XXX (1 экв.), спиртовой стандартный компонент (1,2 экв.), dtbbpy (0,05 экв.), NiCl₂(глим) (0,05 экв.) и Ir[(dF(CF₃))ppy]₂dtbbpy]PF₆ (0,01 экв.). Затем добавляли ACN (0,3 M) с последующим добавлением 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1,05 экв.). Реакционную колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Реакционную смесь помещали в пластину фотореактора под синим светодиодным светом на 18 часов, затем фильтровали и концентрировали.

Общий способ VII. Иллюстративная процедура для полного удаления защитной группы

В раствор SEM-защищенного глутаримида, Вос-защищенного амина и производного изоиндолина (прим. INT-2) (1 экв.) в ACN (0,11 M) добавляли метансульфоновую кислоту (11,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. и затем охлаждали до 0°C. Триэтиламин (13,04 экв.) затем добавляли с последующим добавлением N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (1,5 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 4 ч., концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой.

Способ получения INT-XXX.

3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (INT-XX)



Стадия 1. Этил-4-бром-2-(хлорметил)бензоат (1-1b)

Перемешиваемую суспензию 5-бромфталида **1-1a** (1200 г, 5,633 моль) в EtOH (12 л) нагревали до 68-72°C. Затем по каплям добавляли SOCl₂ (2,40 л, 33,0 моль) в течение периода, составляющего 7 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 4 л и затем добавляли воду (5 л) и МТВЕ (5 л). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (1×5 л). Объединенные органические слои промывали с помощью 5% водн. NaHCO₃ (5 л), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением соединения **1-1b** (1450 г, 5,25 моль, выход 93%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS [M+Na]⁺=298,9. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,85 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,72 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J*=8,3, 2,0 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,40 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (INT-XX)

К перемешиваемой суспензии 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида **1-1c**

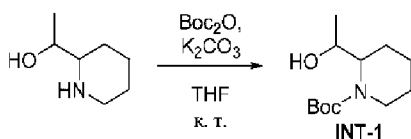
(596,3 г, 3,623 моль) и *i*-Pr₂NEt (2,50 л, 14,3 моль) в DMF (5,0 л) добавляли **1-1b** (1000 г, 3,623 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85-90°C в течение 24 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, добавляли воду (20 л) и полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Образованный осадок фильтровали и промывали с помощью воды (5 л) и MeOH (2 л). Неочищенное твердое вещество суспендировали в MeOH (5 л) в течение 1 ч., фильтровали и промывали с помощью MeOH (2 л). Полученное твердое вещество поглощали с помощью EtOAc (10 л) и перемешивали в течение 1 ч. Затем полученную суспензию фильтровали, промывали с помощью EtOAc (5 л) и высушивали при пониженном давлении при 45-50°C с получением соединения **INT-XX** (740 г, 2,29 моль, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+1]⁺=323,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,11 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 4,34 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,01 (dtd, *J*=12,7, 5,3, 2,3 Гц, 1H).

3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион (INT-XXX)



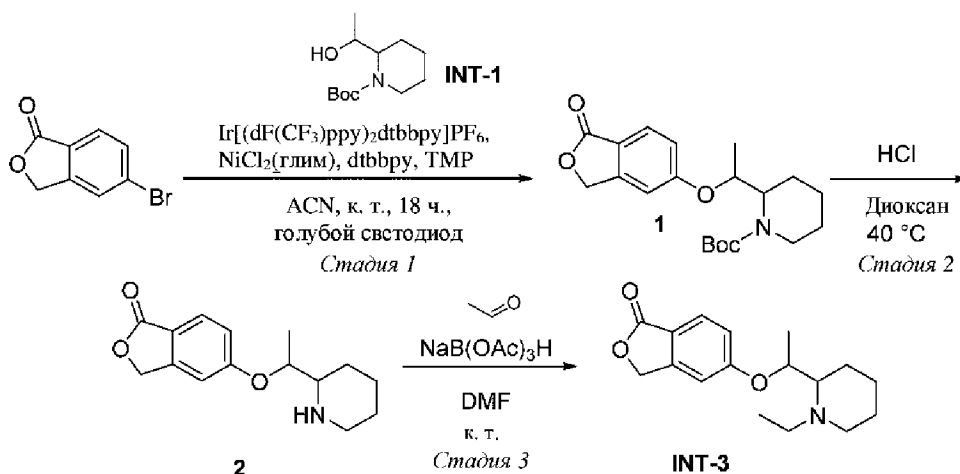
К перемешиваемому раствору **INT-XX** (10,0 г, 30,9 ммоль) и DBU (6,9 мл, 46 ммоль) в DMF (95 мл) добавляли SEMCl (6,6 мл, 37 ммоль) при 0°C, обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали ее в течение 5 ч. Добавляли дополнительную порцию DBU (3,5 мл, 23 ммоль) и SEMCl (3,3 мл, 19 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве EtOAc (~50 мл) и добавляли смесь Et₂O:гептан (об./об.=1:2, 400 мл). Полученный мутный раствор оставляли отстаиваться при -5°C в течение ночи. Образованный осадок фильтровали, промывали гептаном (x3) и высушивали под вакуумом с получением **INT-XXX** (11,53 г, 25,4 ммоль, выход 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺=453,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,75 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, *J*=13,2, 4,7 Гц, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Пример 1. Диастереомерная смесь трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (INT-1)



Во флакон объемом 20 мл загружали 1-(пиперидин-2-ил)этанол (0,5 г, 3,87 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (0,98 мл, 4,26 ммоль), K_2CO_3 (0,59 г, 4,26 ммоль) и THF (20 мл) и полученную смесь перемешивали энергично при к. т. в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc три раза. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Остаток Celite® очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане с применением обнаружения с помощью ELSD) с получением диастереомерной смеси трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата **INT-1** (680 мг, 2,97 ммоль, выход 77%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,17-3,90 (m, 3H), 2,99-2,68 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,85-1,54 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,23 (dd, $J=9,3, 6,1$ Гц, 3H).

Пример 2. Диастереомеры 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-3)



Стадия 1. Диастереомерная смесь трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (**1**)

5-((*R*)-1-((*S*)-1-Этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-он, 5-((*S*)-1-((*S*)-1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-он,

5-((*S*)-1-((*R*)-1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-он, 5-((*R*)-1-((*R*)-1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-он.

Продукт получали в соответствии с общим способом I на основе 5-бромизобензофуран-1(3H)-она и диастереомерной смеси трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата **INT-1** (0,67 г, 2,93 ммоль). Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и неочищенный материал растворяли в минимальном количестве метанола и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с ELSD/ультрафиолетовой хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 5-50% от 95:5 ACN:H₂O до 95:5 H₂O:ACN, в обоих

случаях с 5 мМ NH₄OAc в качестве модификатора) с получением диастереомерной смеси трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата **1** (533 мг, 1,46 ммоль, выход 50,3%) в виде оранжевого твердого вещества. В качестве альтернативы неочищенный материал может быть очищен посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением необходимого продукта. LCMS [M+H]⁺: 306,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,69 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,79 (dd, *J*=6,9, 2,0 Гц, 1H), 5,12 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,64 (ddd, *J*=14,1, 8,3, 6,2 Гц, 1H), 4,32-4,14 (m, 1H), 2,69-2,48 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 4H), 1,34 (s, 10H), 1,19 (d, *J*=6,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Диастереомерная смесь 5-(1-(пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (2)

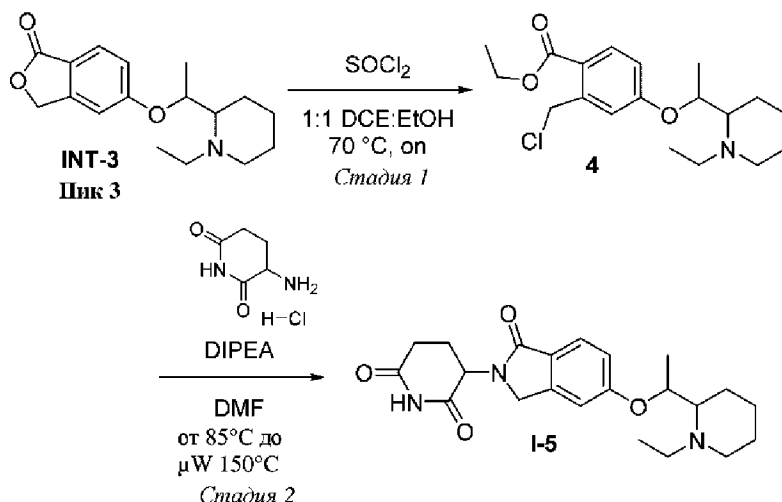
Продукт получали в соответствии с общим способом II на основе диастереомерной смеси трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата **1** (0,53 г, 1,46 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением диастереомерной смеси 5-(1-(пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **2** в виде неочищенного оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 262,1.

Стадия 3. Диастереомеры 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-3)

Продукт получали в соответствии с общим способом III на основе диастереомерной смеси 5-(1-(пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **2** (0,39 г, 1,48 ммоль) и ацетальдегида (0,25 мл, 4,42 ммоль). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали три раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-20% метанола в дихлорметане) с получением диастереомерной смеси 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-3** (372 мг, 1,29 ммоль, выход 87%) в виде коричневого масла. LCMS [M+H]⁺: 290,2. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 (dd, *J*=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,93-4,62 (m, 1H), 3,06-2,81 (m, 2H), 2,60-2,43 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,77 (dd, *J*=27,1, 14,7 Гц, 2H), 1,66-1,48 (m, 3H), 1,35 (dd, *J*=11,4, 6,3 Гц, 4H), 1,11-0,97 (m, 3H). Диастереомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IC; использующийся с CO₂ сорастворитель - 30% IPA с 10 мМ NH₃; при 80 г/мин. при 125 бар при 25 °C] с получением смеси двух диастереомеров и двух чистых отдельных диастереомеров. **Пик 3.** Диастереомер 3 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (101 мг, 0,349 ммоль, 23,7%) в виде оранжевого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 14 мин. **Пик 4.** Диастереомер 4 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (105 мг, 0,363 ммоль, 24,6%) в виде оранжевого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 19 мин. Смесь изомеров дополнительно

разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IG; использующийся с CO₂ соразтворитель - 25% смесь MeOH:IPA в соотношении 1:1 с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 125 бар при 25°C] с получением других двух диастереомеров. **Пик 1.** Диастереомер 1 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (30,4 мг, 0,105 ммоль, 7,1%) в виде оранжевого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 4,9 мин. **Пик 2.** Диастереомер 2 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (35 мг, 0,121 ммоль, 8,2%) в виде оранжевого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 4,7 мин.

Пример 3. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-5)



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата (4)

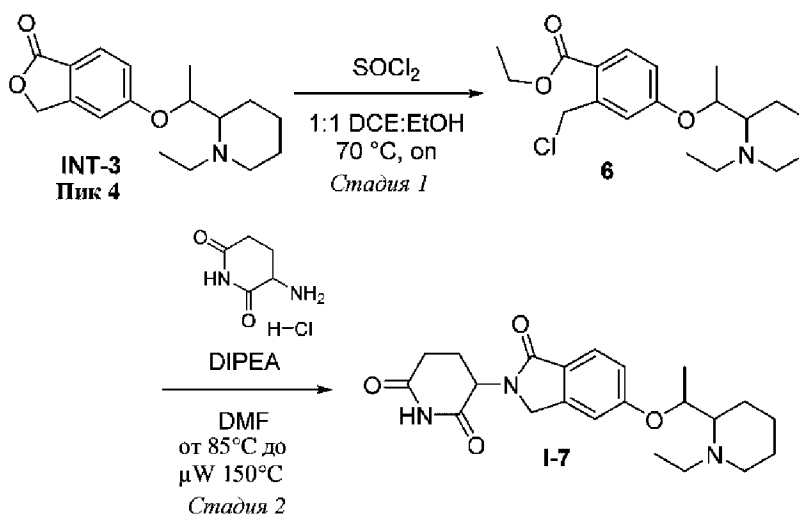
Продукт (4) получали в соответствии с общим способом IV на основе отдельного диастереомера 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-3**, **пик 3** (0,1 г, 0,346 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **4** (102 мг, 0,288 ммоль, выход 83%) в виде оранжевого масла. LCMS [M+H]⁺: 354,6. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,98 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,85 (dd, *J*=8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,65 (qd, *J*=6,4, 2,8 Гц, 1H), 4,35 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,45 (dt, *J*=10,2, 2,9 Гц, 1H), 2,23 (ddd, *J*=12,0, 10,8, 3,2 Гц, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 3H), 1,39 (t, *J*=7,1 Гц, 3H), 1,36-1,21 (m, 4H), 1,02 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-5)

Соединение **I-5** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **4** (102 мг, 0,288 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в EtOAc) с получением отдельного диастереомера 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-5** (28,4 мг, 0,069 ммоль, выход 23,92%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,39 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,70 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,55-1,22 (m, 8H), 0,94 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 4. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-7)



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата (6)

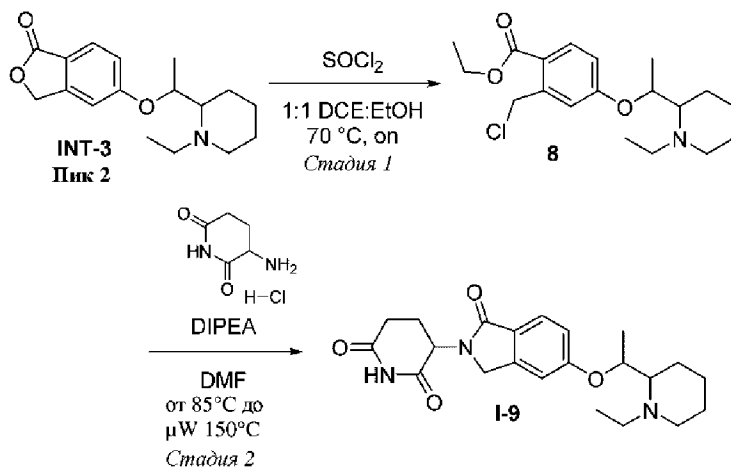
Промежуточное соединение **6** получали в соответствии с общим способом IV на основе отдельного диастереомера 5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-3, пик 4** (0,1 г, 0,346 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на силикагеле (элюирование с помощью 5-60% ACN в воде с 0,1% TFA в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали до минимальной водной фазы. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном три раза. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **6** (104 мг, 0,294 ммоль, выход 85%) в виде оранжевого масла. LCMS $[M+H]^+$: 354,3.

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-7)

Соединение **I-7** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **6** (104 мг, 0,294 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% триэтиламина в EtOAc) с получением отдельного диастереомера 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-7** (40,5 мг, 0,096 ммоль, выход 32,8%) в виде

серого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,3. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 5,04 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,75 (dd, $J=6,3$, 3,1 Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 2,96-2,82 (m, 3H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,24 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,58-1,19 (m, 8H), 0,95 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 5. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-9)



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата (8)

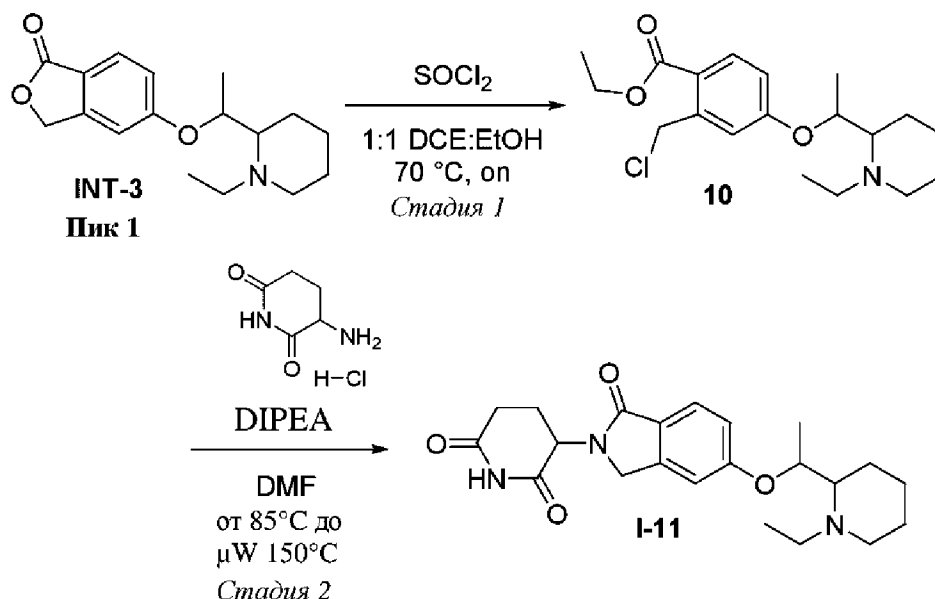
Промежуточное соединение **8** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-(пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-3**, пик 2 (43,1 мг, 0,149 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на силикагеле (5-50% ACN в воде с 0,1% TFA в качестве модификатора). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали до минимальной водной фазы. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном три раза. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **8** (52 мг, 0,147 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 354,3.

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-9)

Соединение **I-9** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **8** (0,052 г, 0,147 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством силикагеля (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в EtOAc) с получением отдельного диастереомера 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-9** (16,6 мг, 37 мкмоль, выход 25,5%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,98 (p, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,79-1,65

(m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,44-1,27 (m, 2H), 1,22 (dd, $J=6,2, 1,3$ Гц, 3H), 1,19-1,11 (m, 1H), 0,96 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 6. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-11)



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата (10)

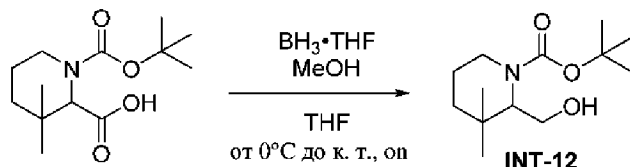
Промежуточное соединение **10** получали в соответствии с общим способом IV на основе отдельного диастереомера 5-(1-(пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-3**, **пик 1** (38 мг, 0,131 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **10** (43 мг, 0,122 ммоль, выход 93%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 354,1. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,99 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=8,7, 2,6$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,37 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,94 (dtd, $J=11,7, 3,8, 1,3$ Гц, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,24 (td, $J=11,5, 3,2$ Гц, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,67-1,47 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 4H), 1,33 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,30-1,21 (m, 1H), 1,07 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-11)

Соединение **I-11** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)бензоата **10** (43 мг, 0,122 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством силикагеля (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в этилацетате) с получением 3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-11** (22,2 мг, 56 мкмоль, выход 45,7%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,98 (p, $J=6,1$

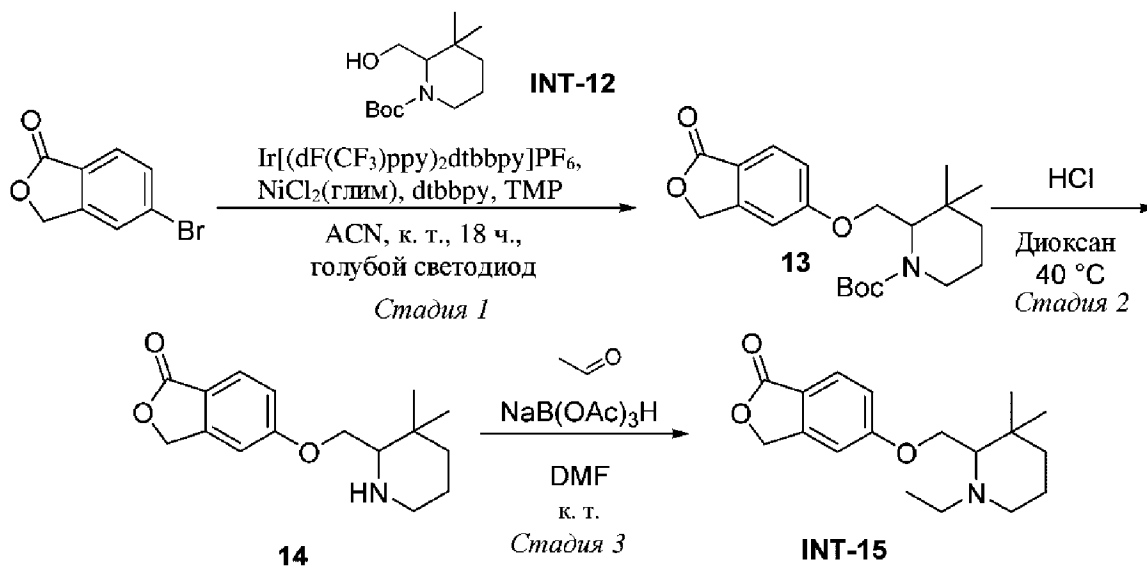
Гц, 1H), 4,39 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,41 (ddd, $J=26,6, 13,6, 5,7$ Гц, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,98 (ddd, $J=10,3, 5,2, 2,8$ Гц, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,45-1,27 (m, 2H), 1,22 (dd, $J=6,2, 1,3$ Гц, 3H), 1,19-1,11 (m, 1H), 0,96 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 7. рац-трет-Бутил-2-(гидроксиметил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (INT-12)



Рацемическую 1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-диметилпиперидин-2-карбоновую кислоту (0,3 г, 1,17 ммоль) растворяли в THF (3,9 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана тетрагидрофурана в THF (3,50 мл, 3,50 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, и затем охлаждали до 0°C, и гасили с помощью метанола (3 мл, 74,2 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и затем растворяли в метаноле (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане с применением обнаружения с помощью ELSD) с получением рац-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата **INT-12** (210 мг, 0,863 ммоль, выход 74,0%) в виде прозрачного масла. LCMS $[M+H-\text{трет-бутил}]^+$: 188,3. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,22-3,88 (m, 2H), 3,86-3,70 (m, 2H), 2,96-2,62 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 10H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Пример 8. Энантимеры 3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (INT-15)



Стадия 1. рац-трет-Бутил-3,3-диметил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-

ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (13)

Промежуточное соединение **13** получали в соответствии с общим способом I на основе энантиомерной смеси трет-бутил-2-(гидроксиметил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата **INT-12** (0,21 г, 0,863 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением рац-трет-бутил-3,3-диметил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата **13** (342 мг, 0,911 ммоль, выход 108%) в виде желтого масла. LCMS [M+H-трет-бутил]⁺: 320,2. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,72-7,64 (m, 1H), 6,94 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,28-3,68 (m, 5H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,45-1,29 (m, 11H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

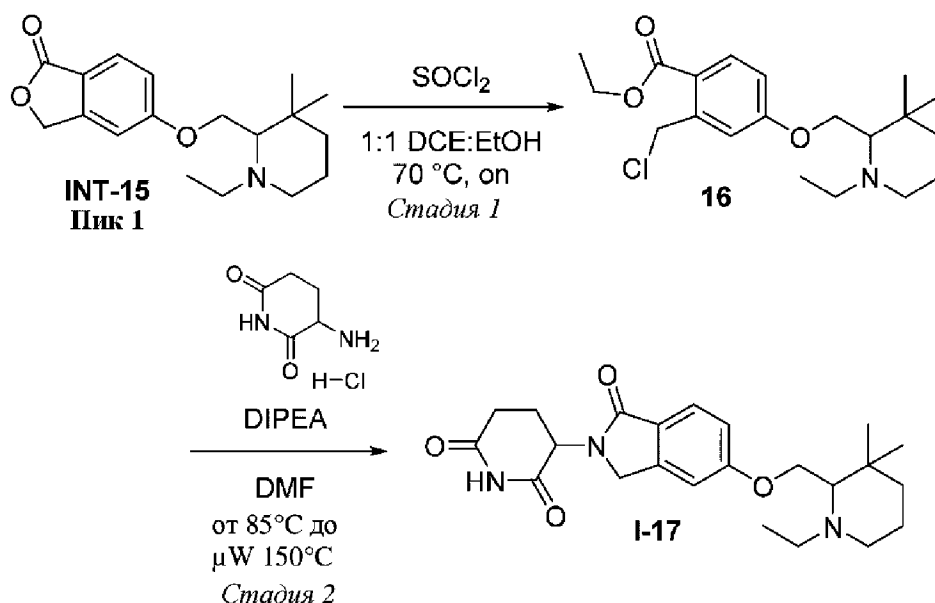
Стадия 2. рац-5-((3,3-Диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-он (14)

Промежуточное соединение **14** получали в соответствии с общим способом II на основе энантиомерной смеси трет-бутил-3,3-диметил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата **13** (342 мг, 0,911 ммоль) с получением рац-5-((3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **14** в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 276,2.

Стадия 3. Энантиомеры 5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-15)

INT-15 получали в соответствии с общим способом III на основе рац-5-((3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **14** (251 мг, 0,911 ммоль) и ацетальдегида (0,31 мл, 5,47 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением рац-5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-15** (143 мг, 0,471 ммоль, выход 51,7%) в виде оранжевого масла. LCMS [M+H]⁺: 304,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,84 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20-4,04 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,06 (t, *J*=7,0 Гц, 3H). Энантиомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IG; использующийся с CO₂ сорастворитель - 25% MeOH с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 125 бар при 25°C] с получением следующих энантиомеров. **Пик 1.** Энантиомер 1 5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (65,2 мг, 0,215 ммоль, выход 23,59%) в виде желтого масла. Хиральная SFC, Rt 3,8 мин. **Пик 2.** Энантиомер 2 5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (71 мг, 0,234 ммоль, выход 25,7%) в виде оранжевого масла. Хиральная SFC, Rt 5,9 мин.

Пример 9. Диастереомер 3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-17)



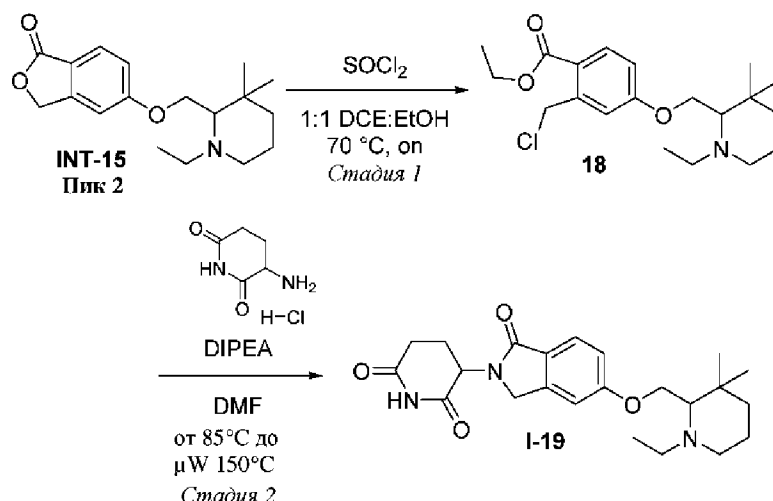
Стадия 1. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)бензоата (16)

Промежуточное соединение **16** получали в соответствии с общим способом IV на основе отдельного энантиомера 5-((3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-15**, пик 1, (65,2 мг, 0,215 ммоль) с получением отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)бензоата **16** в виде коричневого масла. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368,3.

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-17)

Соединение **I-17** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)бензоата **16** (79 мг, 0,215 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в качестве модификатора в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением отдельного диастереомера 3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-17** (37,7 мг, 0,090 ммоль, выход 42,0%) в виде светло-пурпурного твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414,5. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,26-4,07 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 2,84 (ddd, $J=17,2, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,63-2,48 (m, 4H), 2,37-2,19 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 1H), 1,18-1,11 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,91 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,86 (s, 3H).

Пример 10. Диастереомер 3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-19)



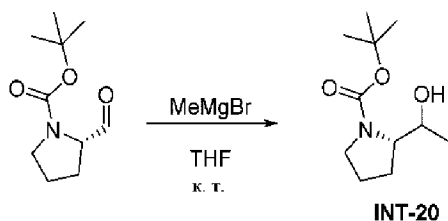
Стадия 1. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)бензоата (18)

Промежуточное соединение **18** получали в соответствии с общим способом IV на основе отдельного энантиомера 5-((3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-15**, пик 2, (71 мг, 0,234 ммоль) с получением отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)бензоата **18** в виде коричневого масла. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368,2.

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-19)

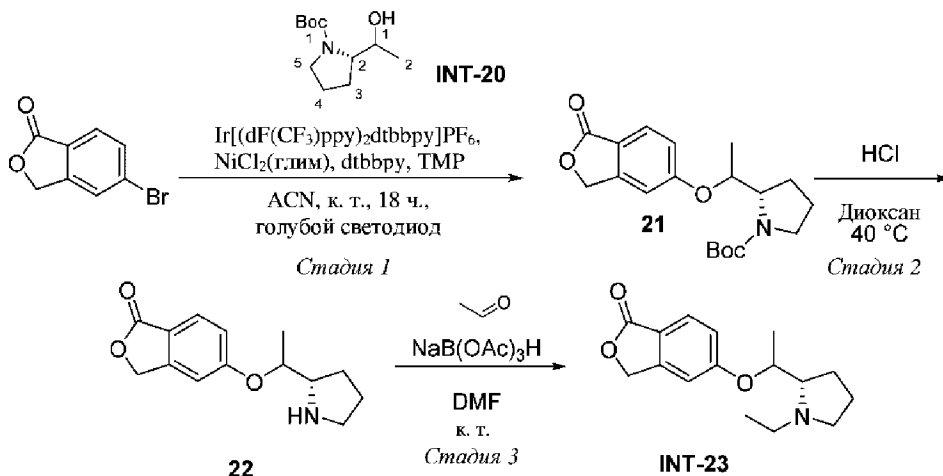
Соединение **I-19** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)бензоата **18** (86 мг, 0,234 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в качестве модификатора в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением смеси диастереомеров 3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-19** (45,6 мг, 0,109 ммоль, выход 46,7%) в виде светло-пурпурного твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414,3. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,1, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,70-2,56 (m, 4H), 2,47-2,27 (m, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,94 (s, 3H).

Пример 11. Диастереомерная смесь трет-бутил-(2S)-2-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (INT-20)



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли N-Вос-L-пролиналь (0,5 мл, 2,67 ммоль), растворяли в THF (21,3 мл), и полученную смесь охлаждали до -78°C . 3 М метилмагния бромид в диэтиловом эфире (1,78 мл, 5,34 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем охлаждали до -78°C . Добавляли дополнительное количество 3 М метилмагния бромида в диэтиловом эфире (1 мл, 3,00 ммоль), перемешивание продолжали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане с применением детектора ELSD) с получением диастереомерной смеси трет-бутил-(2S)-2-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-20** (541 мг, 2,51 ммоль, выход 84%) в виде прозрачного масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^{+}$: 160,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,01-3,90 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,91-1,59 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,14 (dd, $J=25,7, 6,2$ Гц, 3H).

Пример 12. Диастереомеры 5-((S)-1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она



Стадия 1. Диастереомерная смесь трет-бутил-(2S)-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилата (21)

Промежуточное соединение **1** получали в соответствии с общим способом I на основе диастереомерной смеси трет-бутил-(2S)-2-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-20** (0,541 г, 2,51 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением неочищенной диастереомерной смеси трет-бутил-(2S)-2-(1-((1-оксо-1,3-

дигидроизобензофуран-5-ил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилата **21** (716 мг, 2,06 ммоль, выход 82%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 348,2.

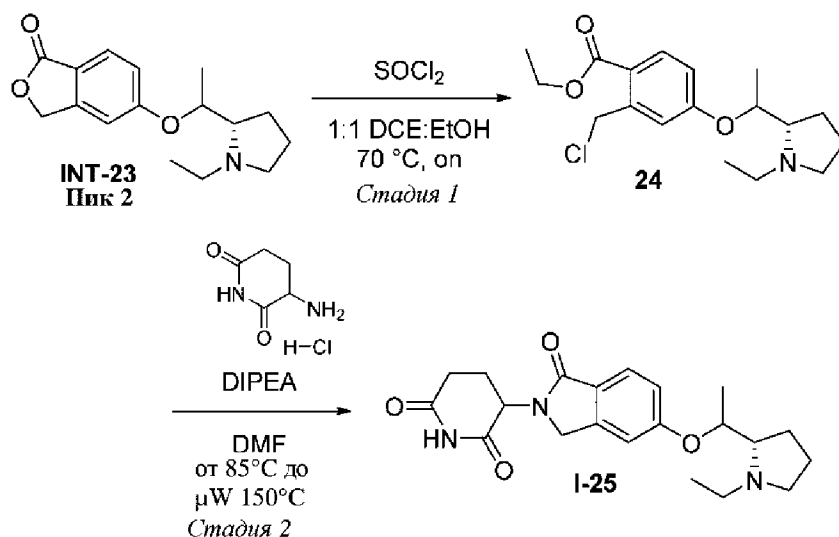
Стадия **2.** **Диастереомерная смесь** **5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она (22)**

Промежуточное соединение **22** получали в соответствии с общим способом II на основе диастереомерной смеси трет-бутил-(2S)-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилата **21** (716 мг, 2,06 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением диастереомерной смеси 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она **22** в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенный материал переносили в следующую реакцию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 248,2.

Стадия **3.** **Диастереомер** **5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она (INT-23)**

Промежуточное соединение **23** получали в соответствии с общим способом III на основе 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она **22** (510 мг, 2,06 ммоль) и ацетальдегида (0,35 мл, 6,18 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-20% метанола в дихлорметане) с получением 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она **INT-23** (330 мг, 1,198 ммоль, выход 58,2%) в виде светло-желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 276,1. Смесь диастереомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IG; использующийся с CO₂ соразтворитель - 13% MeOH с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 150 бар при 25°C] с получением следующих диастереомеров. **Пик 1.** Диастереомер 1 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она (145,1 мг, 0,527 ммоль, выход 25,6%) в виде оранжевого масла. Хиральная SFC, Rt 8,4 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,72 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,10 (dt, *J*=8,8, 4,1 Гц, 1H), 2,87 (dq, *J*=14,6, 7,5 Гц, 1H), 2,62 (td, *J*=7,7, 7,2, 3,7 Гц, 1H), 2,32 (dq, *J*=13,7, 7,1 Гц, 1H), 2,18 (q, *J*=8,5 Гц, 1H), 1,88-1,63 (m, 4H), 1,28 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), 1,03 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). **Пик 2.** Диастереомер 2 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она (116,5 мг, 0,423 ммоль, выход 20,53%) в виде оранжевого масла. Хиральная SFC, Rt 11,6 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,71 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,45 (p, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,11 (dt, *J*=9,2, 4,6 Гц, 1H), 2,92 (dq, *J*=12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,74 (dt, *J*=8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,35 (dq, *J*=11,8, 7,0 Гц, 1H), 2,20 (q, *J*=8,3 Гц, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,25 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 1,00 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 13. Диастереомер **3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксизобензофуран-1(3H)-она (INT-23)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона**



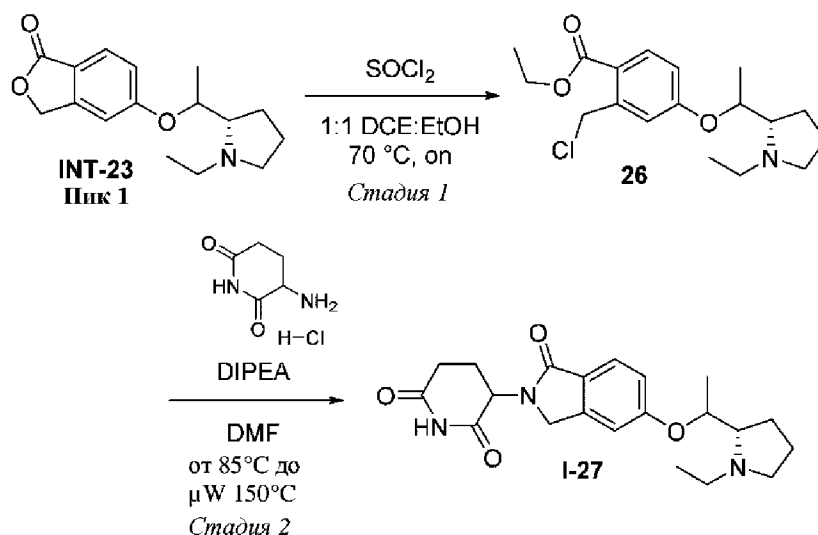
Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокс)бензоата (24)

Промежуточное соединение **24** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокс)изобензофуран-1(3H)-она **INT-23**, пик 2 (145,1 мг, 0,527 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокс)бензоата **24** (152 мг, 0,447 ммоль, выход 85%) в виде коричневого масла. LCMS $[M+H]^+$: 340,2. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,97 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,50 (p, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,35 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,97 (dq, $J=12,0$, 7,4 Гц, 1H), 2,77 (dt, $J=8,5$, 5,6 Гц, 1H), 2,39 (dq, $J=12,0$, 7,0 Гц, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,92-1,68 (m, 4H), 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,29 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокс)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-25)

Соединение **I-25** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокс)бензоата **24** (152 мг, 0,447 ммоль). Реакционную смесь очищали с помощью силикагеля (элюирование с помощью 100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в этилацетате) с получением диастереомера 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокс)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-25** (95,9 мг, 0,246 ммоль, выход 55,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 386,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,59 (p, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,38 (dd, $J=17,1$, 4,9 Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=17,2$, 4,2 Гц, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,84-1,57 (m, 4H), 1,21 (dd, $J=6,2$, 1,1 Гц, 3H), 0,99 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 14. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокс)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-27)



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксид)бензоата (26)

Промежуточное соединение **26** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксид)изобензофуран-1(3H)-она **INT-23**, пик 1 (116,5 мг, 0,423 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксид)бензоата **26** (117 мг, 0,344 ммоль, выход 81%) в виде коричневого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,96 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,46 (qd, $J=6,3$, 3,9 Гц, 1H), 4,34 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,15 (ddd, $J=9,0$, 5,8, 2,9 Гц, 1H), 2,93 (dq, $J=12,0$, 7,4 Гц, 1H), 2,64 (ddd, $J=7,7$, 6,3, 3,8 Гц, 1H), 2,35 (dq, $J=12,0$, 7,0 Гц, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 4H), 1,38 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,30 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,08 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

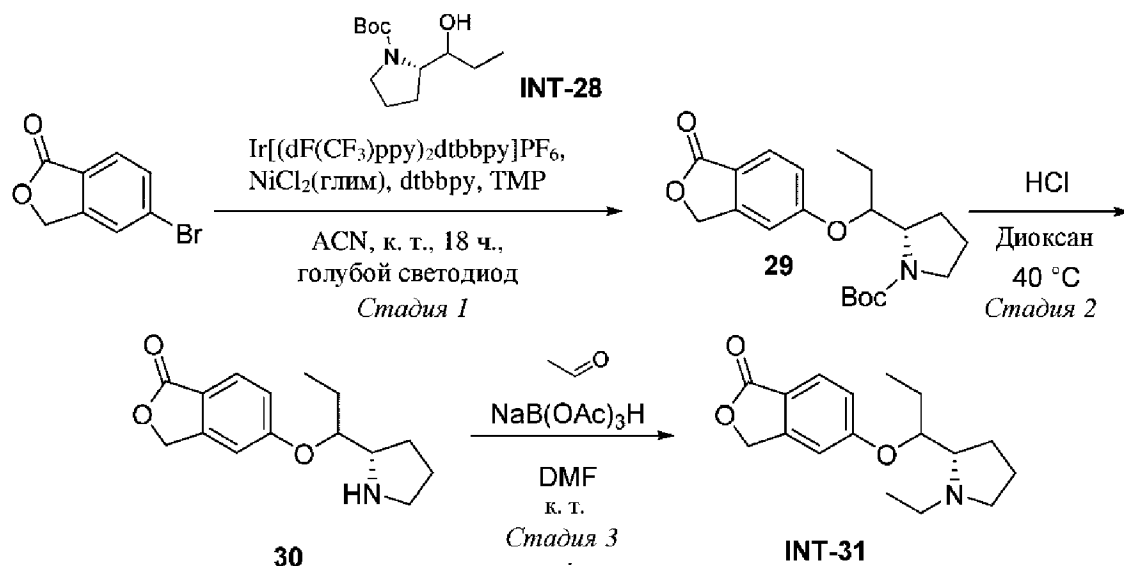
Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-27)

Соединение **I-27** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксид)бензоата **26** (117 мг, 0,344 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством силикагеля (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в этилацетате) с получением 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-27** (68 мг, 0,162 ммоль, выход 47,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, $J=17,2$, 5,9 Гц, 1H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,43-2,22 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 3H), 1,26-1,21 (m, 3H), 0,98 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 15. Диастереомерная смесь трет-бутил-(2S)-2-(1-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (INT-28)

В круглодонную колбу объемом 100 мл и добавляли охлажденный до -78°C N-Вос-
L-пролиналь (1 мл, 5,34 ммоль), растворяли в THF (42,7 мл). 1 М этилмагния бромид в THF
(16,0 мл, 16,01 ммоль) затем добавляли по каплям, полученную смесь перемешивали при к.
т. в течение 3 ч., охлаждали до 0°C , гасили насыщенным водным раствором хлорида
аммония и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли,
пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный
материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-
100% этилацетата в гептане с применением детектора ELSD) с получением трет-бутил-(2S)-
2-(1-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-28** (1,09 г, 4,75 ммоль, выход 89%)
в виде прозрачного масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^{+}$: 174,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-
d) δ 3,95-3,71 (m, 2H), 3,61-3,39 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 1H), 2,03-1,52 (m, 5H), 1,49 (s, 9H),
1,44-1,31 (m, 1H), 1,03 (td, $J=7,4, 2,4$ Гц, 3H).

Пример 16. Диастереомеры 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она



Стадия 1. Диастереомерная смесь трет-бутил-(2S)-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата (29)

Промежуточное соединение **29** получали в соответствии с общим способом I на
основе трет-бутил-(2S)-2-(1-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-28** (538 мг,
2,347 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле
(элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением диастереомерной
смеси трет-бутил-(2S)-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-
ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата **29** (526 мг, 1,455 ммоль, выход 62,0%) в виде
желтого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 362,2.

Стадия 2. Диастереомерная смесь 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (30)

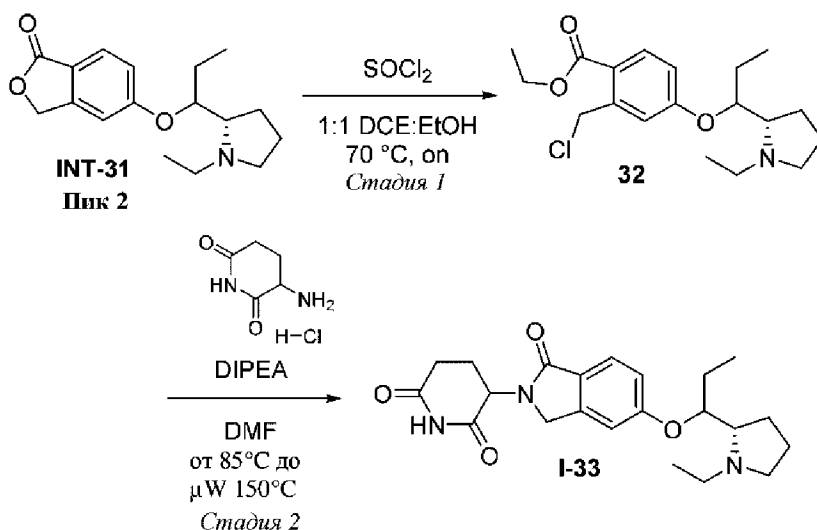
Промежуточное соединение **30** получали в соответствии с общим способом II на
основе диастереомерной смеси трет-бутил-(2S)-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-

ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата **29** (526 мг, 1,46 ммоль) с получением диастереомерной смеси 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **30** в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенный материал применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 262,2.

Стадия 3. **Диастереомеры** **5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-31)**

INT-31 получали в соответствии с общим способом III на основе диастереомерной смеси 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (380 мг, 1,46 ммоль) и ацетальдегида (0,25 мл, 4,27 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением диастереомерной смеси 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-31** (221 мг, 0,764 ммоль, выход 52,5%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 290,2. Смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IG; использующийся с CO₂ соразтворитель - 18% MeOH с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 150 бар при 25°C] с получением следующих диастереомеров. **Пик 1.** Диастереомер 1 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (92,8 мг, 0,321 ммоль, выход 22,04%) в виде оранжевого масла. Хиральная SFC, Rt 3,8 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,74 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,32 (ddd, *J*=7,7, 5,1, 2,7 Гц, 1H), 3,06 (dt, *J*=9,1, 4,3 Гц, 1H), 2,86 (dq, *J*=11,9, 7,4 Гц, 1H), 2,66 (ddd, *J*=8,7, 5,7, 2,8 Гц, 1H), 2,27 (dq, *J*=11,9, 7,0 Гц, 1H), 2,12 (q, *J*=8,6 Гц, 1H), 1,93-1,57 (m, 6H), 1,01 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 0,95 (t, *J*=7,4 Гц, 3H). **Пик 2.** Диастереомер 2 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (116,3 мг, 0,402 ммоль, выход 27,6%) в виде оранжевого масла. Хиральная SFC, Rt 5,1 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,73 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,34-4,18 (m, 1H), 3,11 (dt, *J*=9,1, 4,5 Гц, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,78 (dt, *J*=8,4, 5,2 Гц, 1H), 2,32 (dq, *J*=13,6, 7,0 Гц, 1H), 2,18 (q, *J*=8,1 Гц, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,01-0,88 (m, 6H).

Пример 17. Диастереомер **3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона**



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата (32)

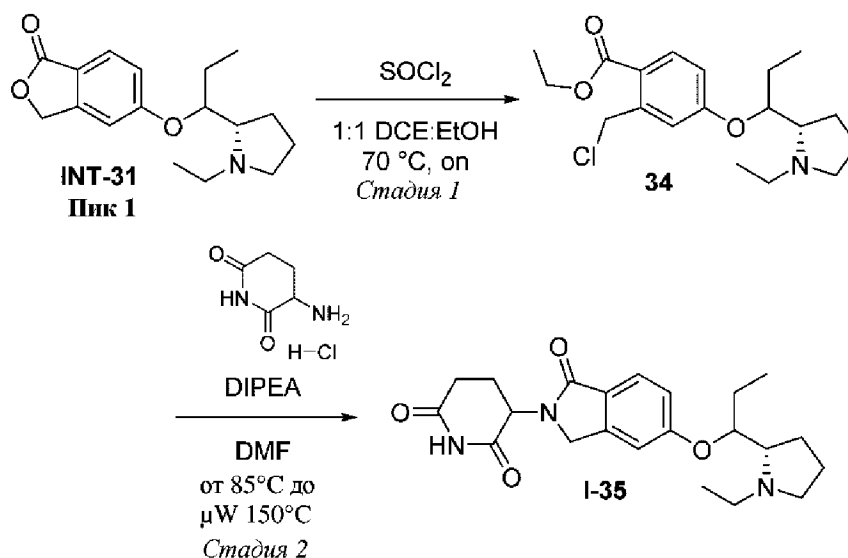
Промежуточное соединение **32** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-31**, **пик 2** (116,3 мг, 0,402 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата **32** (113 мг, 0,319 ммоль, выход 79%) в виде коричневого масла. LCMS $[M+H]^+$: 354,6. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,98 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=8,8, 2,6$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,40-4,25 (m, 3H), 3,15 (ddd, $J=9,4, 6,2, 3,6$ Гц, 1H), 2,93 (dq, $J=11,9, 7,4$ Гц, 1H), 2,81 (dt, $J=8,2, 5,4$ Гц, 1H), 2,36 (dq, $J=11,9, 7,0$ Гц, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,93-1,57 (m, 6H), 1,40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,03 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,98 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-33)

Соединение **I-33** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата **32** (113 мг, 0,319 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством силикагеля (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в этилацетате) с получением неочищенного продукта. Материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (с помощью 25-50% ACN в воде с 5 mM NH_4OH). Пробирки для фракций перед сбором содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие чистый необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением диастереомера 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-33** (37,9 мг, 73 мкмоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,5. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 3,00-2,78 (m, 3H), 2,60 (ddd, $J=17,3, 4,4, 2,3$ Гц, 1H), 2,44-2,28 (m, 2H),

2,24-2,16 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,86-1,62 (m, 5H), 1,55 (dt, $J=14,6, 7,4$ Гц, 1H), 0,94 (dt, $J=16,2, 7,2$ Гц, 6H).

Пример 18. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-35)



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата (34)

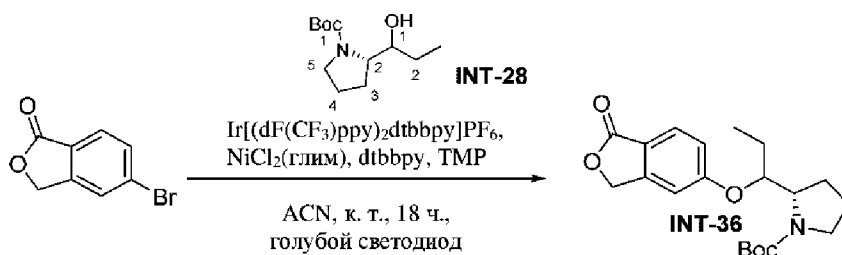
Промежуточное соединение **34** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-31**, пик 1 (92,8 мг, 0,321 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата **34** (90 мг, 0,254 ммоль, выход 79%) в виде коричневого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,97 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=8,8, 2,6$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,42-4,29 (m, 3H), 3,12 (ddd, $J=9,0, 5,1, 3,2$ Гц, 1H), 2,91 (dq, $J=11,9, 7,4$ Гц, 1H), 2,68 (ddd, $J=8,8, 5,6, 3,0$ Гц, 1H), 2,30 (dq, $J=11,9, 7,0$ Гц, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,94-1,63 (m, 6H), 1,40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,98 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-35)

Соединение **I-35** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата **34** (90 мг, 0,254 ммоль). Реакционную смесь очищали посредством силикагеля (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в этилацетате) с получением неочищенного продукта. Продукт дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 25-50% ACN в воде с 5 mM NH_4OH). Пробирки для фракций перед сбором содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие чистый

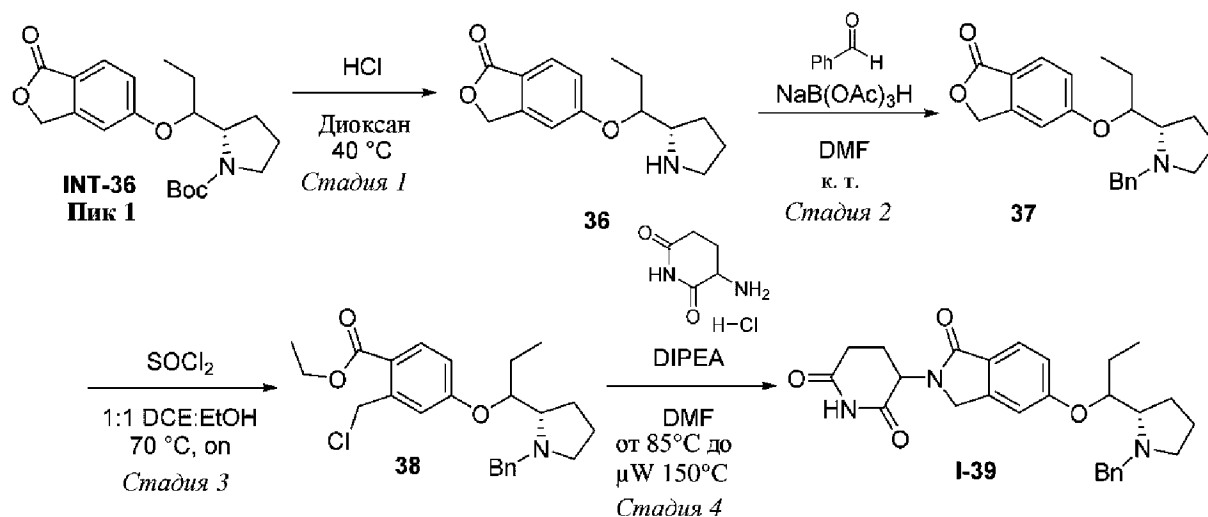
необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением диастереомера 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-35** (19,6 мг, 0,040 ммоль, выход 15,63%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,06 (dt, $J=8,5, 1,8$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 4,24 (dd, $J=17,1, 6,0$ Гц, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,67 (td, $J=7,3, 2,6$ Гц, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,37 (qd, $J=13,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,21 (dq, $J=11,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 4H), 0,98-0,90 (m, 6H).

Пример 19. Диастереомеры (2S)-трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата (INT-36)



INT-36 получали в соответствии с общим способом I на основе (S)-трет-бутил-2-((S)-1-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-28** (541 мг, 2,361 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением смеси диастереомеров (2S)-трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-36** (774 мг, 1,820 ммоль, выход 77%) с незначительным содержанием примесей в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 362,2. Смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Phenomenx i-Cellulose-5; использующийся с CO₂ соразтворитель - 20% MeOH; при 80 г/мин. при 150 бар при 25°C] с получением двух диастереомеров. **Пик 1.** Диастереомер 1 (2S)-трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата (124,2 мг, 0,343 ммоль, выход 14,6%) в виде вязкого желтого масла. Хиральная SFC, Rt 5,2 мин. **Пик 2.** Диастереомер 2 (2S)-трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата (390,6 мг, 1,08 ммоль, выход 45,8%) в виде вязкого желтого масла. Хиральная SFC, Rt 6,5 мин.

Пример 20. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-39)



Стадия 1. Отдельный диастереомер 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (36)

Промежуточное соединение **36** получали в соответствии с общим способом II на основе (2S)-трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-36**, **пик 1**, (124,2 мг, 0,343 ммоль) с получением 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **36** в виде коричневого масла. Неочищенный материал применяли в следующей реакции без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 262,4.

Стадия 2. Отдельный диастереомер 5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (37)

Промежуточное соединение **37** получали в соответствии с общим способом III на основе 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **36** (90 мг, 0,343 ммоль) и бензальдегида (0,10 мл, 1,030 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением 5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **37** (150 мг, 0,427 ммоль, количественный выход) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 352,1. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,24 (ddd, $J=5,3, 4,2, 2,4$ Гц, 2H), 7,16 (dd, $J=7,4, 2,2$ Гц, 2H), 7,07 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,12 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,36 (ddd, $J=7,6, 4,9, 2,3$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,42 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,94 (ddd, $J=9,1, 5,5, 3,6$ Гц, 1H), 2,88 (ddd, $J=9,2, 5,5, 2,3$ Гц, 1H), 2,20 (td, $J=9,1, 7,7$ Гц, 1H), 2,05-1,66 (m, 6H), 1,01 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Стадия 3. Отдельный диастереомер этил-4-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-2-(хлорметил)бензоата (38)

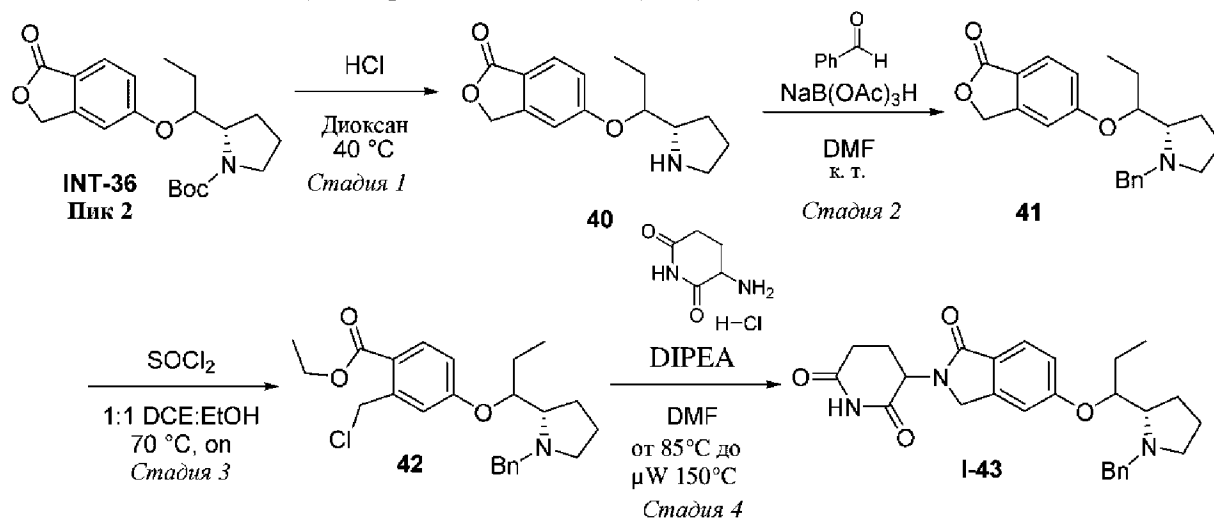
Промежуточное соединение **38** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **37** (150 мг, 0,427 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением этил-2-(хлорметил)-

4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата **38** (134 мг, 0,322 ммоль, выход 75%) в виде оранжевого масла. LCMS $[M+H]^+$: 416,3. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,99 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 7,13 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 5,11-4,99 (m, 2H), 4,40 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,33 (td, $J=4,9$, 2,4 Гц, 1H), 4,08 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,40 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,20 (td, $J=9,3$, 7,0 Гц, 1H), 2,01-1,65 (m, 6H), 1,43 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,00 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Стадия 4. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-39)

Соединение **I-39** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)пропокси)бензоата **38** (134 мг, 0,322 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством силикагеля (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в этилацетате) с получением 3-(5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-39** (7,4 мг, 0,016 ммоль, выход 4,83%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 462,4. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,26-7,13 (m, 4H), 7,13-7,00 (m, 3H), 5,08 (dd, $J=13,4$, 5,1 Гц, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,24 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,10 (dd, $J=13,4$, 3,6 Гц, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J=18,3$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 4H), 0,96 (td, $J=7,4$, 3,4 Гц, 3H).

Пример 21. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-43)



Стадия 1. Отдельный диастереомер 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (40)

Промежуточное соединение **40** получали в соответствии с общим способом II на основе (2S)-трет-бутил-2-(1-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата **INT-36**, пик 2, (290,6 мг, 0,804 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **40** в виде коричневого масла. Неочищенный

материал применяли в следующей реакции без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 262,2.

Стадия 2. Отдельный диастереомер 5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она (41)

Промежуточное соединение **41** получали в соответствии с общим способом III на основе 5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **40** (210 мг, 0,804 ммоль) и бензальдегида (0,24 мл, 2,41 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением неочищенного продукта. Материал дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением 5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **41** (155 мг, 0,441 ммоль, выход 54,9%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 352,2. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 5H), 6,92 (dd, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 6,70 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,24-5,11 (m, 2H), 4,17 (ddd, $J=8,7$, 5,8, 2,7 Гц, 1H), 3,96 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,01-1,55 (m, 6H), 0,96 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Стадия 3. Отдельный диастереомер этил-4-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-2-(хлорметил)бензоата (42)

Промежуточное соединение **42** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)изобензофуран-1(3H)-она **41** (155 мг, 0,441 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением этил-4-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-2-(хлорметил)бензоата **42** (133 мг, 0,320 ммоль, выход 72,5%) в виде оранжевого масла. LCMS $[M+H]^+$: 416,7. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,96 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,04 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 5,14-4,97 (m, 2H), 4,39 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,19 (ddd, $J=8,6$, 5,6, 2,7 Гц, 1H), 4,02 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,61 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,33 (dt, $J=9,1$, 8,3 Гц, 1H), 2,04-1,59 (m, 6H), 1,43 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,97 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Стадия 4. Диастереомер 3-(5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-43)

Соединение **I-43** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-4-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-2-(хлорметил)бензоата **42** (133 мг, 0,320 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-50% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(1-((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-43** (10 мг, 0,021 ммоль, выход 6,71%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 462,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,02-10,90 (m, 1H), 7,57 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 7,09-6,90 (m, 2H), 5,07 (ddd, $J=13,3$, 5,1, 3,2 Гц, 1H), 4,44-4,15 (m, 3H), 4,02 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 2,97-2,81 (m, 3H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 3H), 0,94-0,85 (m, 3H).

Пример 22. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

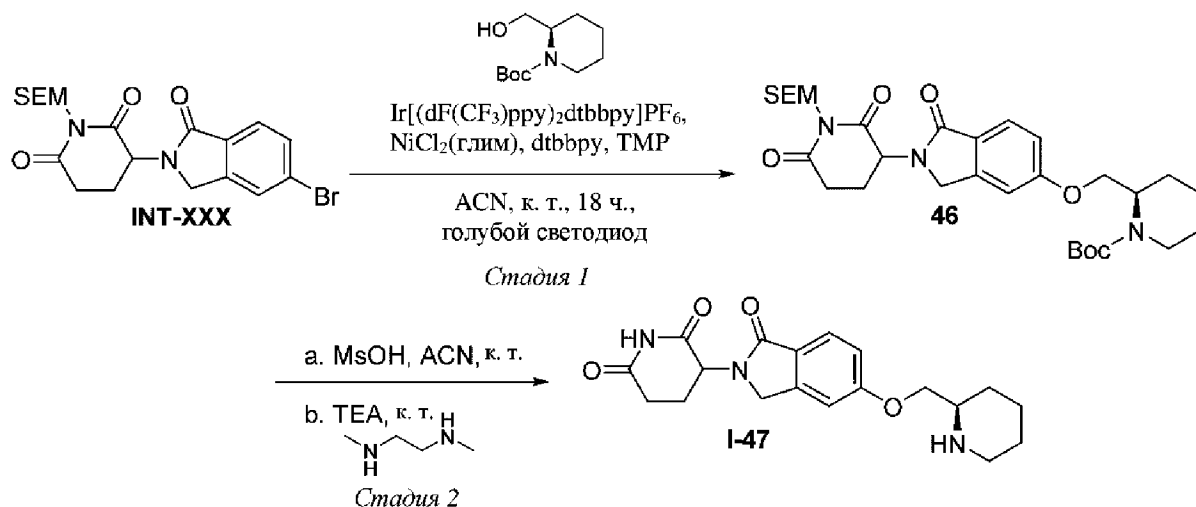
3-(5-(1-((S)-1-Бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-39** (76,8 мг, 0,166 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и полученную смесь продували азотом в течение 5 минут. Pd-C (1,8 мг, 0,017 ммоль) добавляли и реакцию смесь продували водородом в течение 5 минут. Баллон с водородом помещали сверху над реакционной смесью и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, фильтровали через шприцевой фильтр с ацетонитрилом и концентрировали. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH). Пробирки для фракций перед сбором содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие чистый необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением диастереомера 3-(1-оксо-5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-44** (19,7 мг, 0,045 ммоль, выход 27,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 372,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,19, (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,0, 4,5 Гц, 2H), 4,25 (dd, *J*=17,1, 4,0 Гц, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 5H), 0,90 (t, *J*=7,4 Гц, 3H).

Пример 23. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-45)

3-(5-(1-((S)-1-Бензилпирролидин-2-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-43** (73,6 мг, 0,159 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и полученную смесь продували азотом в течение 5 минут. Pd-C (1,7 мг, 0,016 ммоль) добавляли и реакцию смесь продували водородом в течение 5 минут. Баллон с водородом помещали в верхнюю часть реакционной смеси и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, фильтровали через шприцевой фильтр с ацетонитрилом и концентрировали. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH). Пробирки для фракций перед сбором содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие чистый необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением смеси диастереомеров 3-(1-оксо-5-(1-((S)-пирролидин-2-ил)пропокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-45** (27,7 мг, 0,061 ммоль, выход 38,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 372,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,51-4,34 (m, 2H), 4,26 (dd, *J*=17,2, 5,7 Гц, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 4H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,38 (dd, *J*=13,1, 4,5 Гц, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,78 (dq, *J*=13,9, 7,1 Гц, 3H), 1,61 (dt, *J*=14,2, 6,9 Гц, 1H), 1,51

(q, $J=10,2, 9,6$ Гц, 1H), 0,90 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 24. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-47)



Стадия 1. Диастереомер трет-бутил-(2R)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (46)

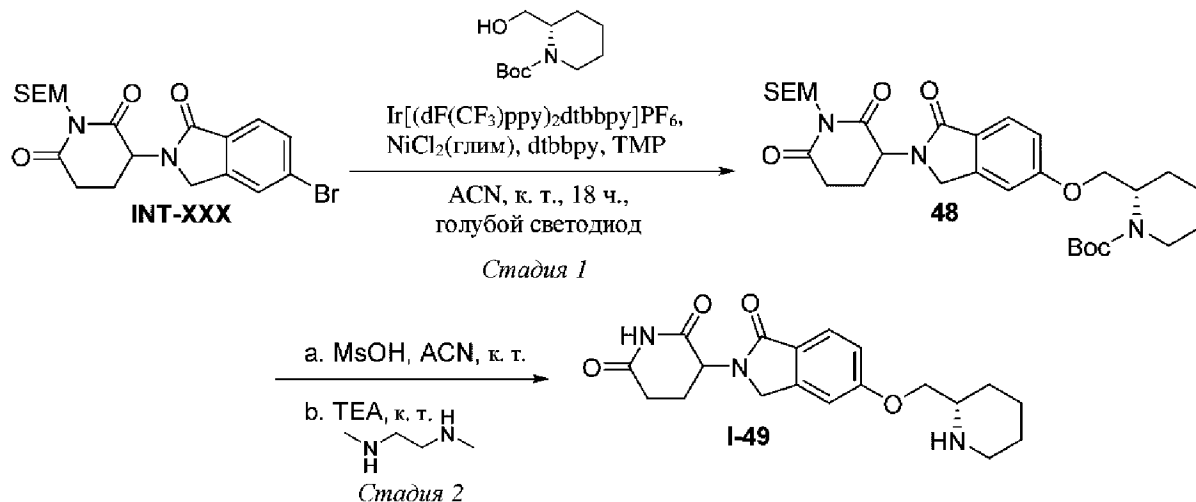
Промежуточное соединение **46** получали в соответствии с общим способом VI на основе (R)-1-N-Вос-2-гидроксиметилпиперидина (28 мг, 0,132 ммоль) и 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона INT-XXX. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением диастереомера трет-бутил-(2R)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата **46** в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H-156,3$ (TMSCH₂CH₂, трет-бутил)]⁺: 432,26.

Стадия 2. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-47)

Соединение **I-47** получали в соответствии с общим способом VII на основе трет-бутил-(2R)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата **46** (64,7 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMSO и очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 10-30% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Каждая пробирка перед сбором содержала 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением диастереомера 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (4,55 мг, 9,62 мкмоль, выход 8,74%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 358,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,39

(d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J=9,5$, 4,6 Гц, 1H), 3,88 (ddd, $J=9,2$, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 1H).

Пример 25. Диастереомер 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((S)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-49)



Стадия 1. Диастереомер трет-бутил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (48)

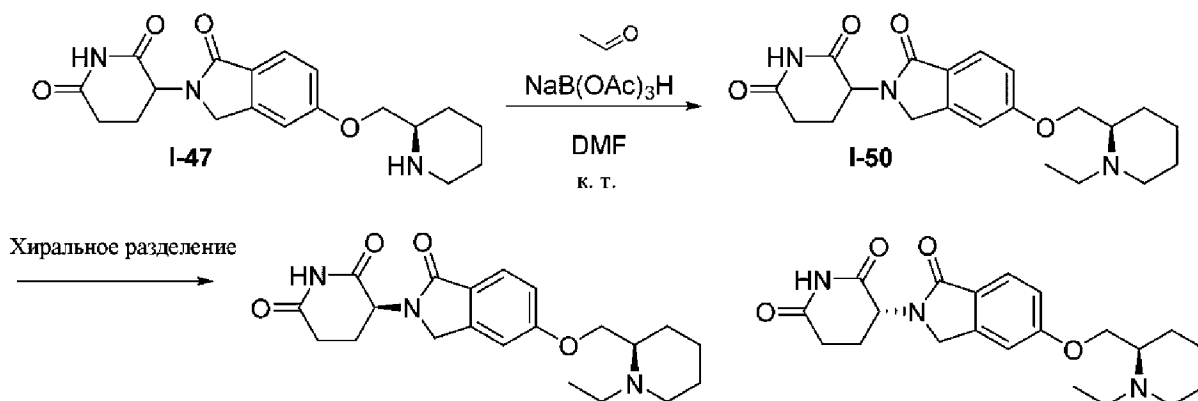
Промежуточное соединение **48** получали в соответствии с общим способом VI на основе (S)-N-Вос-пиперидин-2-метанола (28 мг, 0,132 ммоль) и 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона INT-XXX. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата **48** в виде коричневого масла. Неочищенный материал переносили в следующую реакцию без очистки. LCMS $[M+H-156,3$ (TMSCH₂CH₂, трет-бутил)]⁺: 432,2.

Стадия 2. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(((S)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-49)

Соединение **I-49** получали в соответствии с общим способом VII на основе трет-бутил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата **48** (64,7 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и треть материала очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 10-30% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Каждая пробирка перед сбором содержала 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением диастереомера 3-(1-оксо-5-(((S)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-49** (3,94 мг, 8,33 мкмоль, выход 4,48%) в виде кремового твердого вещества.

Остаток материала переносили в следующую реакцию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 358,2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,92 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,21-1,09 (m, 1H).

Пример 26. 3-(5-(((R)-1-Этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



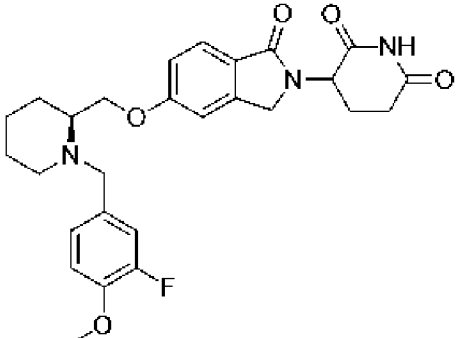
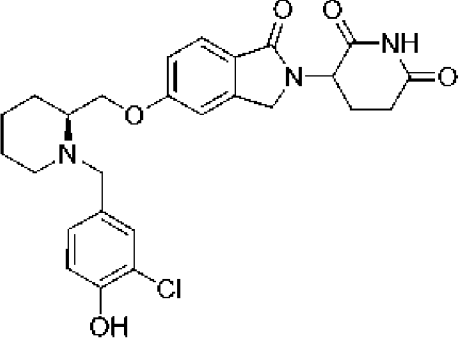
Соединение **I-50** получали в соответствии с общим способом III на основе 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (26 мг, 0,073 ммоль) и ацетальдегида (0,5 мл, 8,85 ммоль). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 4 раза смесью дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 15-40% ACN в воде с 5 mM NH_4OH в качестве модификатора). Каждая пробирка перед сбором образцов содержала 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-Этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-50** (4,59 мг, 9,90 мкмоль, выход 13,56%) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 386,3. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J=18,0, 13,6, 5,5$ Гц, 1H), 2,81-2,55 (m, 3H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,24 (td, $J=11,6, 10,6, 3,2$ Гц, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

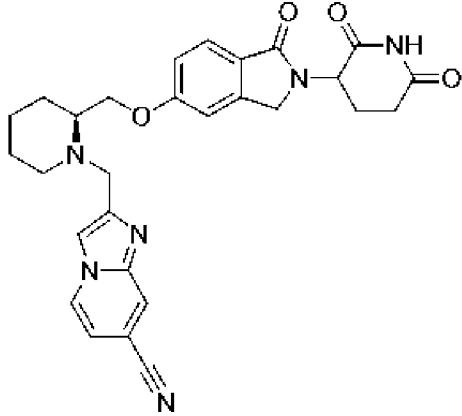
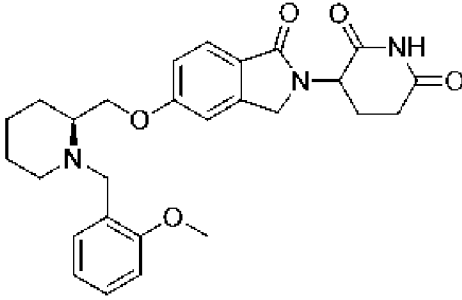
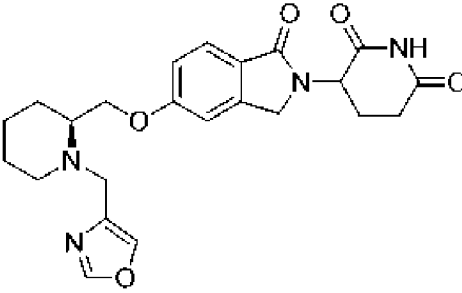
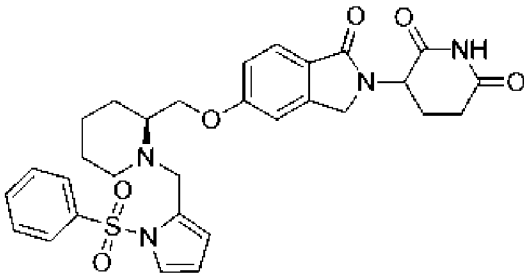
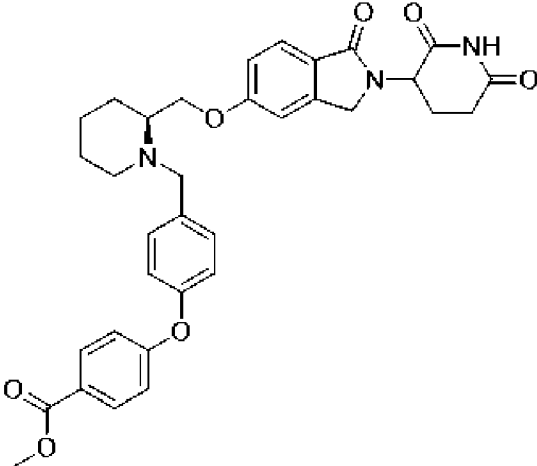
Диастереомерную смесь **I-50** разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IH; использующийся с CO_2 соразтворитель - 30% IPA с 10 mM NH_3 ; при 100 г/мин. при 125 бар при 25°C] с получением отдельных диастереомеров. **Пик 1.**

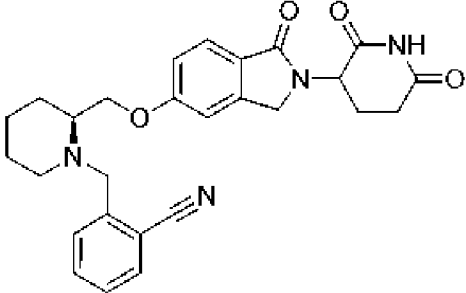
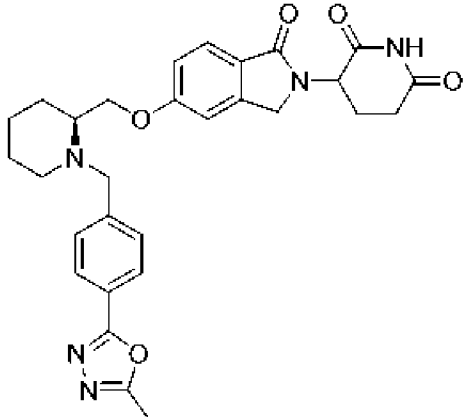
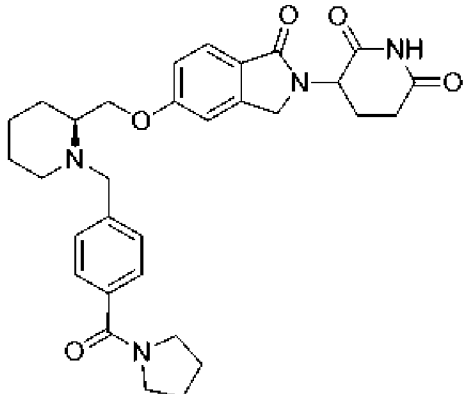
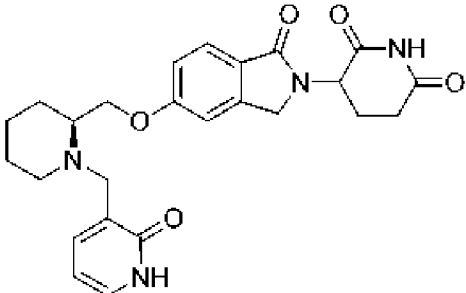
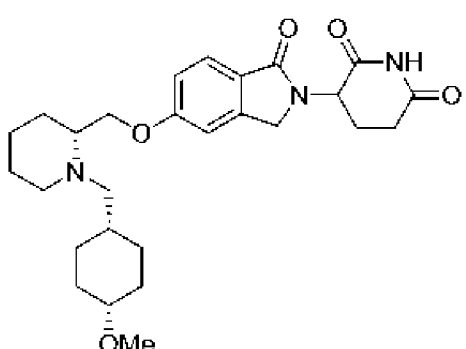
Диастереомер 1 3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (32,1 мг, 0,082 ммоль, выход 31,80%) в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 3,6 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,18 (dd, $J=10,3, 4,7$ Гц, 1H), 4,02 (dd, $J=10,2, 5,0$ Гц, 1H), 2,98-2,65 (m, 4H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,37 (td, $J=12,9, 4,3$ Гц, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,80-1,36 (m, 6H), 0,97 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

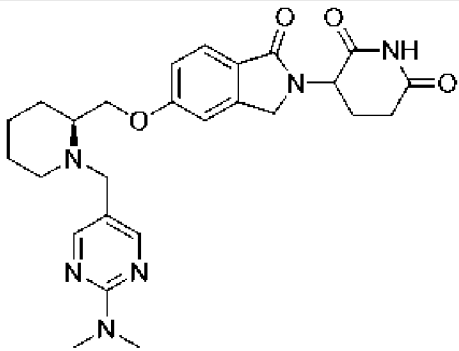
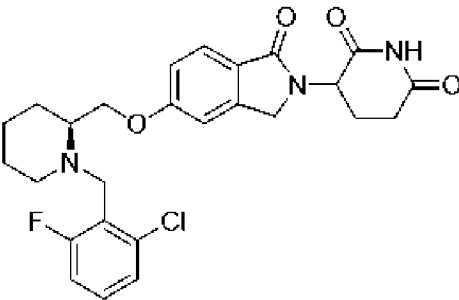
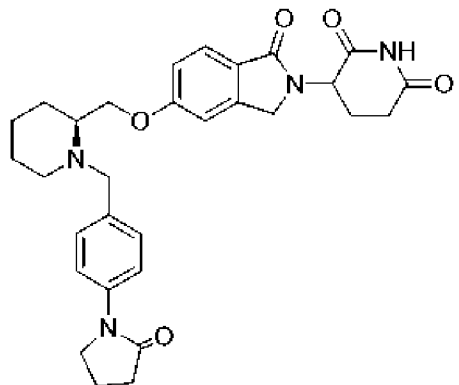
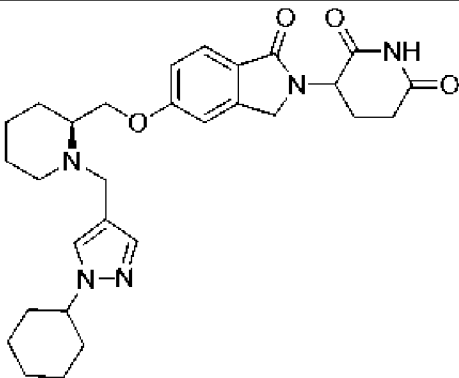
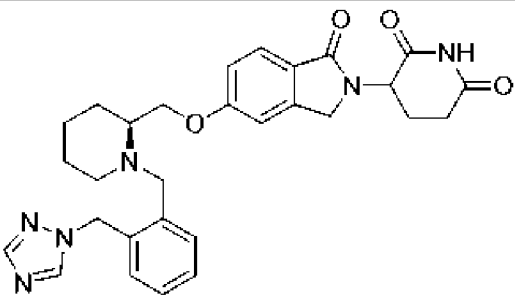
Пик 2. Диастереомер 2 3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (16,2 мг, 0,042 ммоль, выход 16,04%) в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 6,5 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,18 (dd, $J=10,3, 4,7$ Гц, 1H), 4,05 (dd, $J=10,3, 4,9$ Гц, 1H), 2,96-2,73 (m, 4H), 2,58 (dd, $J=13,5, 6,8$ Гц, 2H), 2,38 (dd, $J=13,4, 4,6$ Гц, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,76 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,47 (d, $J=11,1$ Гц, 3H), 0,99 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

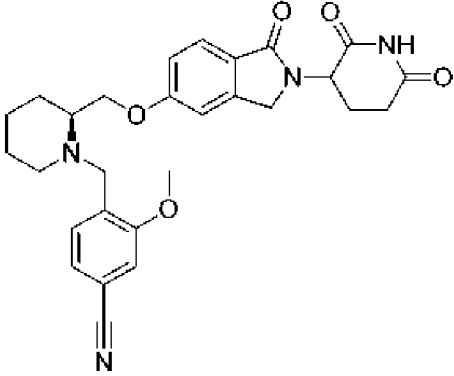
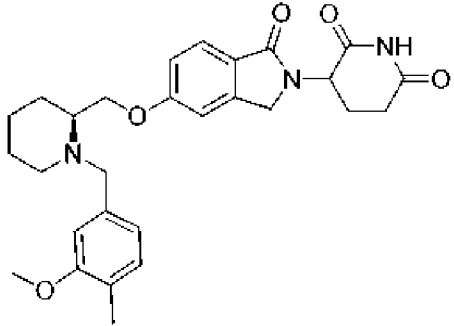
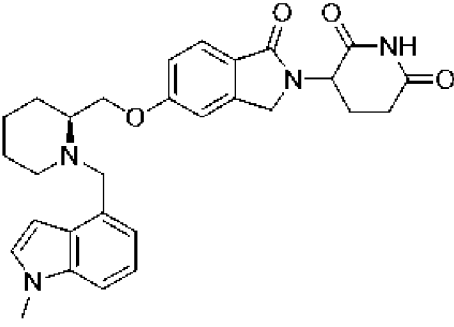
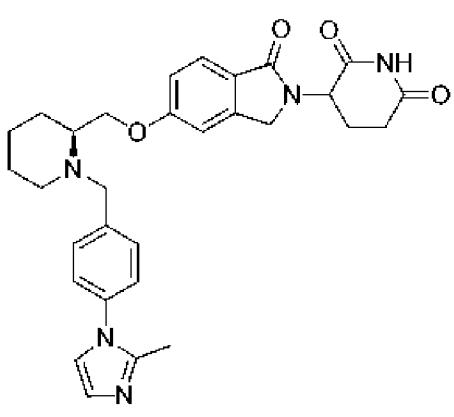
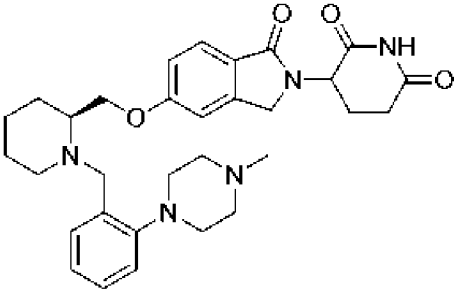
Следующие соединения получали в соответствии с **примером 26** на основе конечного продукта из **примера 24 (I-47)** или **примера 25 (I-49)**.

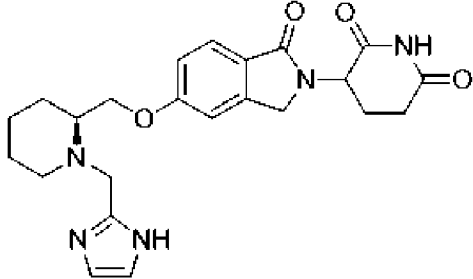
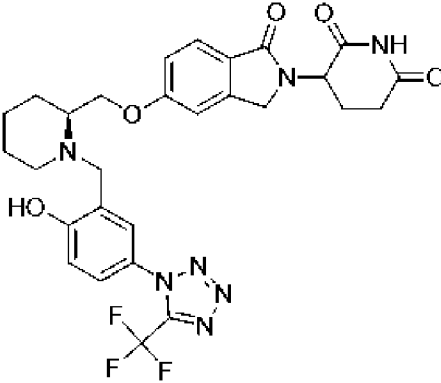
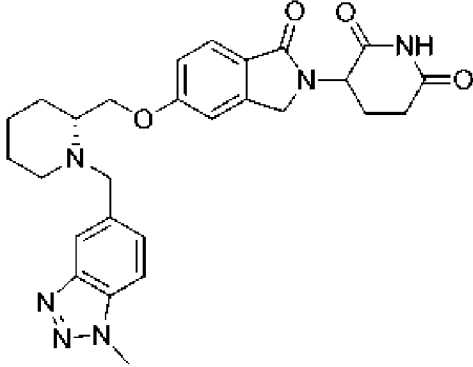
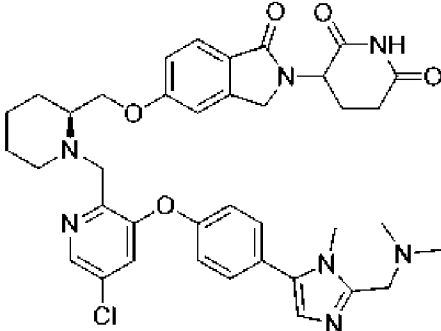
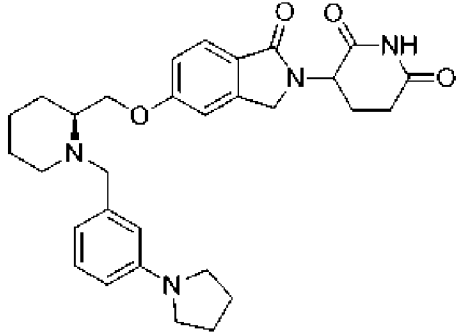
Номер соединения	Структура/данные ЯМР	LCMS [M+H]	LCMS Rt
		496,3	0,41
I-50b		498,27	0,4

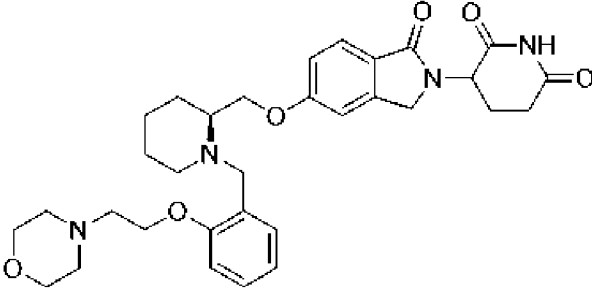
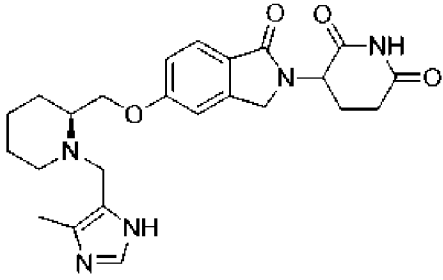
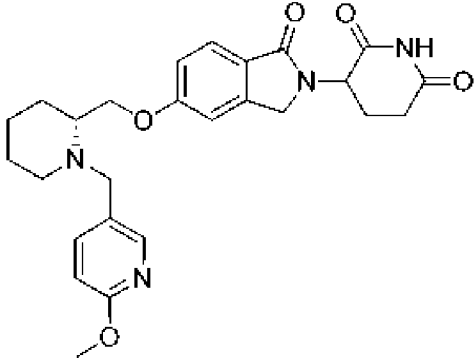
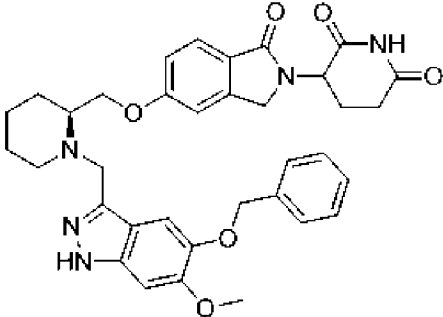
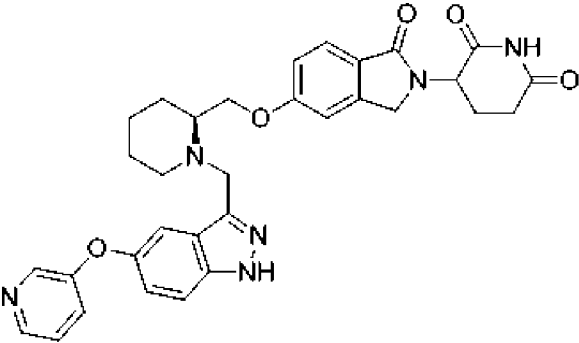
I-50c		513,3	0,37
I-50d		478,31	0,42
I-50e		439,27	0,36
I-50f		577,28	0,46
I-50g		598,32	0,5

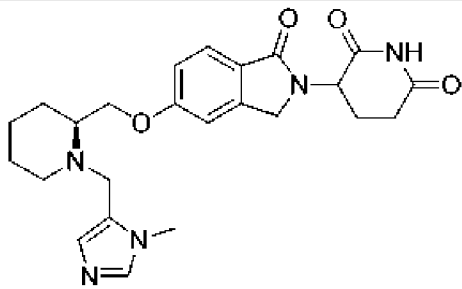
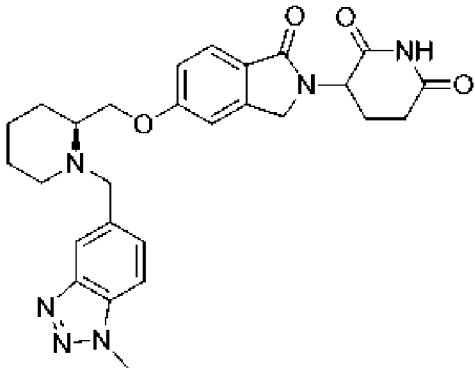
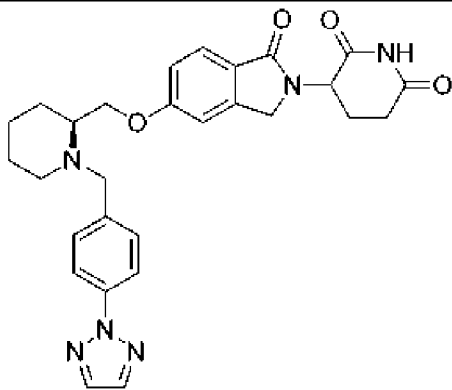
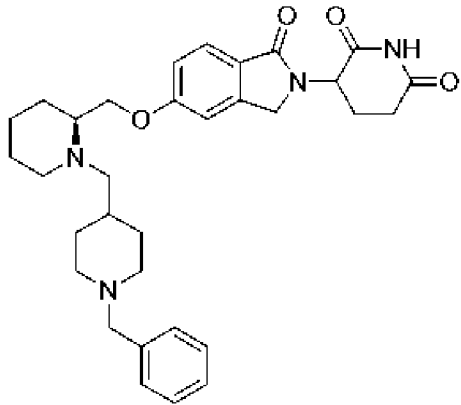
I-50h		473,31	0,41
I-50i		530,33	0,39
I-50j		545,33	0,41
I-50k		465,31	0,36
		484,3	0,040

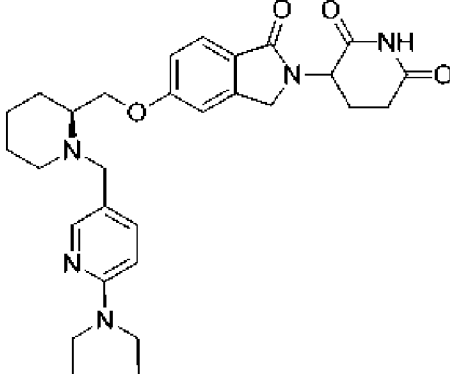
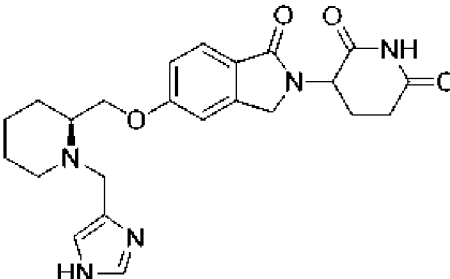
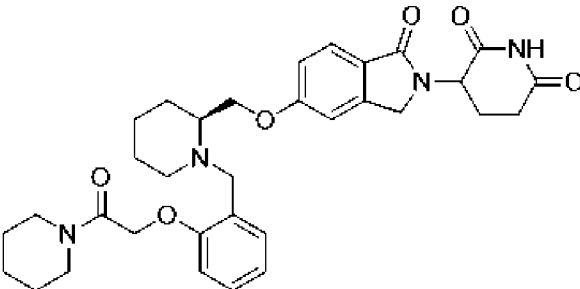
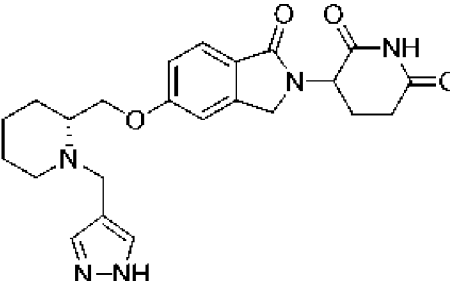
I-50m		493,32	0,38
I-50n		500,24	0,43
I-50o		531,34	0,4
I-50p		520,37	0,45
I-50q		529,32	0,39

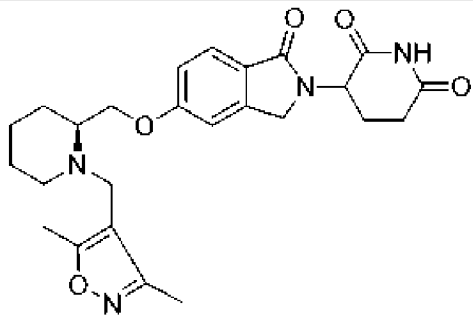
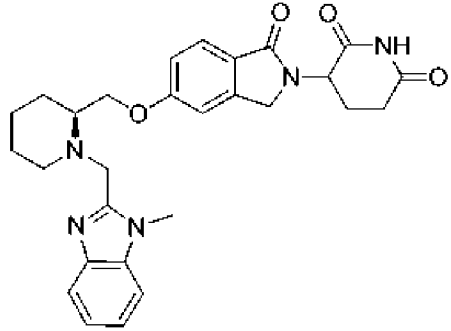
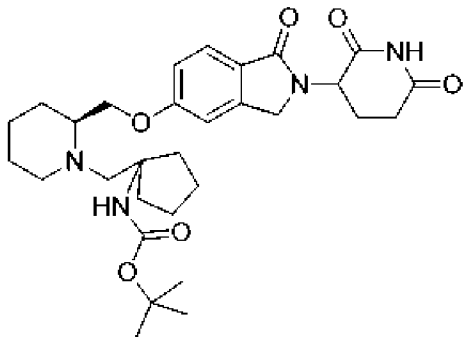
I-50r		503,32	0,39
I-50s		492,34	0,46
I-50t		501,32	0,44
I-50u		528,3	0,31
I-50v		546,4	0,32

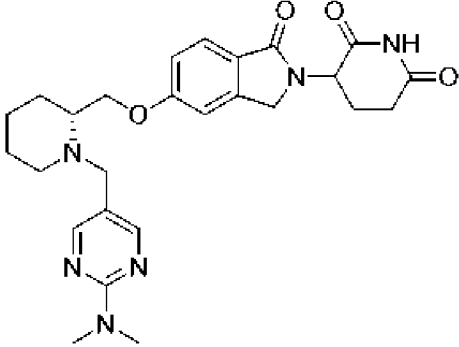
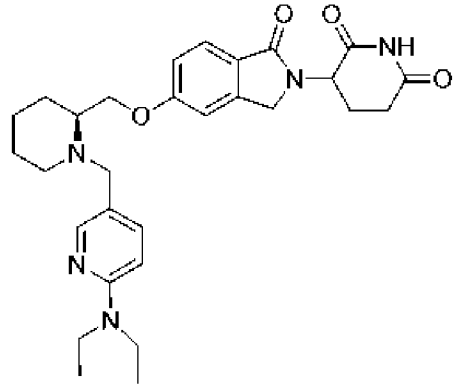
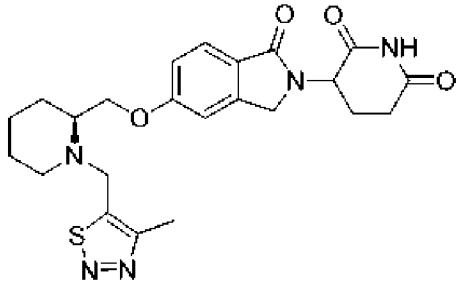
I-50w		438,27	0,4
I-50x		600,26	0,44
I-50y		503,32	0,37
I-50z		712,42	0,4
I-50aa		517,33	0,49

I-50ab		577,4	0,34
I-50ac		452,31	0,33
I-50ad		479,31	0,39
I-50ae		624,36	0,47
I-50af		581,3	0,42

I-50ag		452,31	0,35
I-50ah		503,32	0,37
I-50ai		515,32	0,42
I-50aj		545,4	0,33

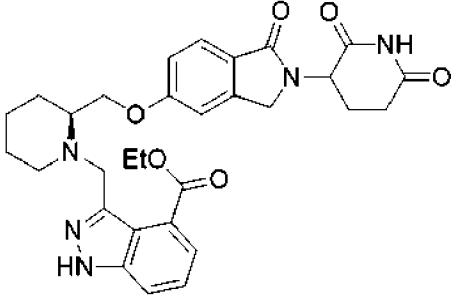
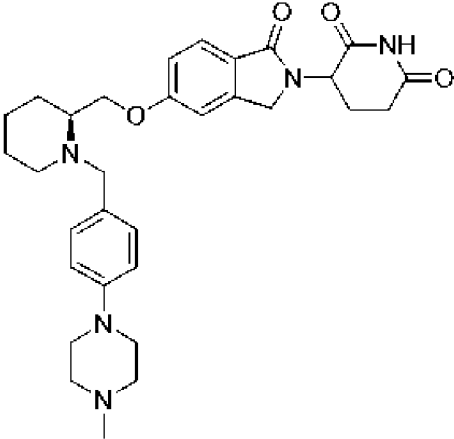
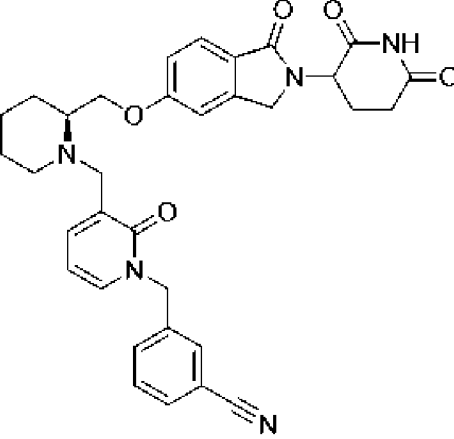
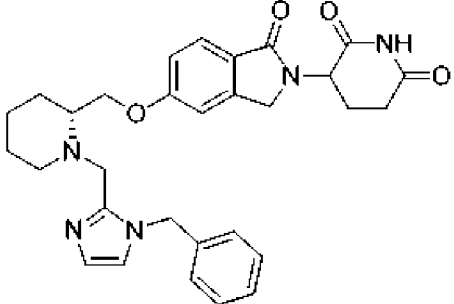
I-50ak ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i>=2,3 Гц, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i>=2,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i>=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, <i>J</i>=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,42-4,23 (m, 3H), 4,14 (dd, <i>J</i>=10,2, 13,3 Гц, 1H), 3,35-3,31 (m, 5H), 2,92 (ddd, <i>J</i>=17,3, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,39 (dd, <i>J</i>=13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).		518,3	0,34
I-50al		438,29	0,34
I-50am		589,36	0,48
I-50an		438,26	0,35

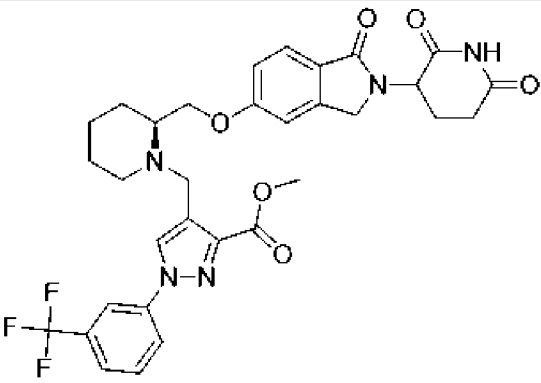
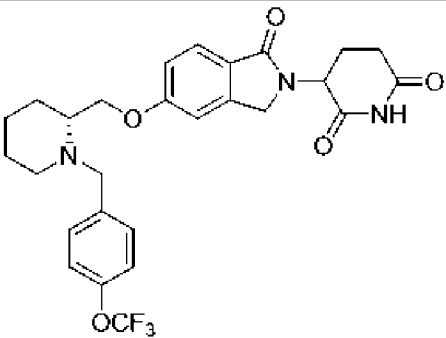
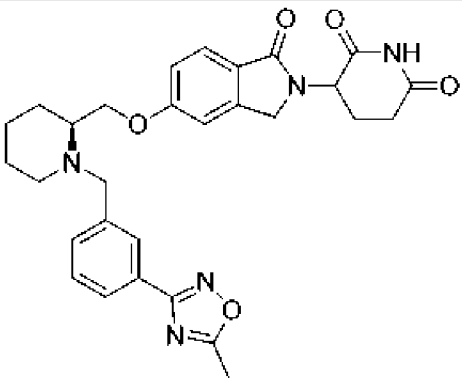
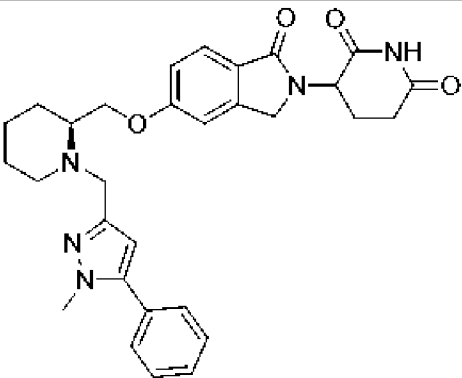
I-50ao		467,31	0,36
I-50ap ¹ H ЯМР: (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> =8,0, 3,9 Гц, 1H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,06 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,2 Гц, 1H), 4,38-4,18 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (dd, <i>J</i> =14,0, 3,3 Гц, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,45-2,24 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,54-1,34 (m, 3H).		502,32	0,45
I-50aq		555,38	0,49

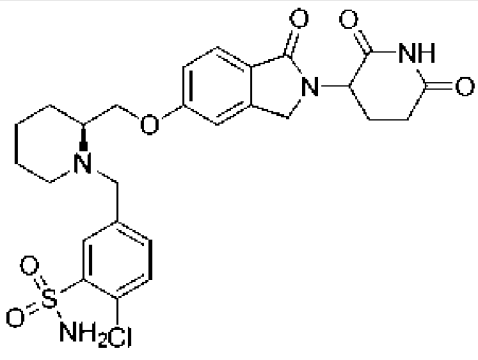
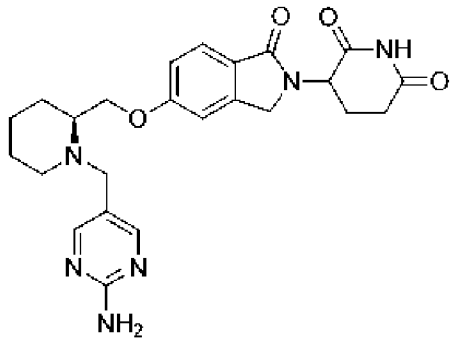
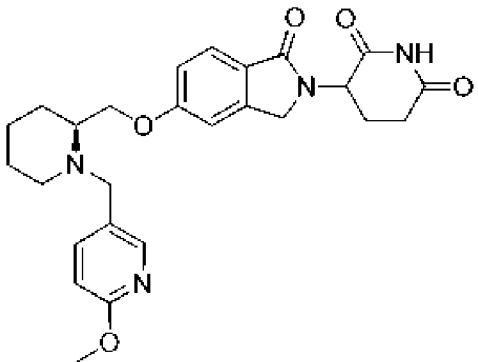
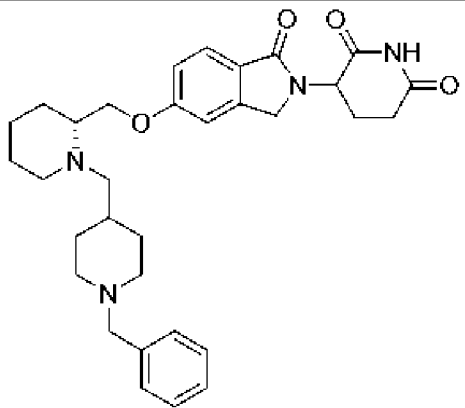
I-50ar		493,4	0,38
I-50as		520,4	0,36
I-50at		470,26	0,46

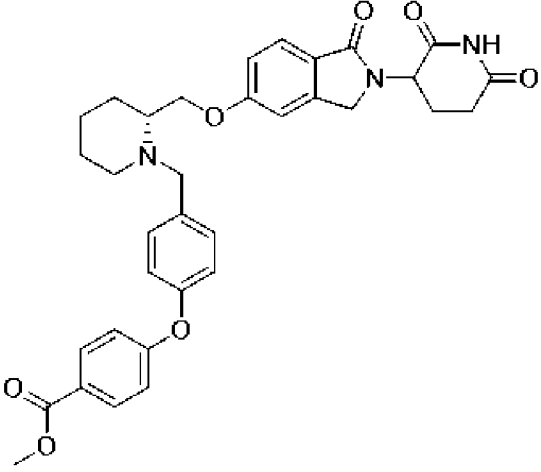
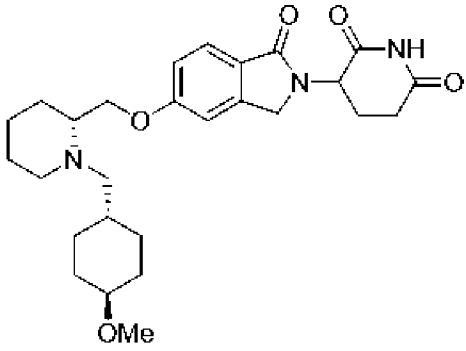
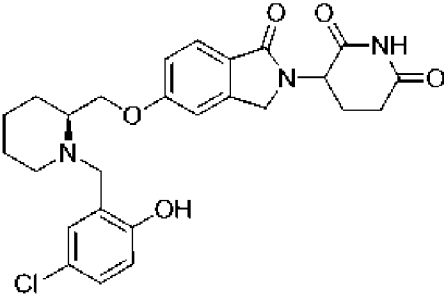
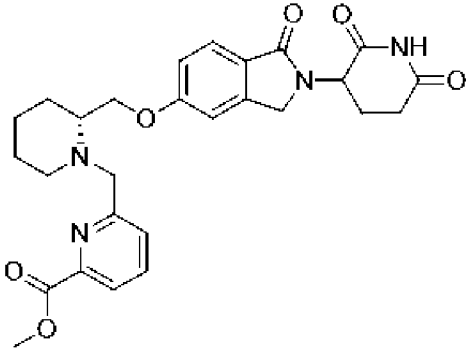
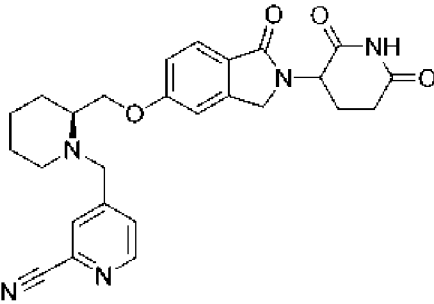
^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,45-4,22 (m, 3H), 3,78 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,08 (s, 6H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,75 (dd, $J=13,3, 4,7$ Гц, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,39 (qd, $J=13,5, 4,7$ Гц, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H).

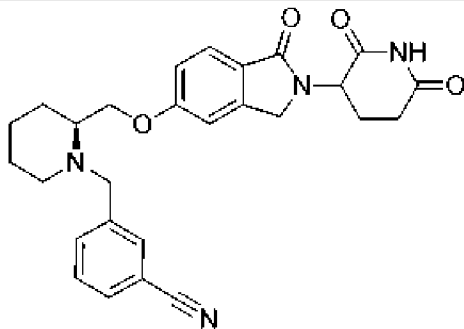
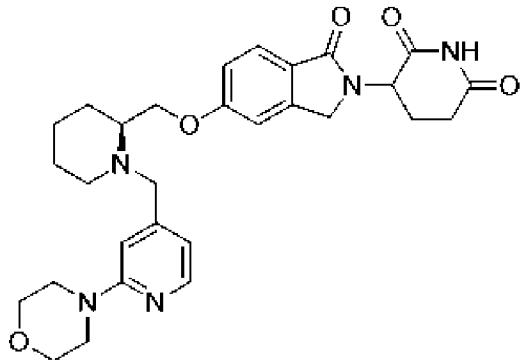
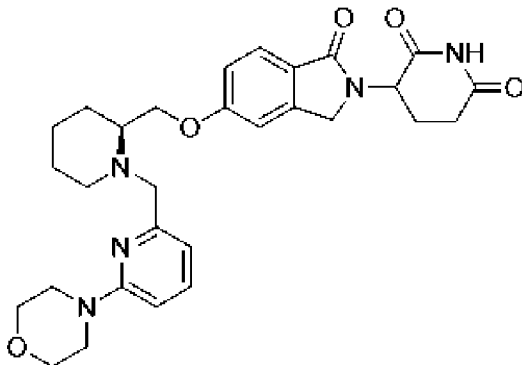
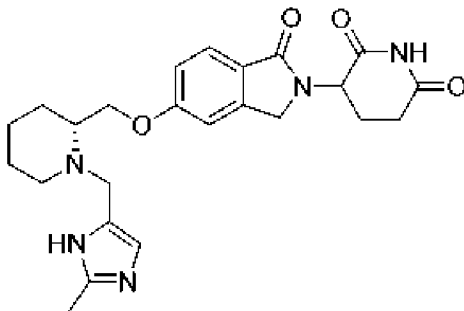
^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,94 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,45-4,20 (m, 3H), 4,14 (dd, $J=10,2, 5,1$ Гц, 1H), 3,45 (q, $J=7,0$ Гц, 4H), 3,27 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, $J=12,7, 12,2, 4,1$ Гц, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 6H).

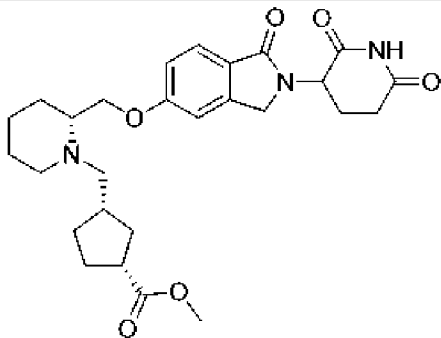
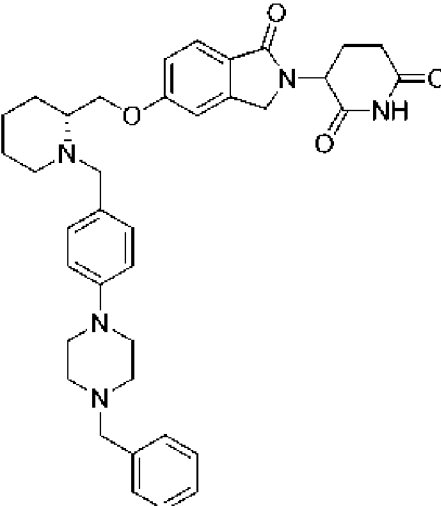
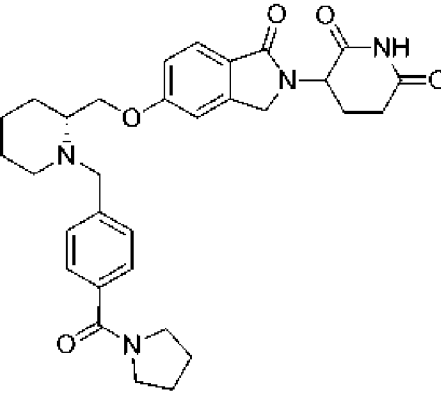
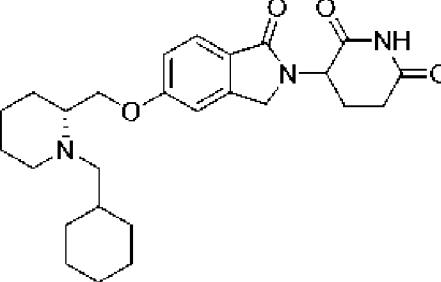
I-50au		560,32	0,47
I-50av		546,4	0,36
I-50aw		580,33	0,43
I-50ax		528,325	0,49

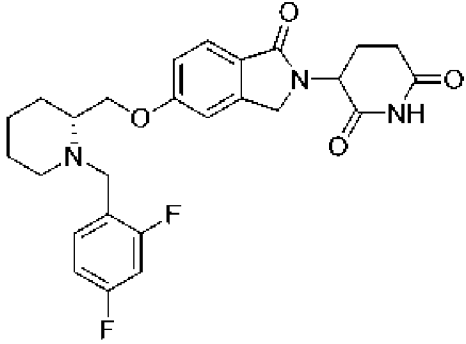
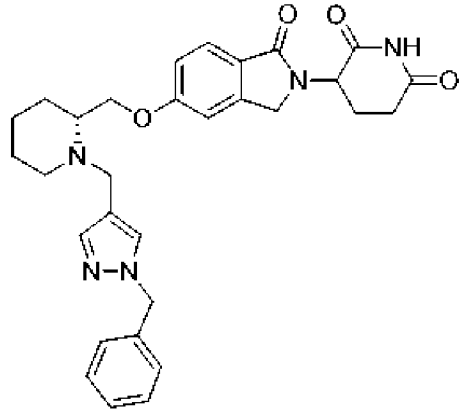
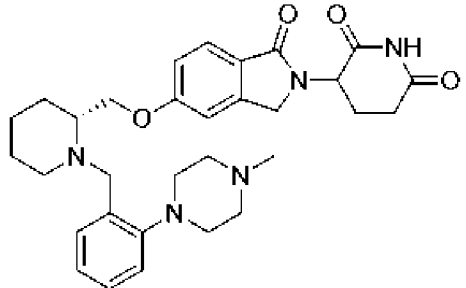
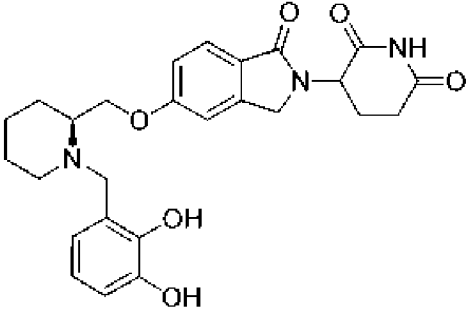
I-50ay		640,31	0,49
I-50az		532,2	0,47
I-50bb		530,33	0,43
I-50bc		528,32	0,45

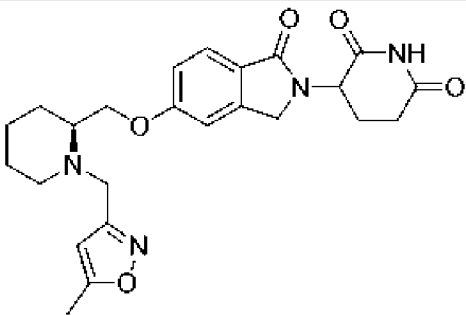
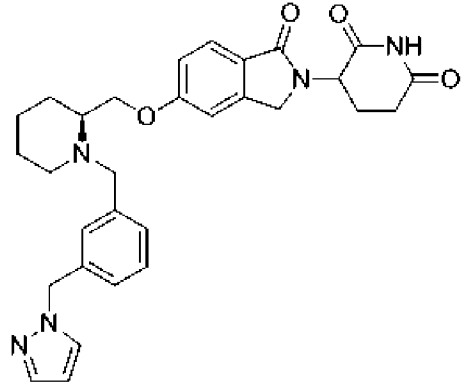
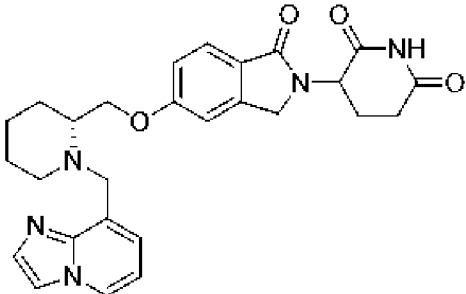
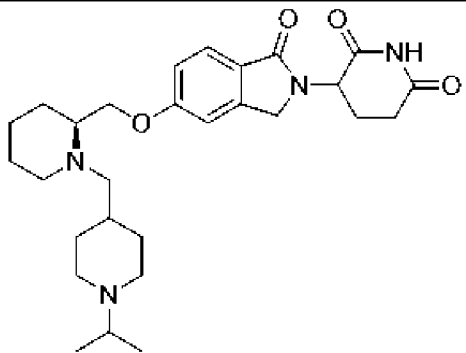
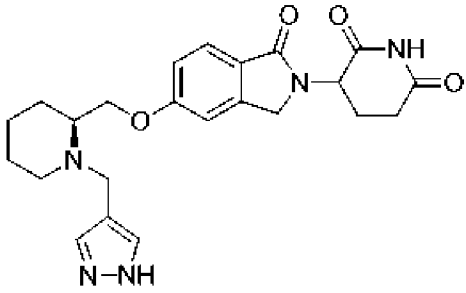
I-50bd		561,21	0,37
I-50be		465,31	0,34
I-50bf		479,3	0,39
I-50bg		545,4	0,32

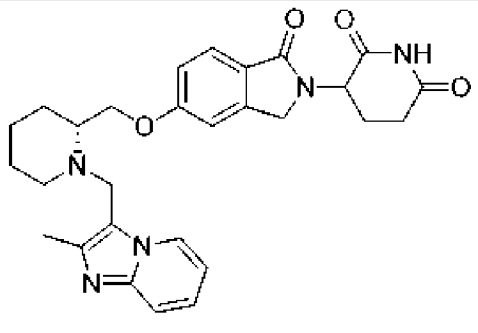
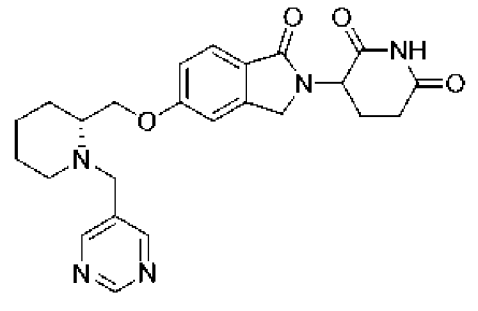
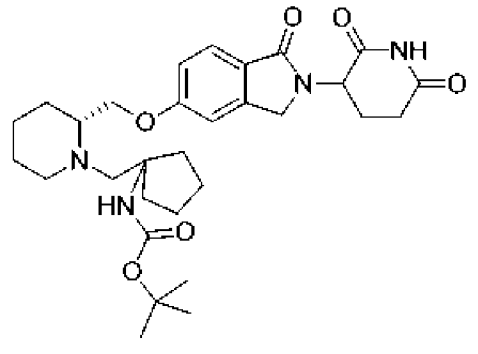
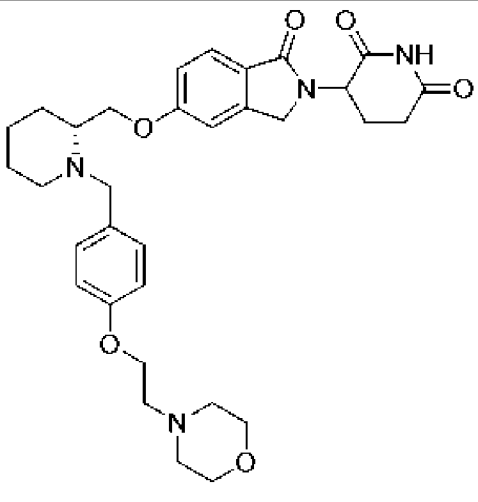
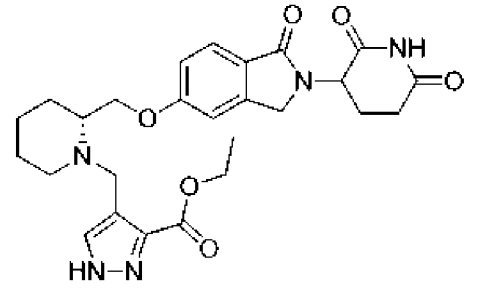
I-50bh		598,31	0,5
I-50bi		484,33	0,39
I-50bj		498,25	0,44
I-50bk		507,2	0,38
I-50bl		474,28	0,4

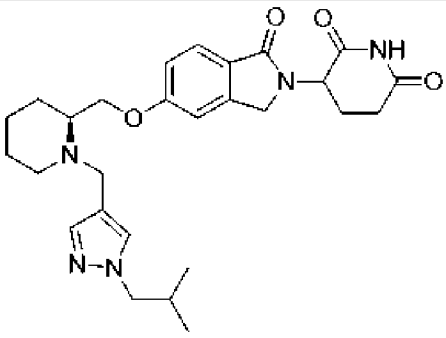
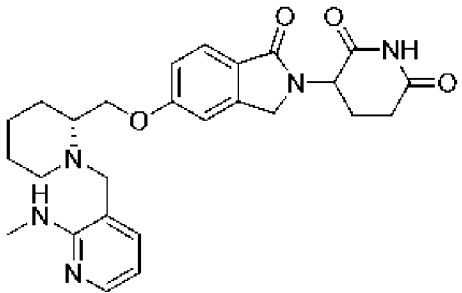
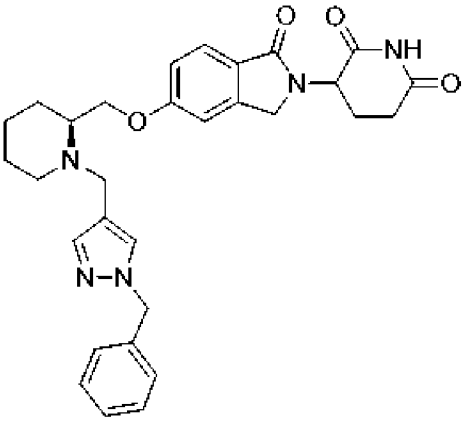
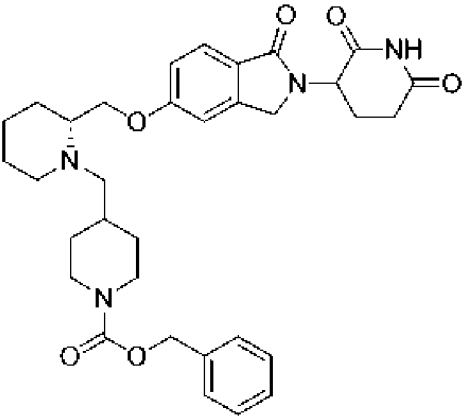
I-50bm		473,31	0,39
I-50bn ЯМР: (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 7,05 (dt, <i>J</i> =8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> =13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> =17,1 Гц, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 4,11 (d, <i>J</i> =14,6 Гц, 1H), 3,71-3,63 (m, 4H), 3,41-3,35 (m, 5H), 2,91 (d, <i>J</i> =13,1, 4,3 Гц, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, <i>J</i> =13,1, 4,3 Гц, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,30 (m, 4H).		534,35	0,38
I-50bo		534,33	0,42
I-50bp		452,31	0,33

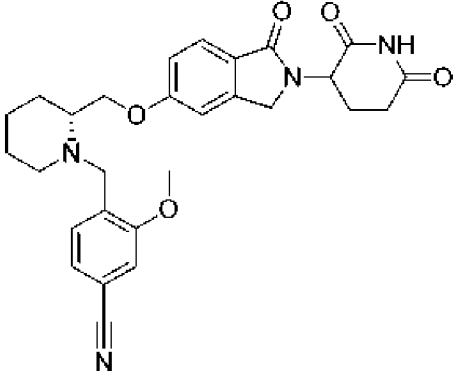
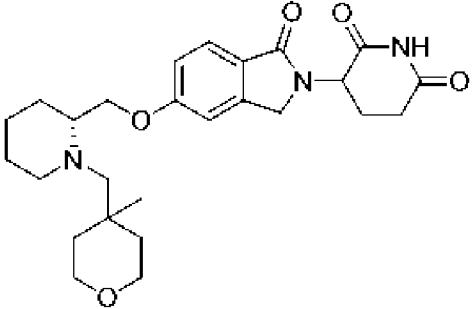
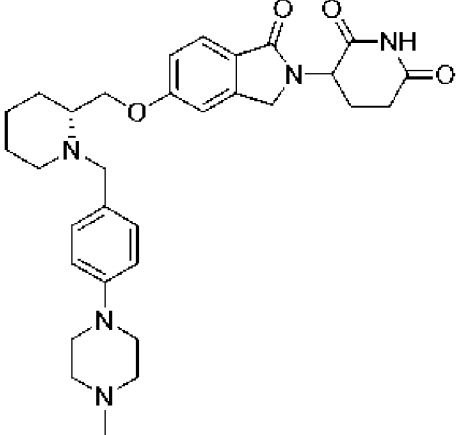
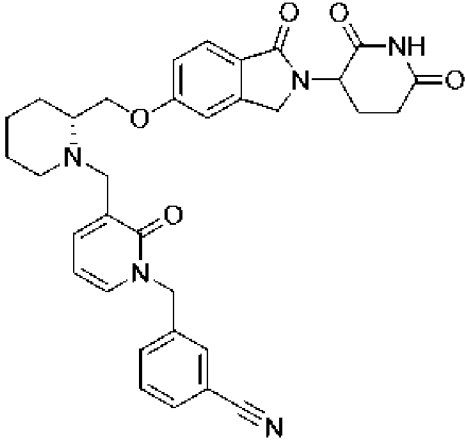
I-50bq		498,37	0,4
I-50br		622,4	0,37
I-50bs		545,3134	0,4
I-50bt		454,32	0,44

I-50bu		484,2	0,41
I-50bv		528,31	0,43
I-50bw ¹ H ЯМР: (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,03 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,51-7,31-7,18 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 3H), 5,13 (dd, <i>J</i> =13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49-4,21 (m, 2H), 3,99 (d, <i>J</i> =13,8 Гц, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> =13,8 Гц, 1H), 3,03-2,71 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 3H), 2,50-2,27 (m, 6H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,88-1,42 (m, 5H).		546,4	0,32
I-50bx		480,31	0,39

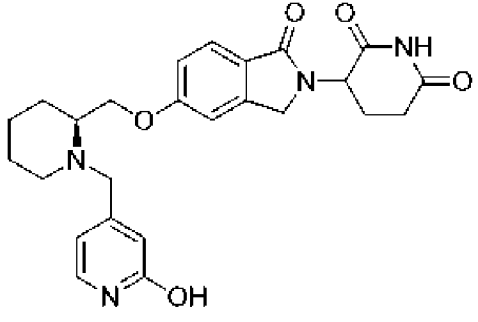
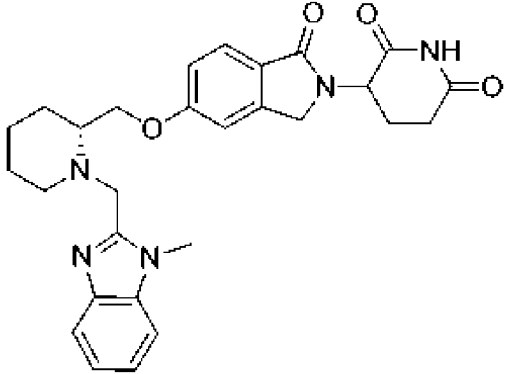
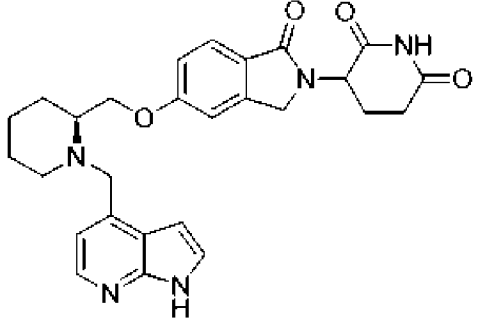
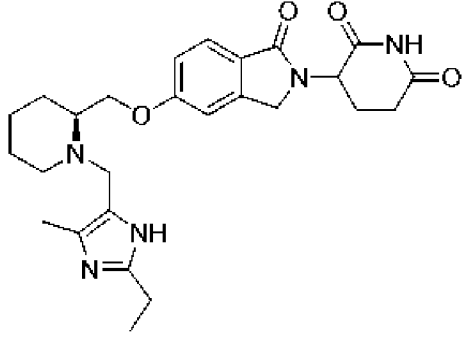
I-50by		453,28	0,39
I-50bz		528,32	0,42
I-50ca		488,31	0,38
I-50cb		497,4	0,3
I-50cc		438,27	0,35

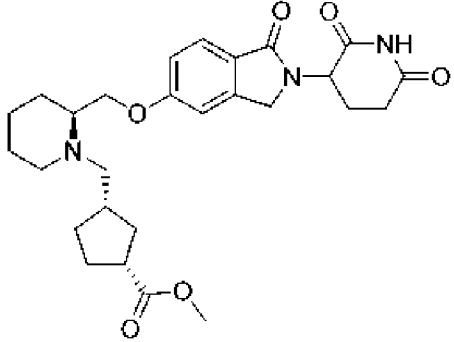
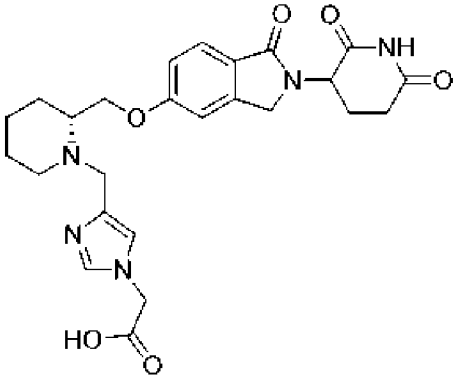
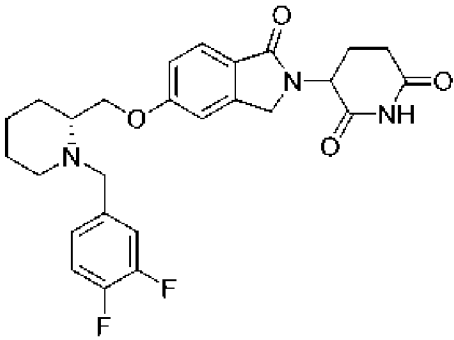
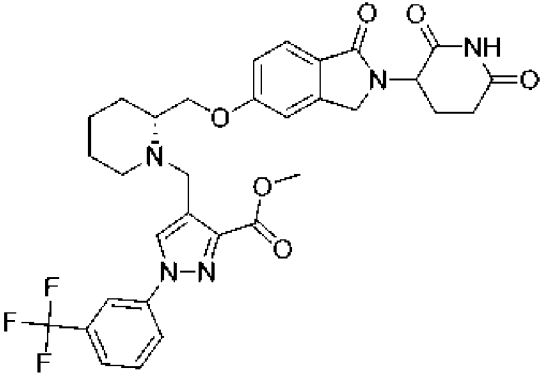
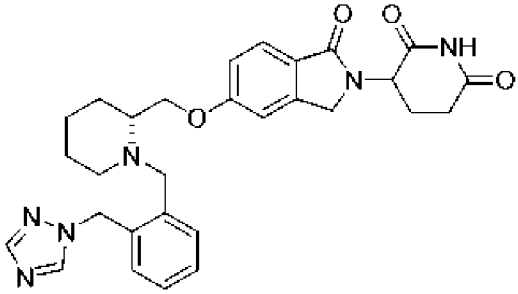
I-50cd		502,3	0,4
I-50ce		450,29	0,35
I-50cf		555,38	0,49
I-50cg		577,3	0,33
I-50ch		510,31	0,41

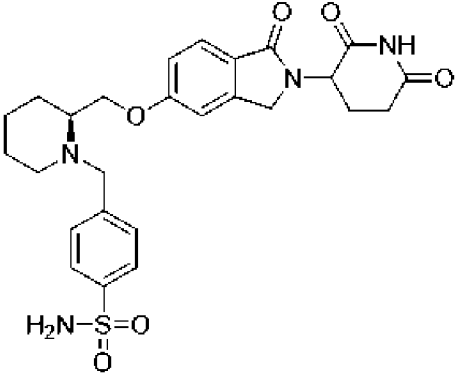
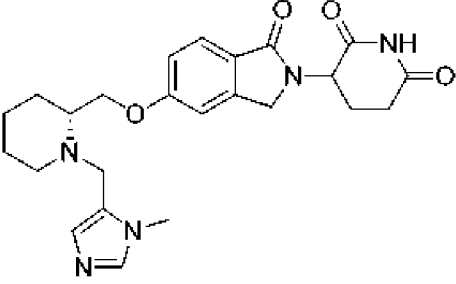
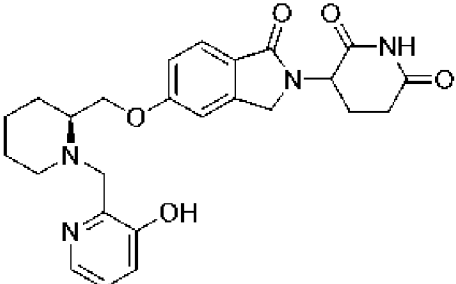
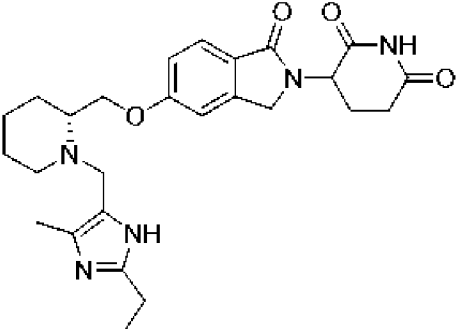
I-50ci		494,36	0,42
I-50cj		478,34	0,43
I-50ck		528,32	0,43
I-50cl		589,36	0,47

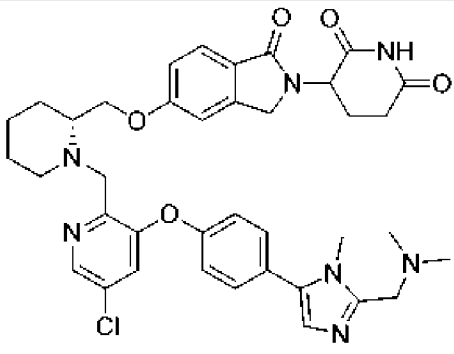
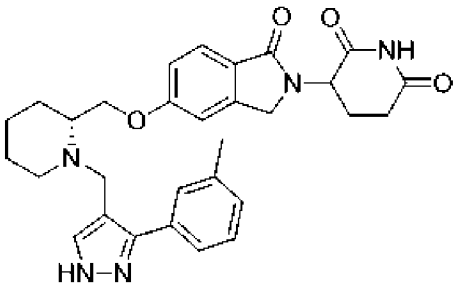
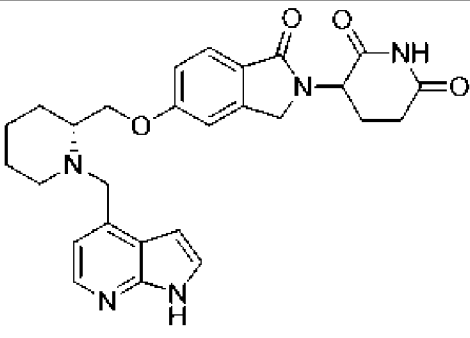
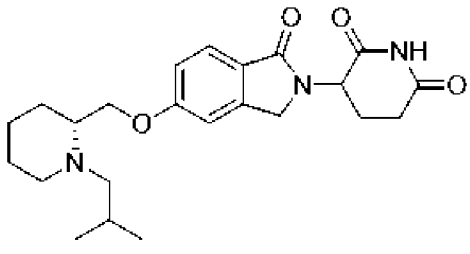
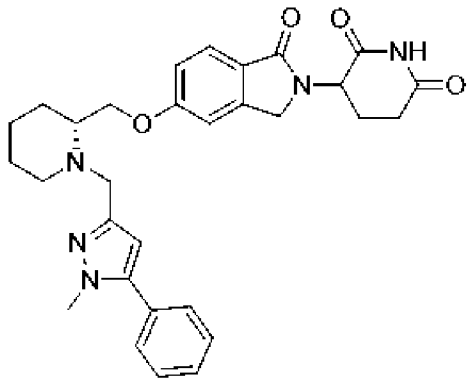
I-50cm		503,31	0,4
I-50cn		470,32	0,37
I-50co		546,4	0,32
I-50cp		580,29	0,43

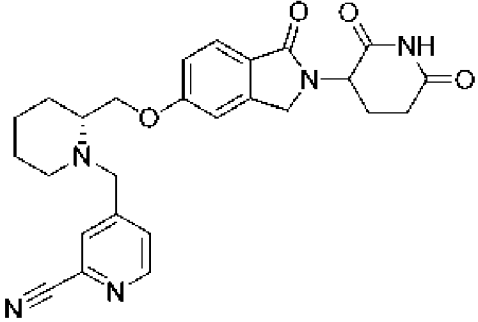
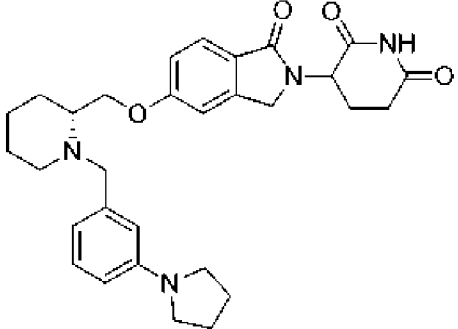
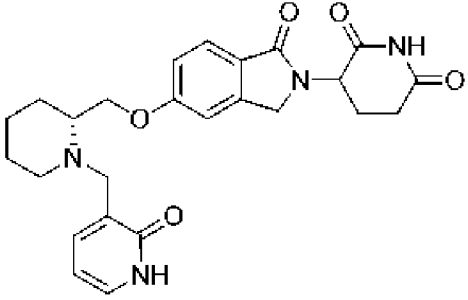
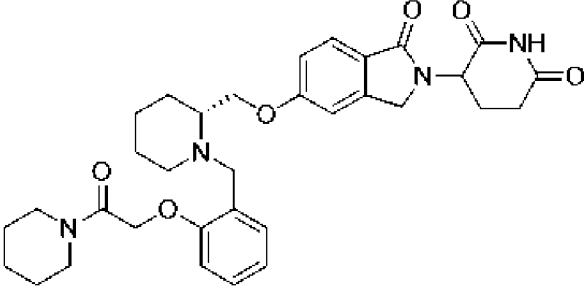
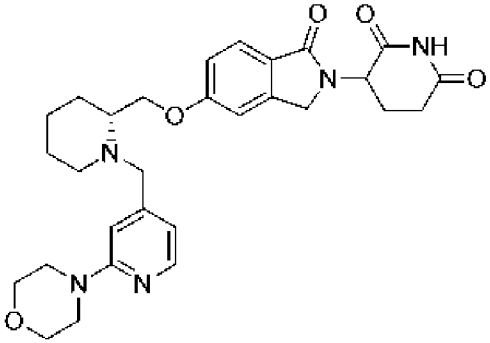
I-50cq		450,25	0,35
I-50cr		589,34	0,47
I-50cs		452,31	0,34
I-50ct		516,32	0,38
I-50cu		534,35	0,42

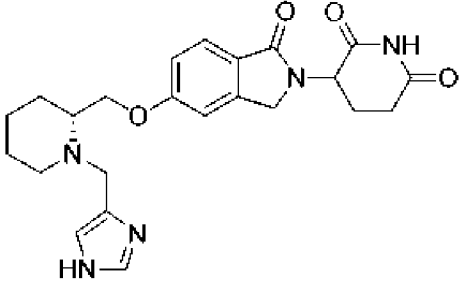
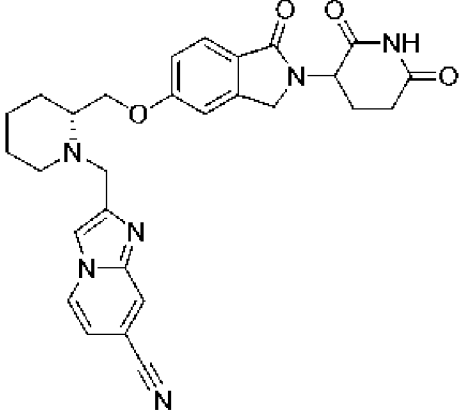
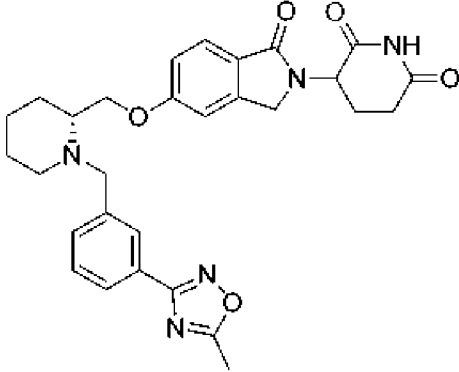
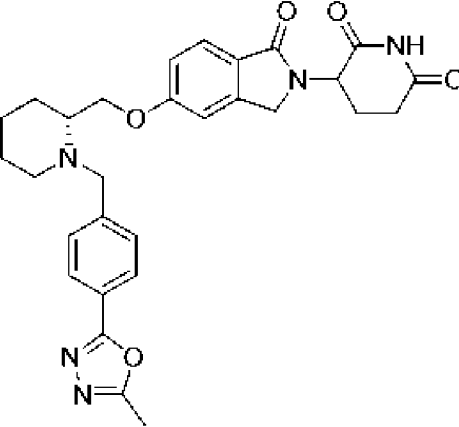
I-50cv		465,31	0,35
I-50cw ¹ H ЯМР: (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> =8,2, 3,9 Гц, 1H), 7,26-7,12 (m, 3H), 7,06 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,39-4,17 (m, 5H), 3,79 (dd, <i>J</i> =14,1, 3,4 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 3H).		502,32	0,45
I-50cx		488,31	0,38
I-50cy		480,34	0,34

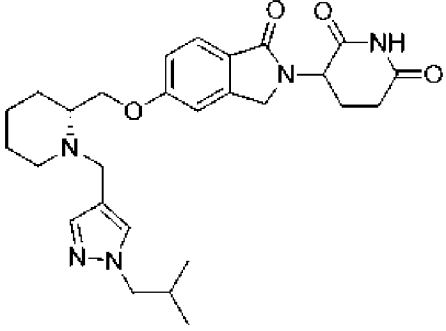
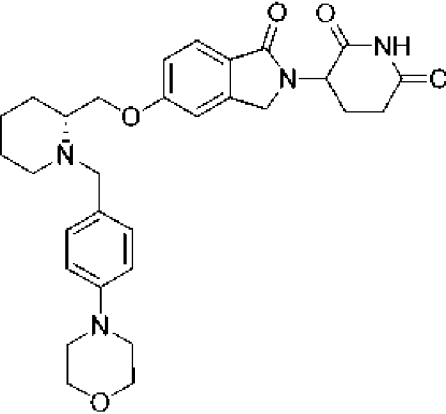
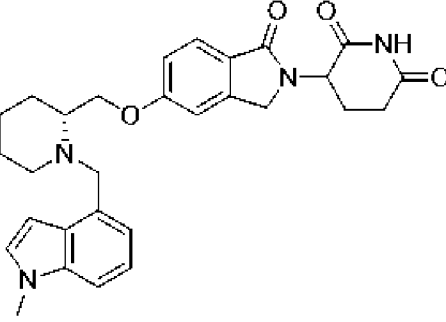
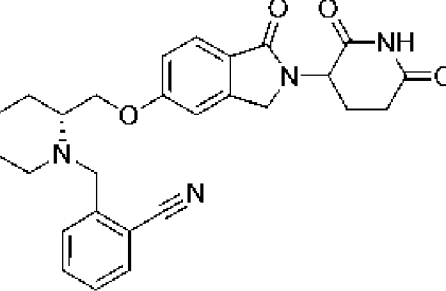
I-50cz		498,33	0,4
I-50da		496,3	0,36
I-50db		484,2	0,42
I-50dc		640,31	0,48
I-50dd		529,32	0,39

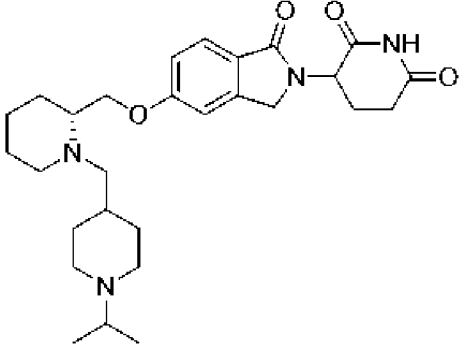
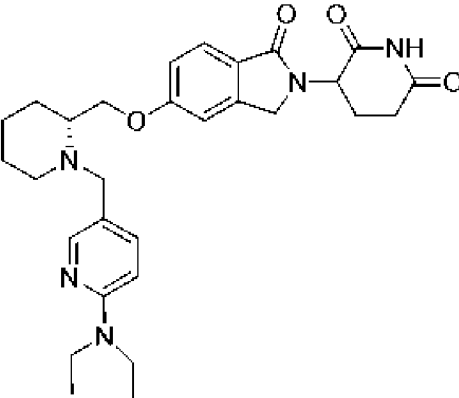
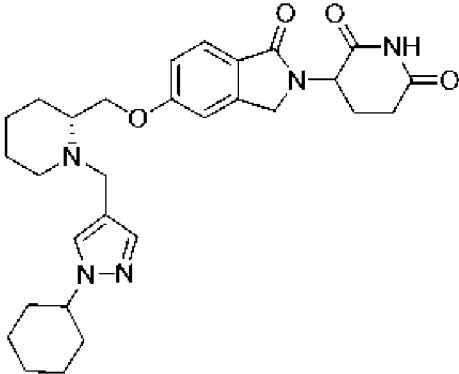
I-50de		527,29	0,35
I-50de ¹ H ЯМР: (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,08 (dd, <i>J</i> =13,2, 2,3 Гц, 1H), 4,28 (m, 3H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> =14,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,39 (qd, <i>J</i> =13,2, 2,06 Гц, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,59-1,34 (m, 2H).		452,29	0,35
I-50dg		465,31	0,39
I-50dh		480,36	0,34

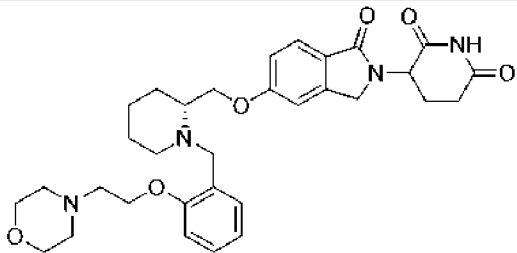
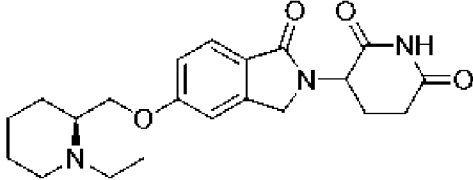
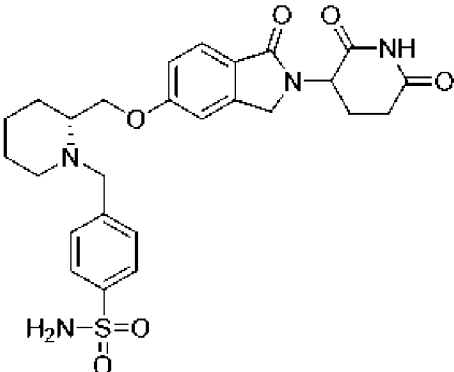
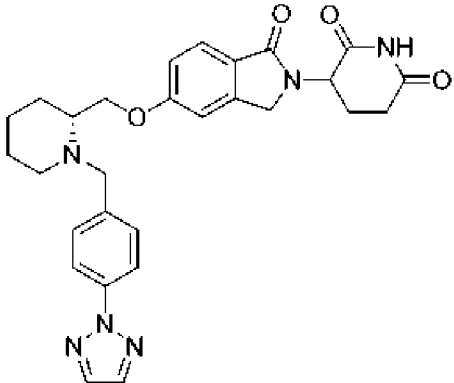
I-50di		712,35	0,4
I-50dj		528,32	0,43
I-50dk		488,29	0,37
I-50dl		414,3	0,39
I-50dm		528,34	0,45

I-50dn		474,31	0,4
I-50do		517,35	0,48
I-50dp		465,31	0,35
I-50dq		589,36	0,48
I-50dr		534,33	0,37

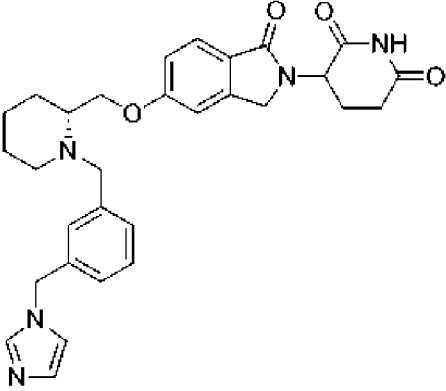
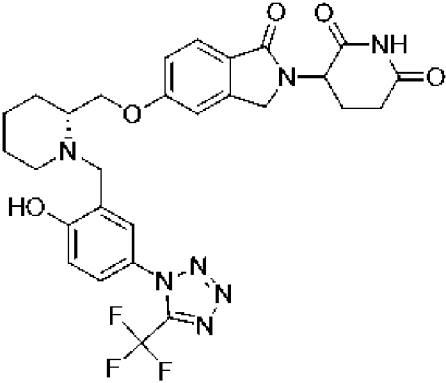
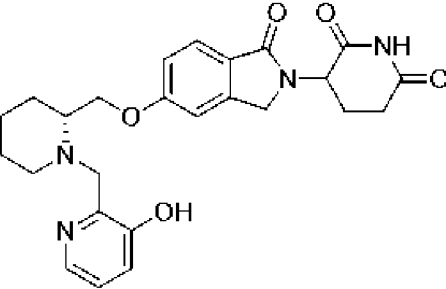
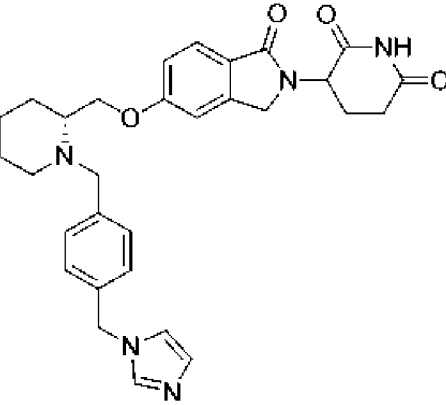
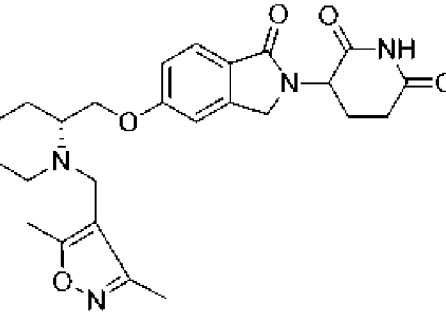
I-50ds		438,25	0,34
I-50dt		513,29	0,37
I-50du		530,33	0,43
I-50dv		530,32	0,39

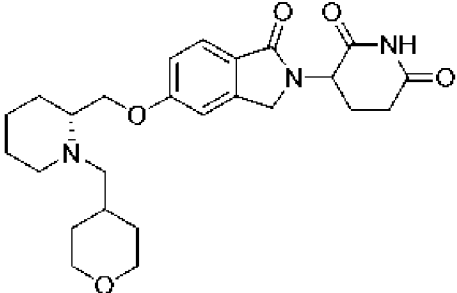
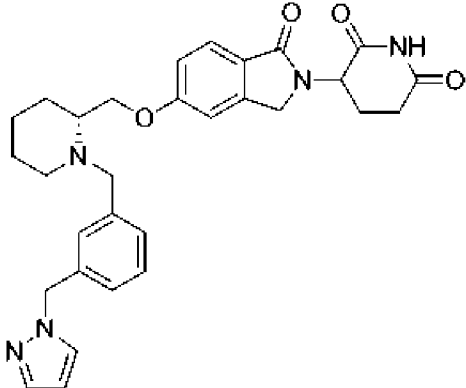
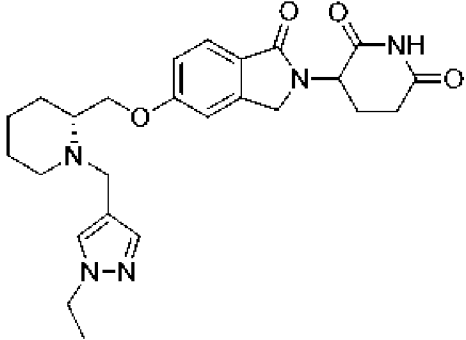
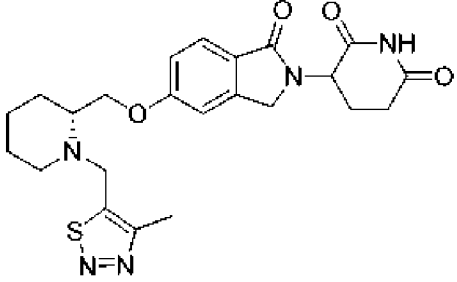
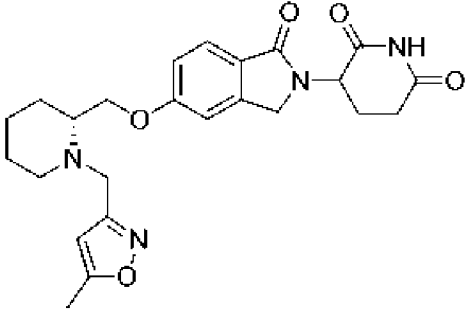
I-50dw ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=8,3, 2,2$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=14,2, 2,2$ Гц, 1H), 4,44-4,21 (m, 3H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,85 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,70 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,17-1,93 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 3H), 0,80 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).		494,36	0,42
I-50dx		533,3	0,41
I-50dy		501,3	0,44
I-50dz		473,31	0,42

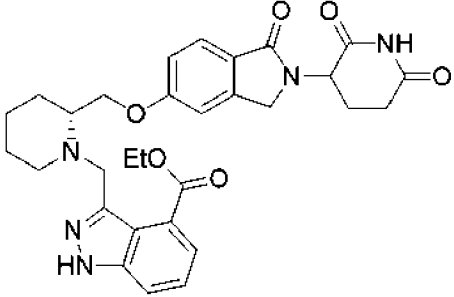
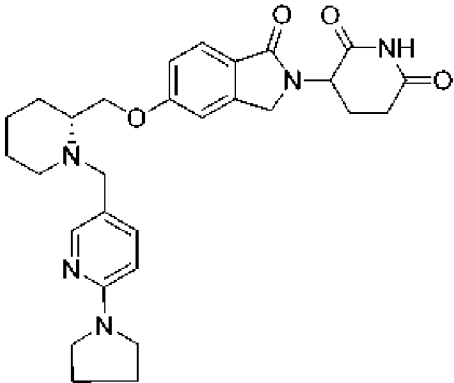
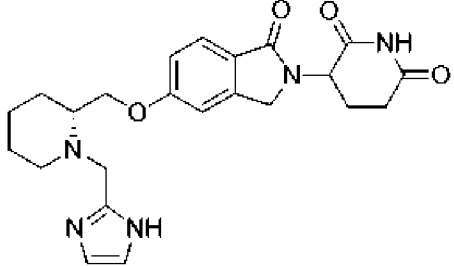
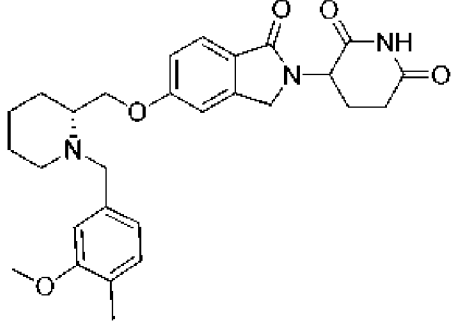
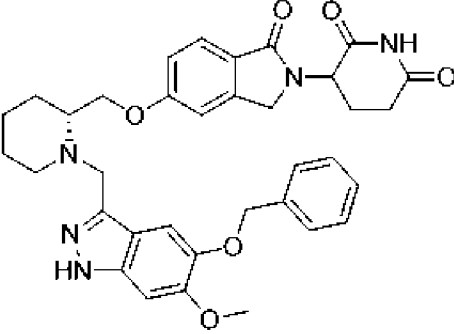
I-50ea		497,4	0,3
I-50eb	 ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i>=2,3 Гц, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i>=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,08 (dd, <i>J</i>=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,45-4,20 (m, 3H), 4,14 (dd, <i>J</i>=10,3, 5,1 Гц, 1H), 3,45 (q, <i>J</i>=7,0 Гц, 4H), 3,28 (d, <i>J</i>=13,3 Гц, 1H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,39 (qd, <i>J</i>=12,7, 12,3, 4,1 Гц, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 6H).	520,3	0,36
I-50ec	 ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 5,09 (dd, <i>J</i>=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,40 (d, <i>J</i>=17,4 Гц, 2H), 4,17-3,98 (m, 2H), 3,71 (d, <i>J</i>=14,2 Гц, 1H), 3,54 (d, <i>J</i>=14,2 Гц, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,04-1,89 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 3H), 1,70-1,13 (m, 11H).	520,35	0,45

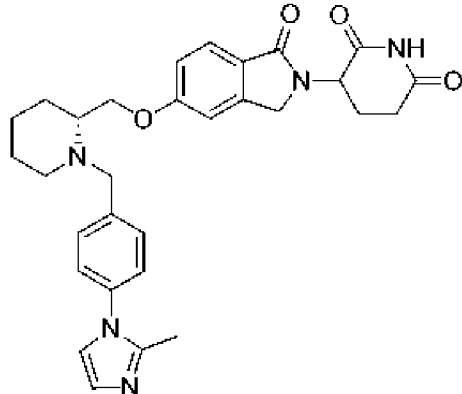
		577,3	0,34
I-50ee		386,2	0,36
I-50ef		527,26	0,35
I-50eg		515,32	0,42

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,00-6,86 (m, 2H), 5,08 (dd, $J=14,2, 1,2$ Гц, 1H), 4,42-4,22 (m, 3H), 4,17-4,00 (m, 3H), 3,95 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,91 (ddd, $J=17,2, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,69-2,35 (m, 5H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,72-1,30 (m, 4H).

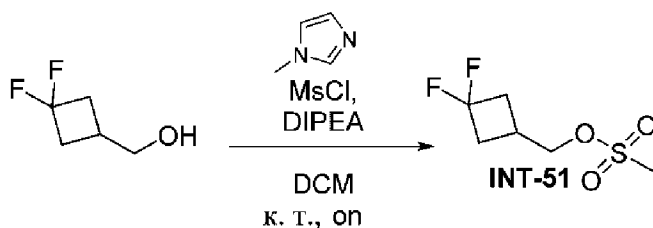
I-50eh		528,3	0,32
I-50ei		600,27	0,44
I-50ej		465,31	0,39
I-50ek		528,3	0,31
I-50el		467,31	0,37

I-50em		456,33	0,36
I-50en		528,3267	0,42
I-50eo		466,31	0,37
I-50ep		470,25	0,46
I-50eq		453,2667	0,39

I-50er		560,32	0,47
I-50es		518,3	0,33
I-50et		438,28	0,4
I-50eu		492,32	0,46
I-50ev		624,3333	0,47

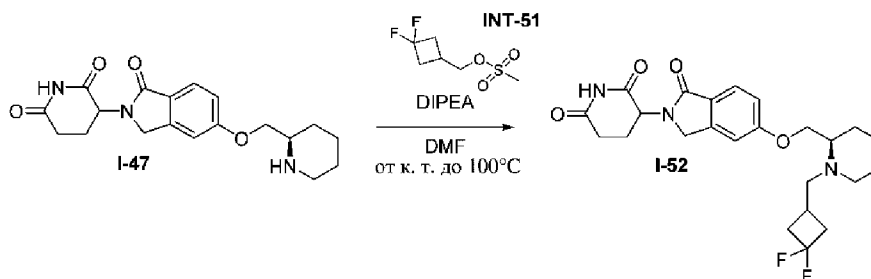
I-50ew		528,3	0,32
--------	--	-------	------

Пример 27. (3,3-Дифторциклобутил)метилметансульфонат (INT-51)



В раствор (3,3-дифторциклобутил)метанола (0,16 г, 1,310 ммоль) в DCM (1,4 мл) добавляли DIPEA (0,46 мл, 2,62 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (0,21 мл, 2,62 ммоль), и метансульфонилхлорид (0,15 мл, 1,96 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и затем разбавляли с помощью DCM (30 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 М водного раствора HCl три раза и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия дважды. Объединенные органические фазы пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением (3,3-дифторциклобутил)метилметансульфоната **INT-51** (227 мг, 1,134 ммоль, выход 87%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,33-4,24 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 2H).

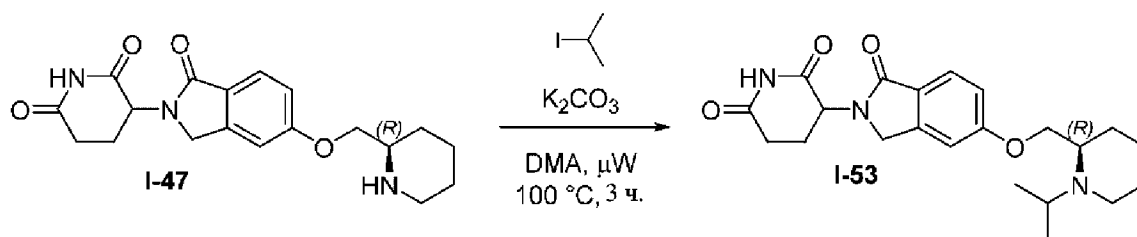
Пример 28. Диастереомер 3-(5-(((R)-1-((3,3-дифторциклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



(3,3-Дифторциклобутил)метилметансульфонат **INT-51** (101 мг, 0,504 ммоль) добавляли во флакон объемом 40 мл и растворяли в DMF (2,1 мл). 1-(Гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (0,15 г, 0,420 ммоль) добавляли с последующим добавлением DIPEA (0,15 мл, 0,839 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч., при 50°C в течение 18 ч., при

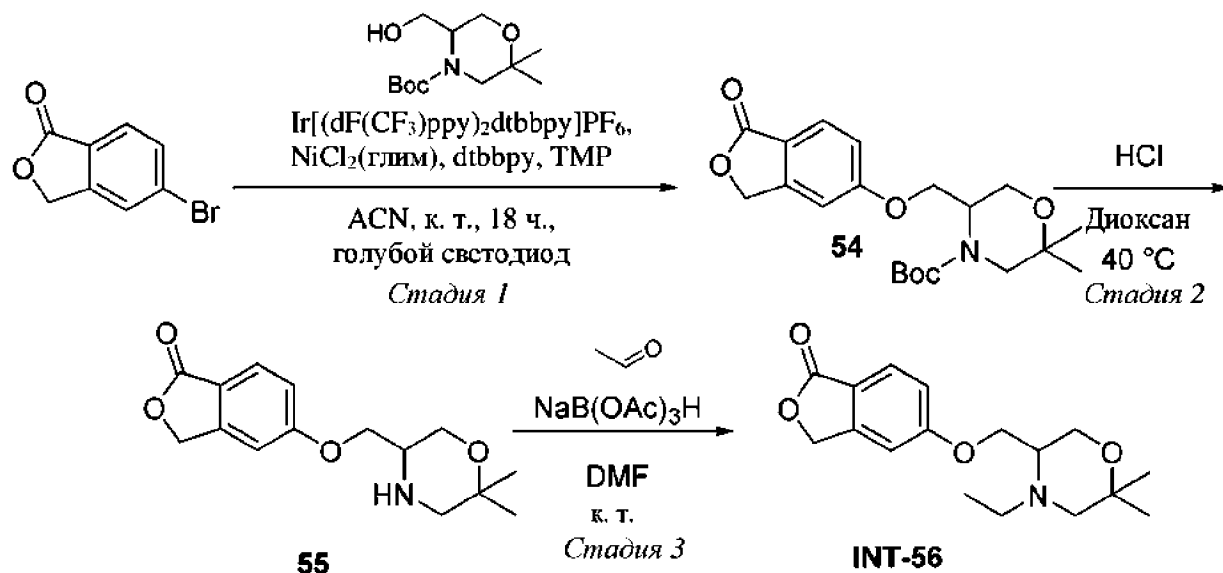
60°C в течение 24 ч., затем при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-((3,3-дифторциклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-52** (38,9 мг, 0,081 ммоль, выход 19,28%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 462,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,40 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,28 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 1H), 2,98-2,77 (m, 3H), 2,74-2,57 (m, 4H), 2,45-2,13 (m, 6H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 2H), 1,58-1,27 (m, 4H).

Пример 29. 3-(5-(((R)-1-Изопропилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-53)



3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (68 мг, 0,190 ммоль) суспендировали в DMA (1,90 мл). K₂CO₃ (39 мг, 0,285 ммоль) добавляли и полученную смесь вакуумировали и 3 раза обратно заполняли азотом. 2-Йодпропан (0,10 мл, 0,95 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-изопропилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-53** (52,96 мг, 0,130 ммоль, выход 68,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,39 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,20-3,92 (m, 2H), 3,25-3,09 (m, 1H), 2,97-2,70 (m, 3H), 2,59 (ddd, *J*=17,2, 4,7, 2,2 Гц, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,44-1,22 (m, 3H), 1,12-0,98 (m, 3H), 0,96-0,86 (m, 3H).

Пример 30. Энантиомеры 5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-56)



Стадия 1. рац-трет-Бутил-2,2-диметил-5-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (54)

Промежуточное соединение **54** получали в соответствии с общим способом I на основе 4-вос-5-гидроксиметил-2,2-диметил-морфолина (507 мг, 2,065 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением рац-трет-бутил-2,2-диметил-5-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата **54** (587 мг, 1,555 ммоль, выход 83%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 322,1 (масса без трет-бутила). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,73 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,29-4,06 (m, 2H), 3,94-3,54 (m, 5H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Стадия 2. рац-5-((6,6-Диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-он (55)

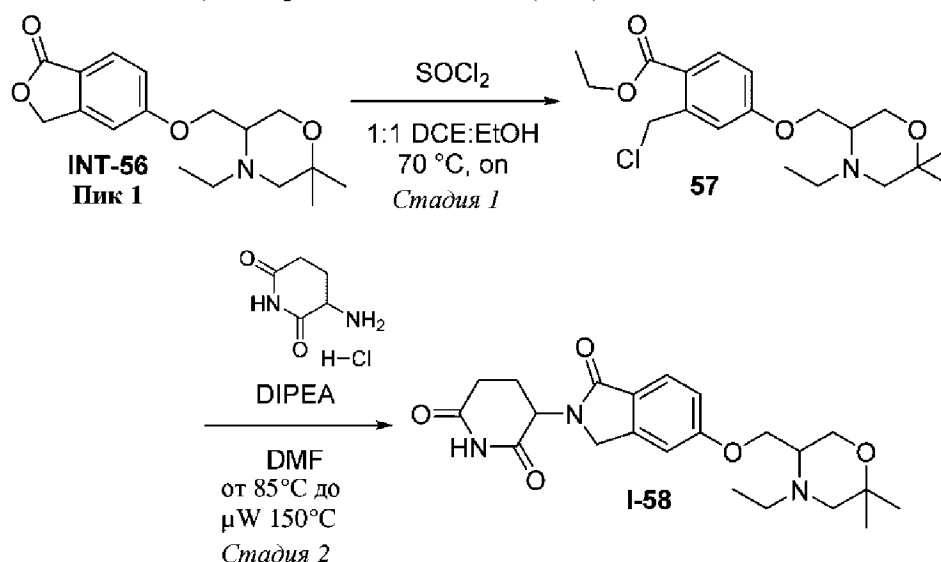
Промежуточное соединение **55** получали в соответствии с общим способом II на основе трет-бутил-2,2-диметил-5-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата **54** (0,587 г, 1,555 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением 5-((6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **55** в виде белого твердого вещества. Неочищенный материал применяли в следующей реакции без очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278,3.

Стадия 3. Энантимеры 5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-56)

INT-56 получали в соответствии с общим способом III на основе 5-((6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **55** (1,11 г, 4,0 ммоль) и ацетальдегида (0,5 мл, 9,33 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане) с получением 5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-56** (275 мг, 0,901 ммоль, выход 22,51%) в виде

розового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 306,5. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,20 (dd, $J=9,5$, 4,4 Гц, 1H), 4,07 (dd, $J=9,5$, 6,4 Гц, 1H), 3,85 (dd, $J=11,6$, 3,5 Гц, 1H), 3,70 (dd, $J=11,6$, 7,0 Гц, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,23 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,05 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). Смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IF; использующийся с CO_2 сорастворитель - 25% MeOH; при 80 г/мин. при 125 бар при 25°C] с получением двух энантиомеров. **Пик 1.** Энантиомер 1 5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (99 мг, 0,324 ммоль, выход 8,10%) в виде светло-желтого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 2,5 мин. **Пик 2.** Энантиомер 2 5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (111,5 мг, 0,365 ммоль, выход 9,13%) в виде светло-красного твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 3,7 мин.

Пример 31. Диастереомер 3-(5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-58)



Стадия 1. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)бензоата (57)

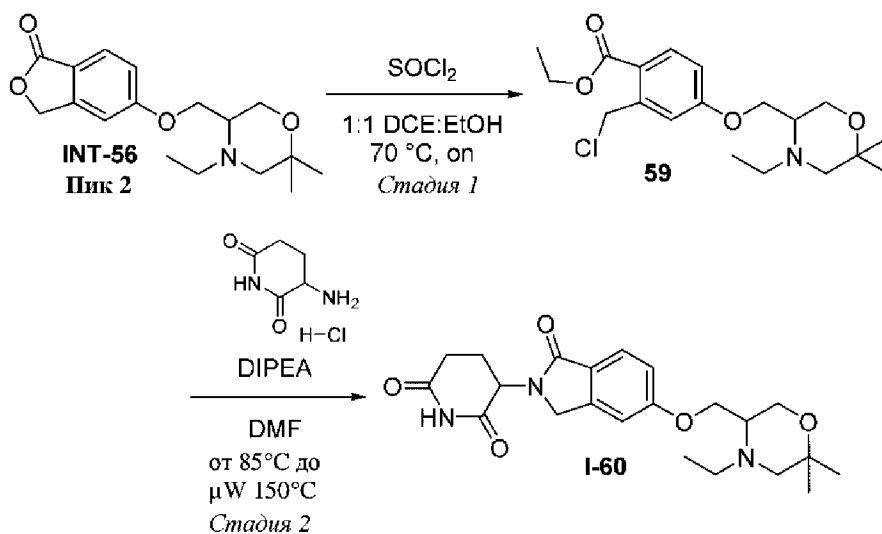
Промежуточное соединение **57** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-((6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-56**, **пик 1**, (99 мг, 0,324 ммоль) с получением отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)бензоата **57** в виде коричневого масла. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 370,4.

Стадия 2. Диастереомер 3-(5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-58)

Соединение **I-58** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)бензоата **57** (120 мг, 0,324 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в

качестве модификатора в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-58** (71 мг, 0,169 ммоль, выход 52,2%) в виде светло-пурпурного твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 416,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,40 (dd, $J=17,4, 1,8$ Гц, 1H), 4,34-4,15 (m, 2H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,74 (dd, $J=11,6, 3,4$ Гц, 1H), 3,57 (dd, $J=11,4, 7,4$ Гц, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,3, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,13 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,98 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 32. Диастереомер 3-(5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-60)



Стадия 1. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)бензоата (59)

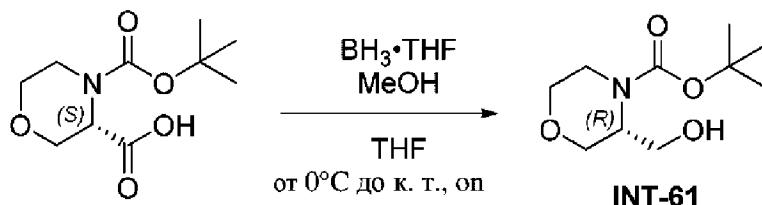
Промежуточное соединение **59** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-((6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-56**, пик 2, (111,5 мг, 0,365 ммоль) с получением этил-2-(хлорметил)-4-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)бензоата **59** в виде коричневого масла. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 370,4.

Стадия 2. Диастереомер (5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-60)

Соединение **I-60** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)бензоата **59** (135 мг, 0,365 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в качестве модификатора в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением (5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-60** (68,1 мг, 0,161 ммоль, выход 44,0%) в виде светло-пурпурного твердого вещества. LCMS

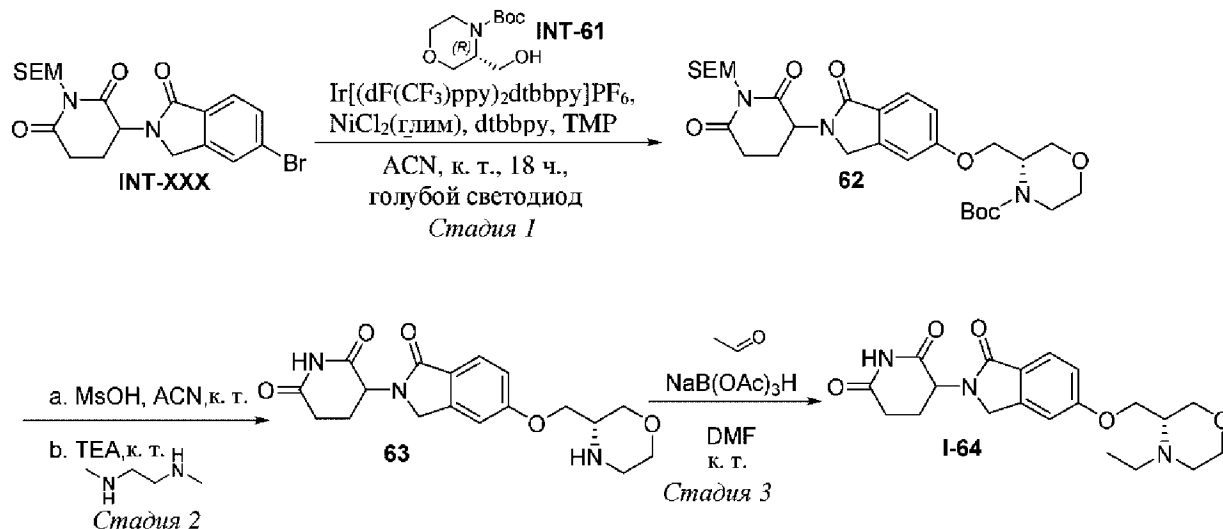
[M+H]⁺: 416,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,40 (dd, *J*=17,6, 1,8 Гц, 1H), 4,34-4,16 (m, 2H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,74 (dd, *J*=11,3, 3,4 Гц, 1H), 3,57 (dd, *J*=11,6, 7,4 Гц, 1H), 2,91 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,98 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 33. трет-Бутил-(R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат (INT-61)



(S)-4-(трет-Бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоновую кислоту (0,2 г, 0,865 ммоль) растворяли в THF (2,9 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана тетрагидрофурана в THF (2,6 мл, 2,59 ммоль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем охлаждали до 0°C, гасили с помощью метанола (2 мл, 49,4 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, растворяли в метаноле (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане с применением обнаружения с помощью ELSD) с получением трет-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата **INT-61** (85 мг, 0,391 ммоль, выход 45,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,04 (s, 1H), 3,94 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,91-3,81 (m, 3H), 3,77 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 3,60 (dd, *J*=11,9, 3,5 Гц, 1H), 3,49 (td, *J*=11,8, 3,1 Гц, 1H), 3,21 (t, *J*=12,6 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H).

Пример 34. Диастереомер 3-(5-(((S)-4-этилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-64)



Стадия

1.

трет-Бутил-(3S)-3-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-

(триметилсилил)этоксидиметилпиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)оксидиметилморфолин-4-карбоксилат (62)

Промежуточное соединение **62** получали в соответствии с общим способом VI на основе трет-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата **INT-61** (58 мг, 0,265 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-(3S)-3-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этоксидиметилпиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)оксидиметилморфолин-4-карбоксилата **62** (119 мг, 0,202 ммоль, выход 91%) в виде белого вязкого твердого вещества. LCMS [M+H-156,3 (TMSCH₂CH₂, трет-бутил)]⁺: 434,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,29-5,13 (m, 3H), 4,43 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4,32-4,23 (m, 3H), 4,18-4,02 (m, 2H), 3,96-3,71 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 3H), 3,51 (td, J=11,9, 3,0 Гц, 1H), 3,13 (t, J=12,7 Гц, 1H), 3,02 (ddd, J=17,8, 4,7, 2,5 Гц, 1H), 2,89 (ddd, J=18,1, 13,3, 5,5 Гц, 1H), 2,32 (qd, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 2,18 (dtd, J=12,8, 5,3, 2,4 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,94 (dd, J=9,2, 7,3 Гц, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 2. **3-(5-(((S)-Морфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (63)**

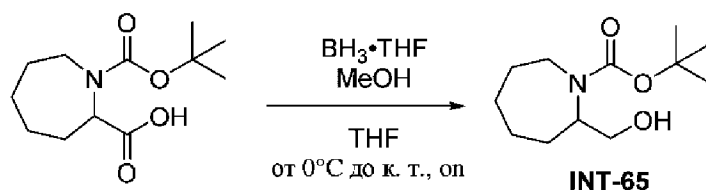
Промежуточное соединение **63** получали в соответствии с общим способом VII на основе трет-бутил-(3S)-3-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этоксидиметилпиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)оксидиметилморфолин-4-карбоксилата **62** (119 мг, 0,202 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этанола с 1% ТЕА в дихлорметане) с получением 3-(5-(((S)-морфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **63** (54,5 мг, 0,152 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 360,3. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,15 (ddd, J=13,2, 5,2, 1,2 Гц, 1H), 4,38 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,42 (ddd, J=11,0, 9,3, 3,1 Гц, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,28 (qd, J=12,9, 5,2 Гц, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H).

Стадия 3. **3-(5-(((S)-4-Этилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-64)**

Соединение **I-64** получали в соответствии с общим способом III на основе раствора 3-(5-(((S)-морфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **63** (54,5 мг, 0,152 ммоль) и ацетальдегида (0,05 мл, 0,91 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((S)-4-этилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-64** (24,6 мг, 0,062 ммоль, выход 40,6%) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 388,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 1H), 7,00 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,98 (ddd, J=9,8, 6,2, 1,9 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=11,1, 3,0 Гц, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,41

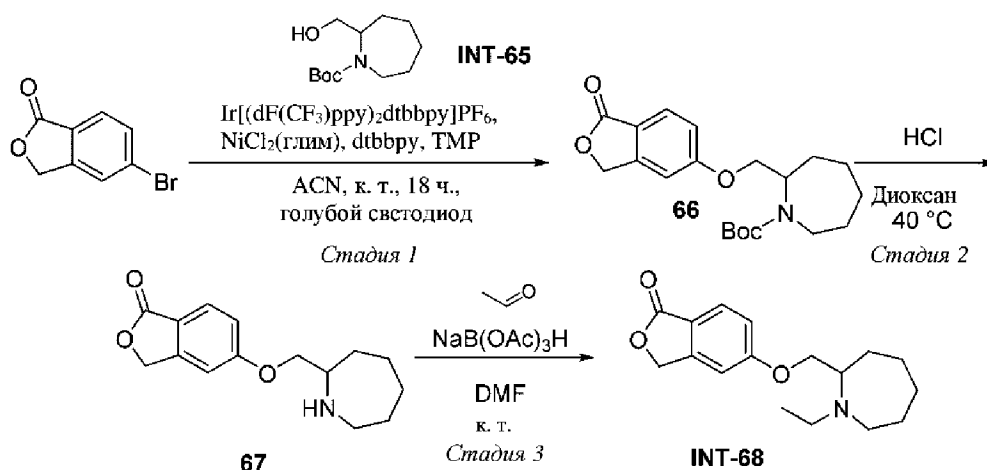
(dd, $J=11,0, 7,3$ Гц, 1H), 2,91-2,76 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 0,93 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 35. трет-Бутил-2-(гидроксиметил)азепан-1-карбоксилат, 2-(гидроксиметил)азепан-1-карбоновая кислота (INT-65)



1-(трет-Бутоксикарбонил)азепан-2-карбоновую кислоту (0,3 г, 1,233 ммоль) растворяли в THF (4,1 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана тетрагидрофурана в THF (3,70 мл, 3,70 ммоль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (3 мл, 74,2 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и затем повторно растворяли в метаноле (5 мл), перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане с применением детектора ELSD) с получением трет-бутил-2-(гидроксиметил)азепан-1-карбоксилата **INT-65** (209 мг, 0,911 ммоль, выход 73,9%) в виде прозрачного масла. LCMS $[M+H-\text{трет-бутил}]^+$: 174,2. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,10-3,97 (m, 1H), 3,95-3,65 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,76-2,63 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 9H), 1,25-1,10 (m, 2H).

Пример 36. Энантимеры 5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-68)



Стадия 1. рац-трет-Бутил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)азепан-1-карбоксилат (66)

Промежуточное соединение **66** получали в соответствии с общим способом I на основе трет-бутил-2-(гидроксиметил)азепан-1-карбоксилата **INT-65** (209 мг, 0,912 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование

с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)азепан-1-карбоксилата **66** (245 мг, 0,678 ммоль, выход 78%) в виде вязкого желтого твердого вещества. LCMS [M+H-6,3 (TMSCH₂CH₂, трет-бутил)]⁺: 306,3. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,77-7,70 (m, 1H), 6,99 (dt, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J*=14,4, 2,1 Гц, 1H), 5,23-5,12 (m, 2H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,87-3,65 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 9H), 1,28-1,17 (m, 3H).

Стадия 2. рац-5-(Азепан-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-он (67)

Промежуточное соединение **67** получали в соответствии с общим способом II на основе трет-бутил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)азепан-1-карбоксилата **66** (245 мг, 0,678 ммоль) с получением 5-(азепан-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-она **67** в виде белого твердого вещества. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без очистки. LCMS [M+H]⁺: 262,2.

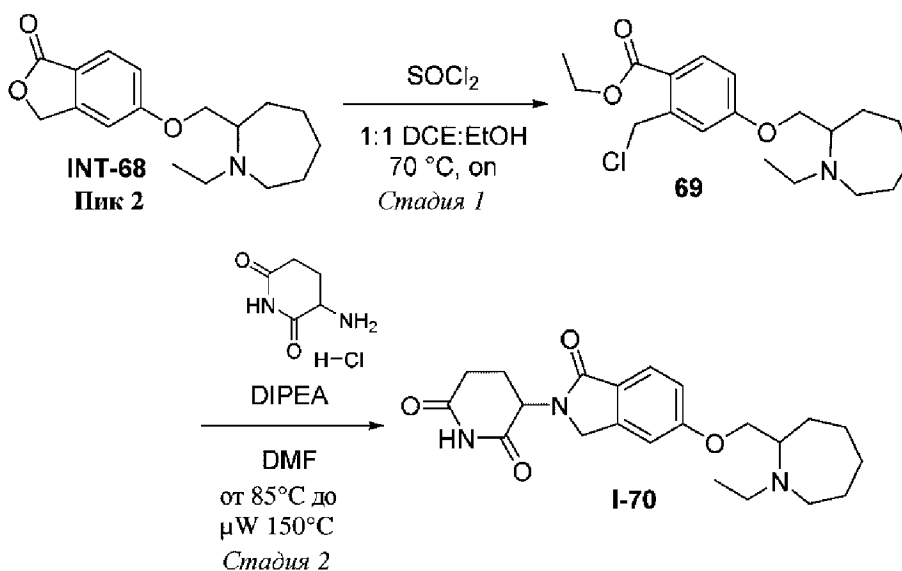
Стадия 3. Энантиомеры 5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-68)

INT-68 получали в соответствии с общим способом III на основе 5-(азепан-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-она **67** (0,18 г, 0,678 ммоль) и ацетальдегида (0,23 мл, 4,07 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% этилацетата в гептане) с получением энантиомерной смеси 5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-68** (101 мг, 0,349 ммоль, выход 51,5%) в виде кремового твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 290,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,99 (dd, *J*=9,1, 4,9 Гц, 1H), 3,82 (dd, *J*=9,1, 7,7 Гц, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,74-1,34 (m, 6H), 1,09 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). Смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 2,1×25,0 см Chiralcel OD-H; использующийся с CO₂ сорастворитель - 15% IPA с 0,25% изопропиламина; при 100 г/мин. при 100 бар при 25°C] с получением двух энантиомеров.

Пик 1. Энантиомер 1 5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-он (27,7 мг, 0,096 ммоль, выход 14,12%) в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 1,84 мин.

Пик 2. Энантиомер 2 5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (30 мг, 0,104 ммоль, выход 15,29%) в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 2,05 мин.

Пример 37. 3-(5-((1-Этилазепан-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-70)



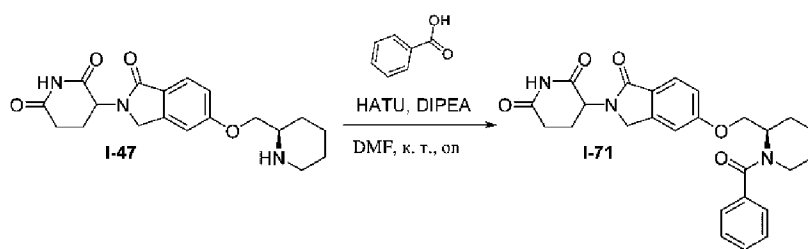
Стадия 1. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((1-этилазепан-2-ил)метокси)бензоата (69)

Промежуточное соединение **69** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(азепан-2-илметокси)изобензофуран-1(3Н)-она **INT 68, пик 2**, (30 мг, 0,104 ммоль) с получением этил-2-(хлорметил)-4-((1-этилазепан-2-ил)метокси)бензоата **69** в виде коричневого масла. Неочищенный материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 354,1.

Стадия 2. Диастереомерная смесь 3-(5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-70)

Соединение **I-70** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-((1-этилазепан-2-ил)метокси)бензоата **69** (36,8 мг, 0,104 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% триэтиламина в качестве модификатора в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (с элюированием с помощью 35-60% ACN в воде с 5 mM NH_4OH в качестве модификатора). Чистые фракции лиофилизировали с получением 3-(5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-70** (3,95 мг, 9,00 мкмоль, выход 8,65%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12-7,04 (m, 1H), 6,97 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,96-3,65 (m, 2H), 2,98-2,60 (m, 5H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,68-1,19 (m, 8H), 0,93 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 38. 3-(5-(((R)-1-Бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-71)

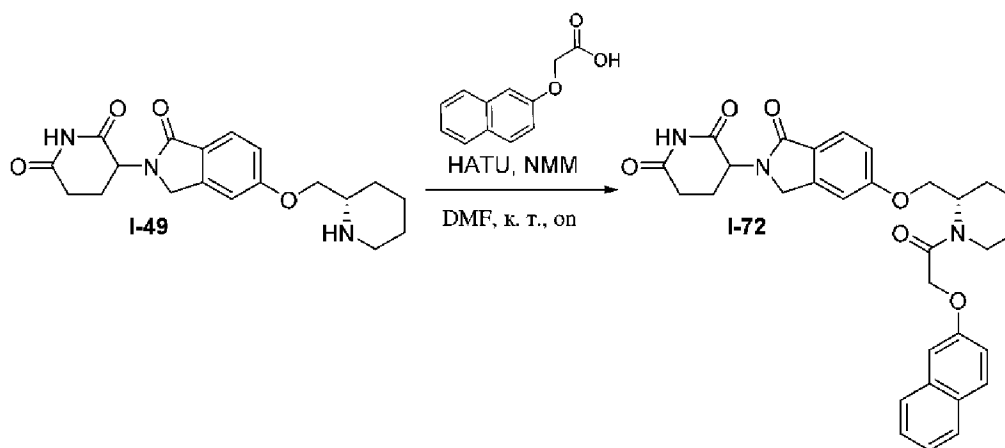


Бензойную кислоту (9,16 мг, 0,075 ммоль) растворяли в DMF (0,75 мл). HATU (34 мг, 0,090 ммоль) и DIPEA (0,03 мл, 0,15 ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Раствор 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (27 мг, 0,075 ммоль) в DMF (0,75 мл) добавляли и перемешивание продолжали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью кислотной HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью 15-40% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-71** (21,3 мг, 0,046 ммоль, выход 61,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 462,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48-6,86 (m, 7H), 5,08 (dd, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,60-3,94 (m, 5H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,91 (ddd, $J=17,3, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,59 (dt, $J=16,6, 3,5$ Гц, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,86-1,55 (m, 5H), 1,50-1,33 (m, 1H).

Следующие соединения получали в соответствии с **примером 38** на основе конечного продукта из **примера 24 (I-47)** или **примера 25 (I-49)**.

Номер соединения	Структура	LCMS $[M+H]$	LCMS Rt
I-71a		428,2	0,56
I-71b		453,2	0,53

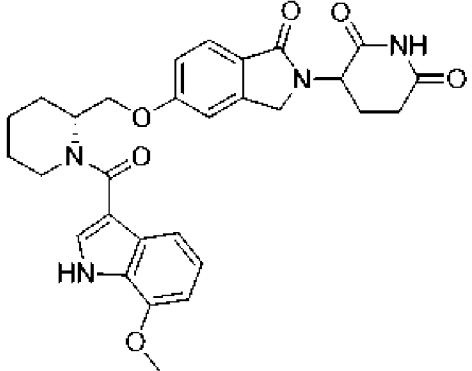
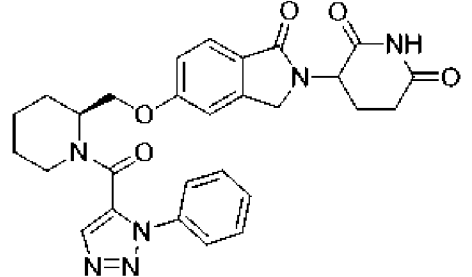
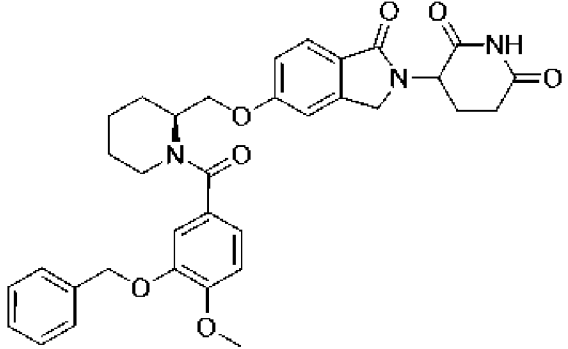
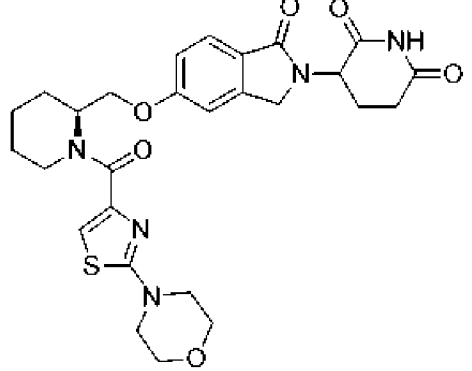
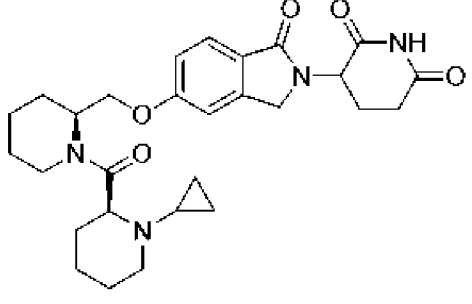
Пример 39. 3-(5-(((S)-1-(2-(Нафталин-2-илокси)ацетил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-72)

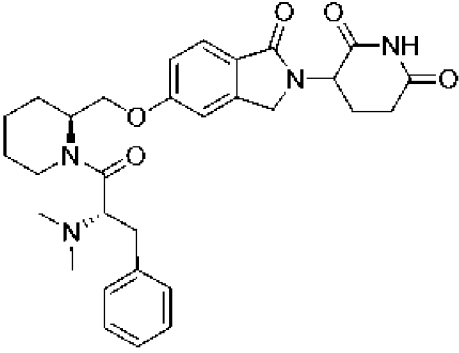
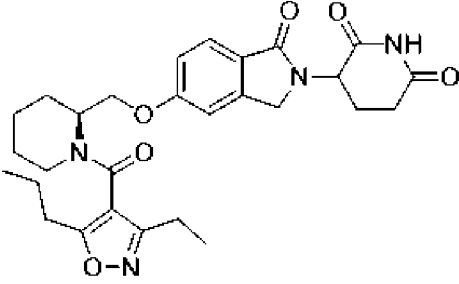
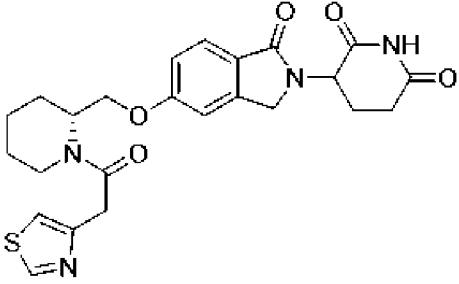
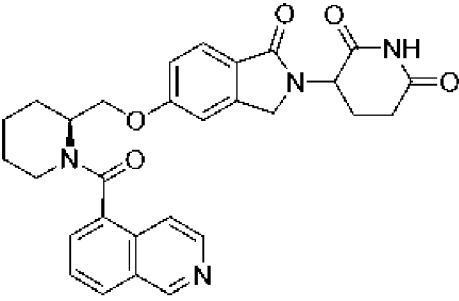
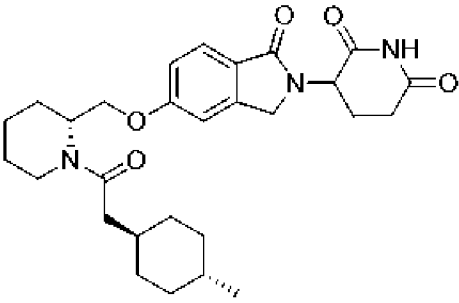


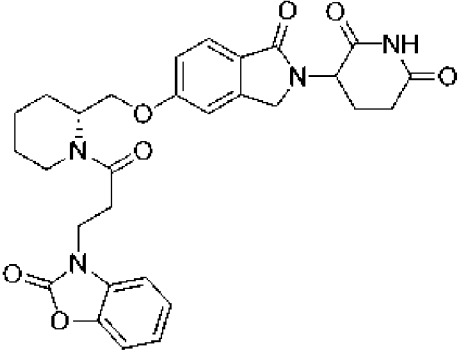
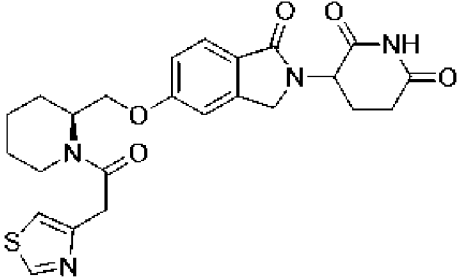
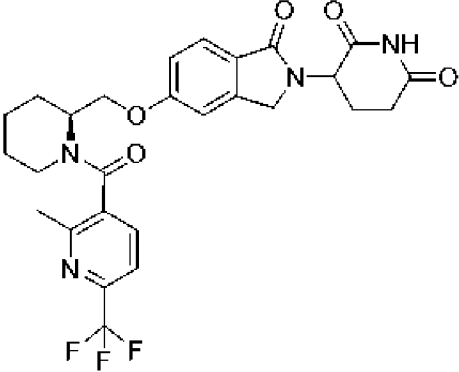
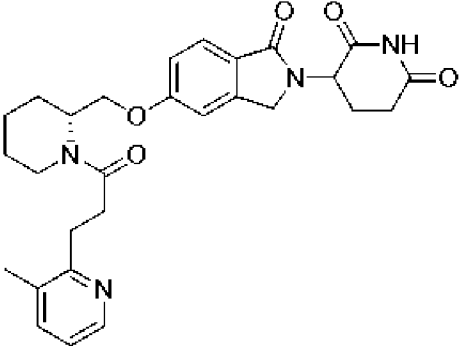
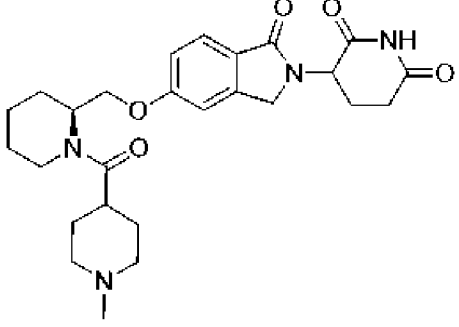
В реакционный флакон, содержащий 2-(нафталин-2-илокси)уксусную кислоту (11,9 мг, 0,059 ммоль) в DMF (200 мкл), добавляли раствор HATU (22,3 мг, 0,059 ммоль) в DMF (200 мкл) с последующим добавлением смеси 3-(1-оксо-5-(((S)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-49** (12 мг, 0,034 ммоль) и NMM (0,02 мл, 0,168 ммоль) в DMF (600 мкл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью кислотной HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью 10-90% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением 3-(5-(((S)-1-(2-(нафталин-2-илокси)ацетил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-72** (10,9 мг, 0,019 ммоль, выход 55,9%). LCMS $[M+H]^+$: 542,3, Rt 0,62 мин.

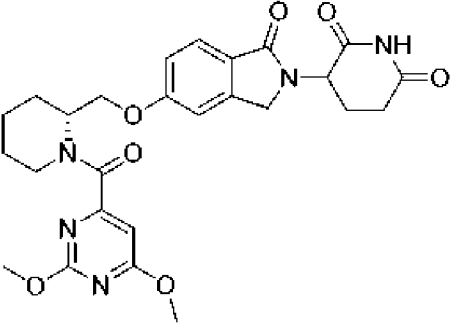
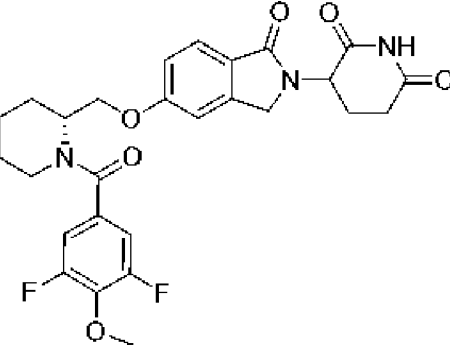
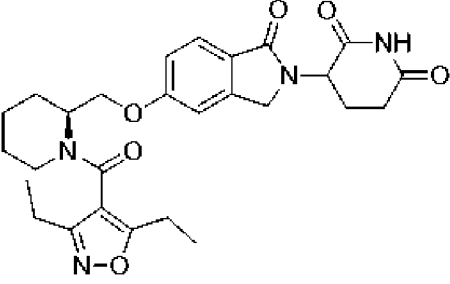
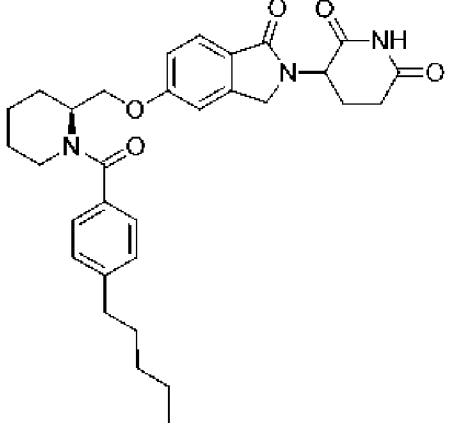
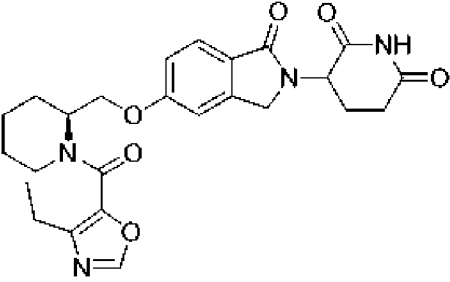
Следующие соединения получали в соответствии с **примером 39** на основе конечного продукта из **примера 24 (I-47)** или **примера 25 (I-49)**.

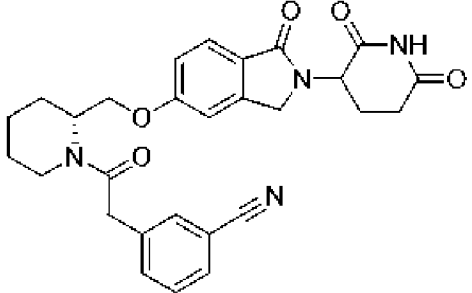
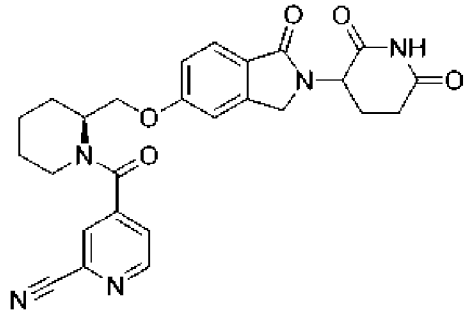
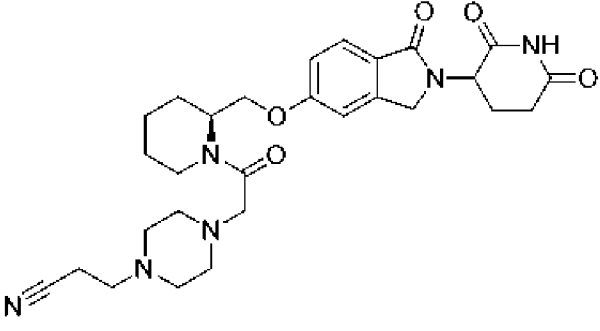
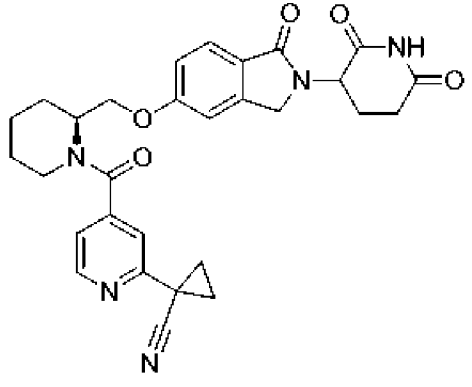
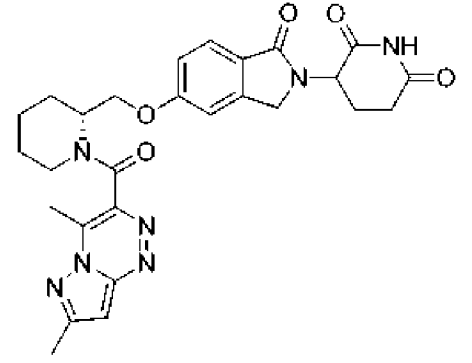
Номер соединения	Структура	LCMS $[M+H]$	LCMS Rt
I-72a		542,22	0,5

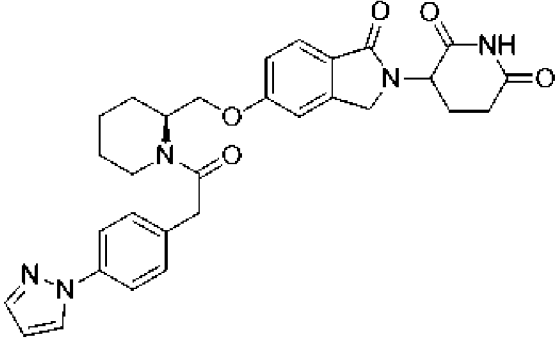
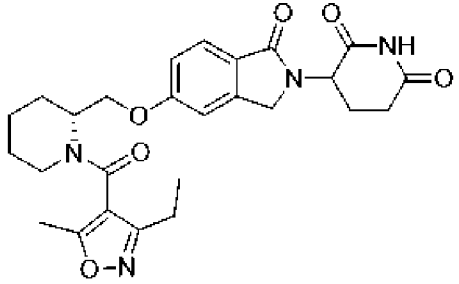
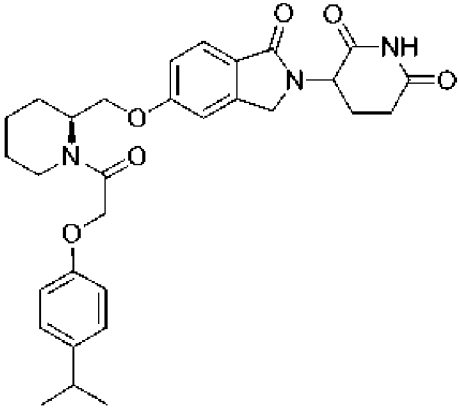
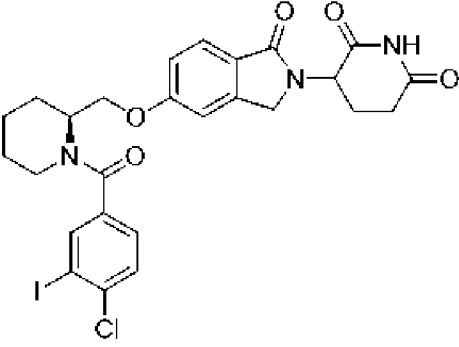
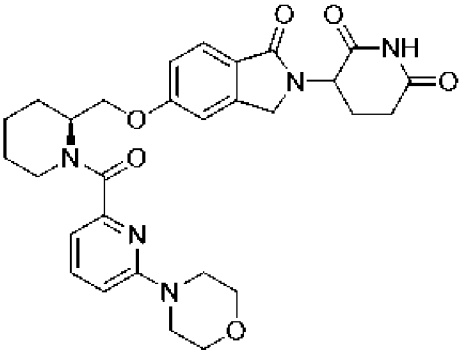
I-72b		531,25	0,59
I-72c		529,29	0,55
I-72d		598,3	0,61
I-72e		554,25	0,56
I-72f		509,32	0,42

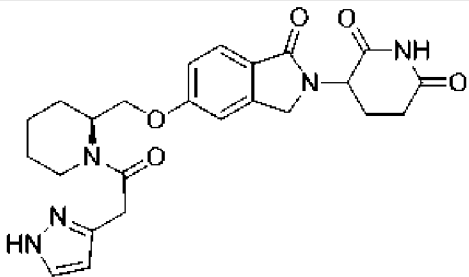
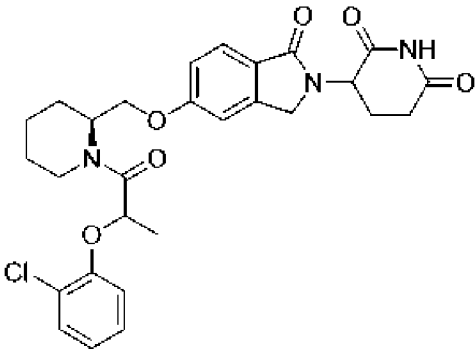
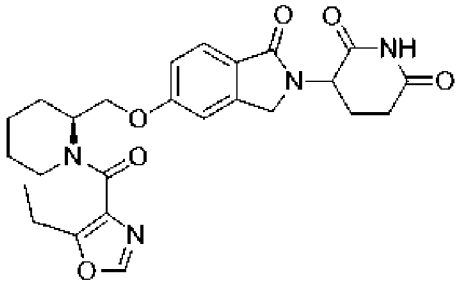
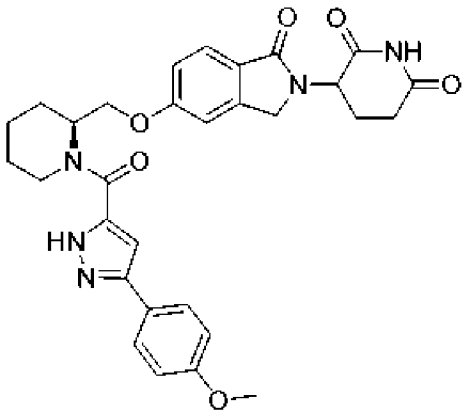
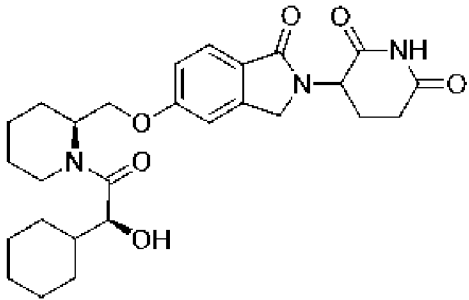
I-72g		533,33	0,48
I-72h		523,2	0,59
I-72i		483,24	0,52
I-72j		513,28	0,5
I-72k		496,36	0,66

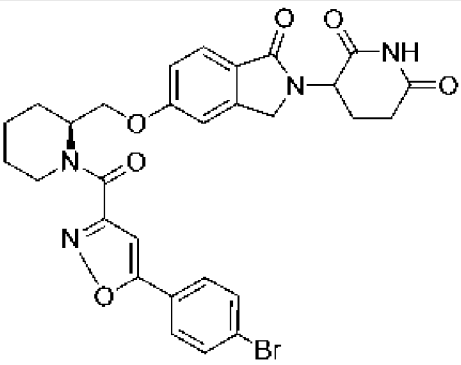
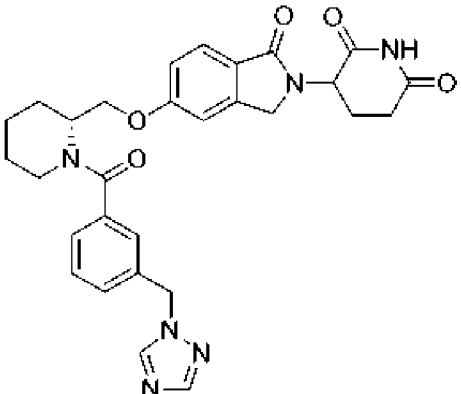
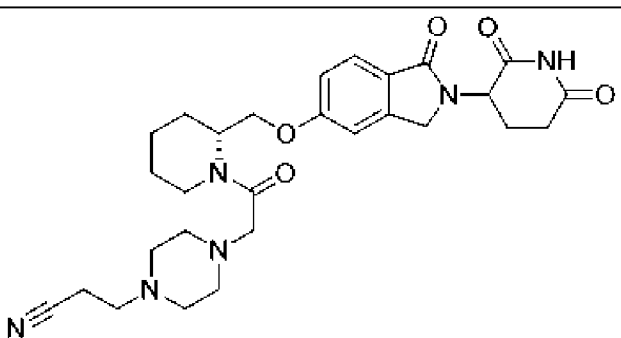
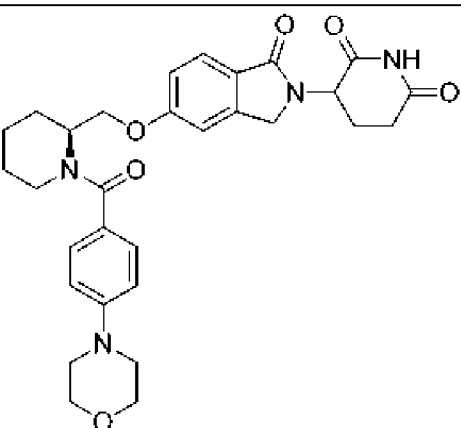
I-72l		547,28	0,57
I-72m		483,26	0,52
I-72n		545,3	0,58
I-72o		505,29	0,45
I-72p		483,34	0,42

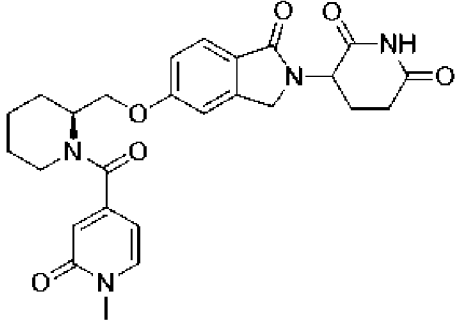
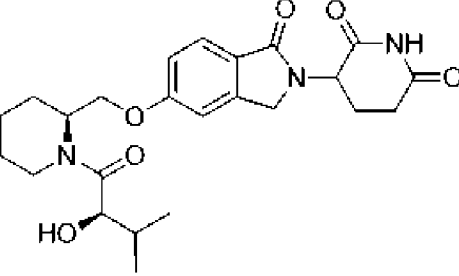
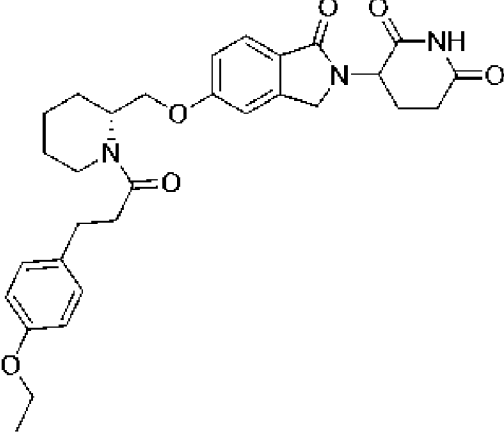
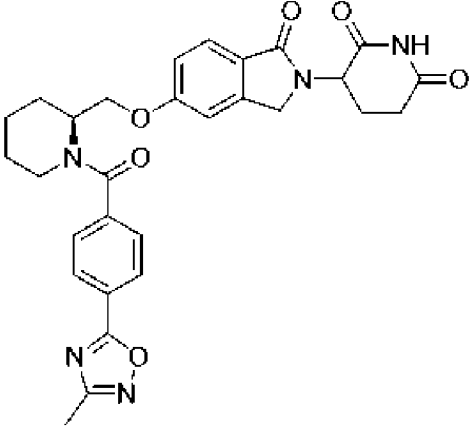
I-72q		524,26	0,56
I-72r		528,25	0,58
I-72s		509,2	0,57
I-72t		532,33	0,68
I-72u		481,29	0,54

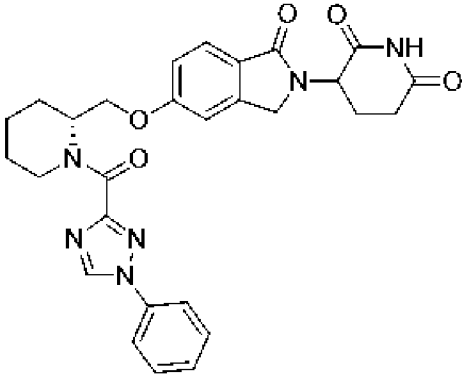
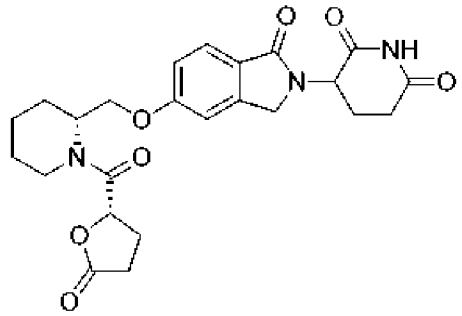
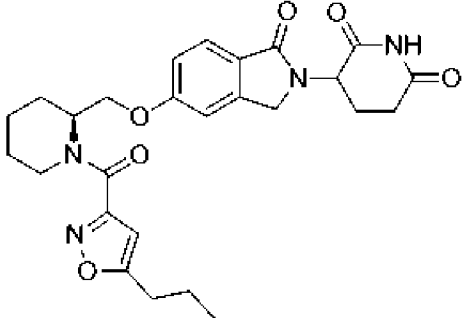
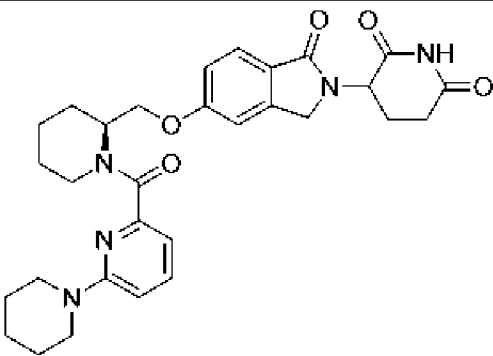
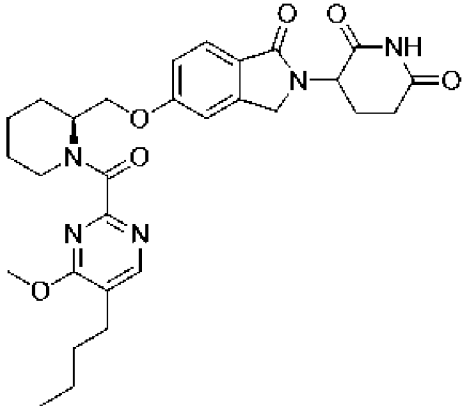
I-72v		501,27	0,55
I-72w		488,27	0,51
I-72x		537,33	0,4
I-72y		528,25	0,55
I-72z		532,3	0,54

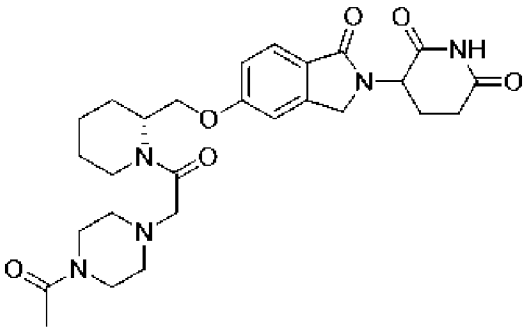
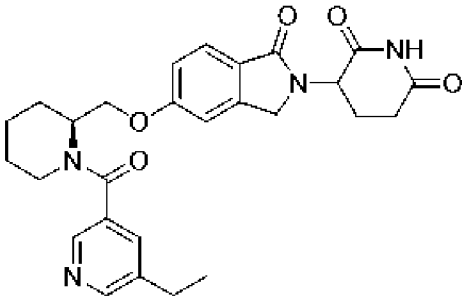
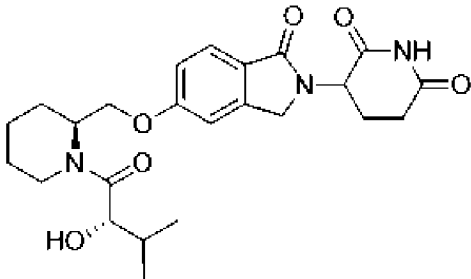
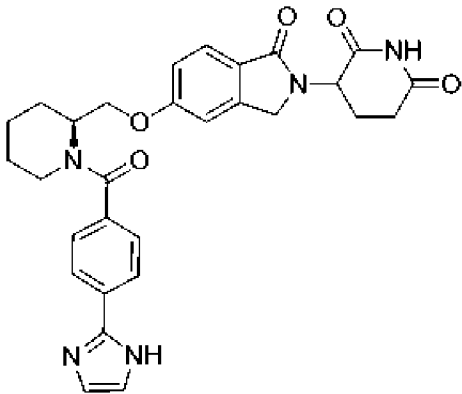
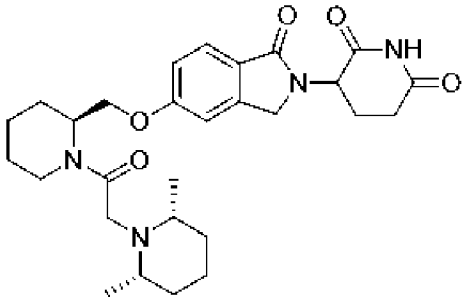
I-72aa		542,32	0,57
I-72ab		495,29	0,55
I-72ac		534,29	0,64
I-72ad		622,08	0,62
I-72ae		548,33	0,56

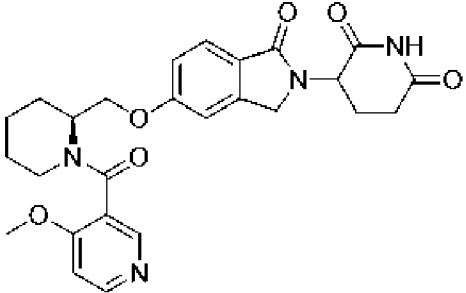
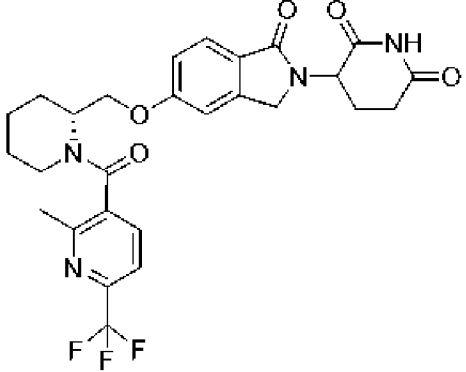
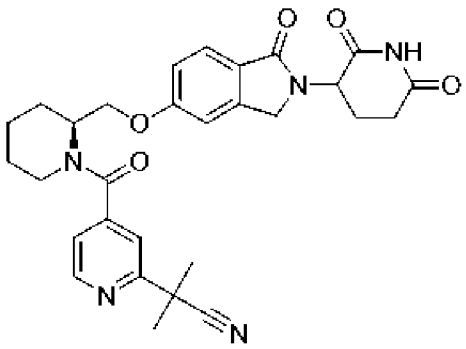
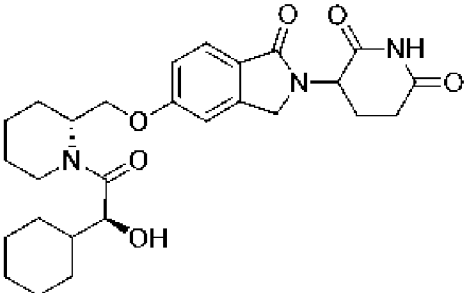
I-72af		466,29	0,51
I-72ag		540,3	0,62
I-72ah		481,26	0,56
I-72ai		558,3	0,58
I-72aj		498,34	0,6

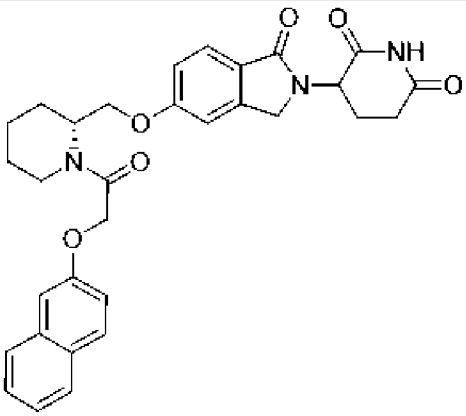
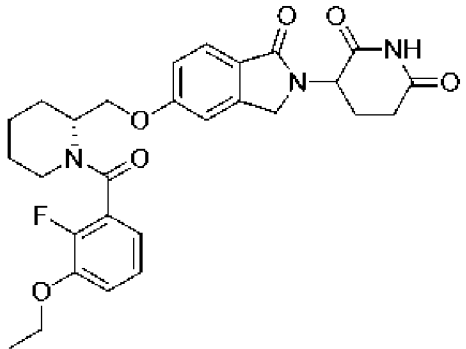
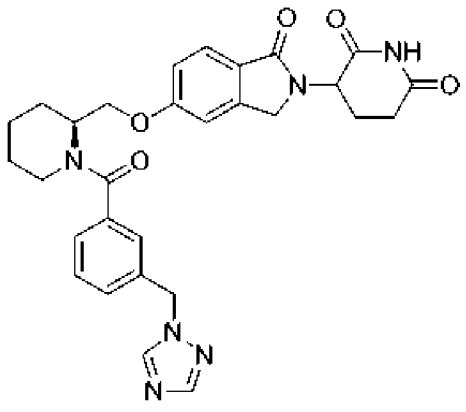
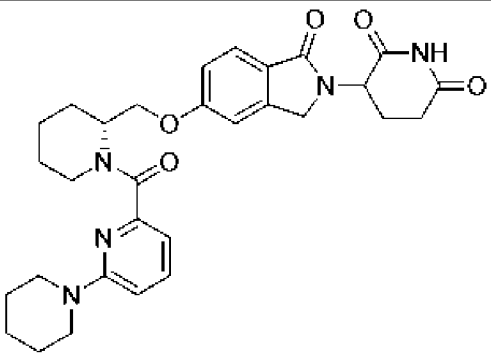
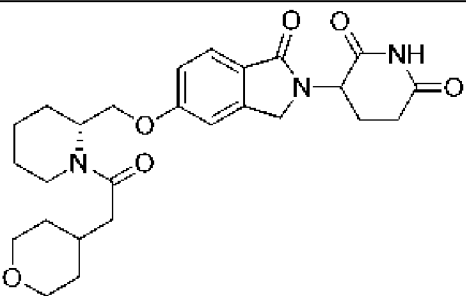
I-72ak		607,2	0,63
I-72al		543,28	0,52
I-72am		537,36	0,4
I-72an		547,32	0,56

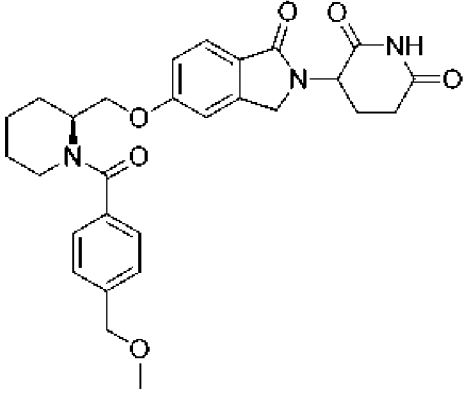
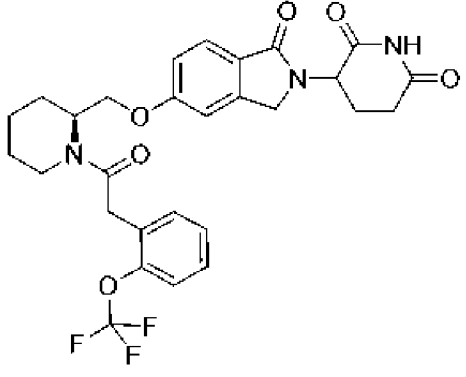
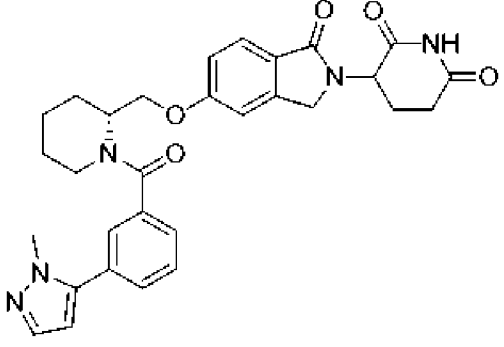
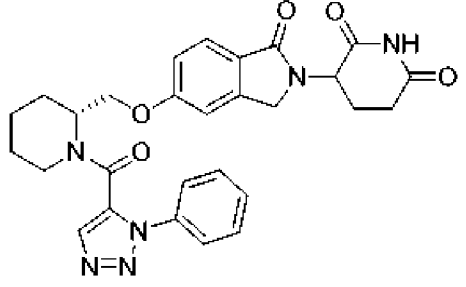
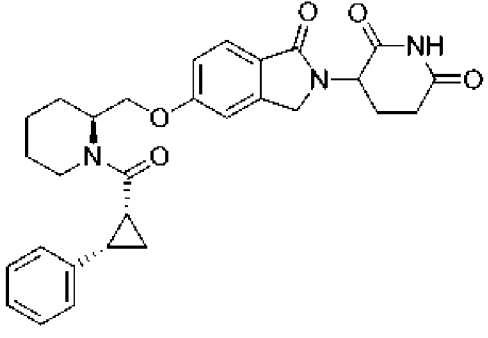
I-72ao		493,32	0,49
I-72ap		458,27	0,56
I-72aq		534,29	0,62
I-72ar		544,25	0,58

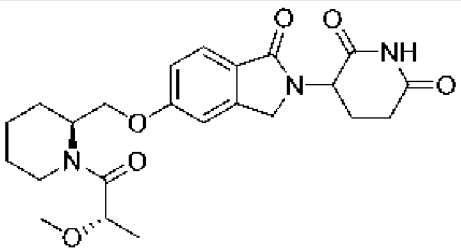
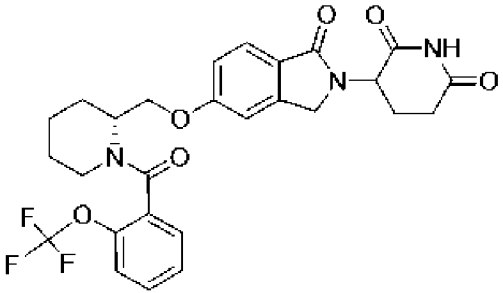
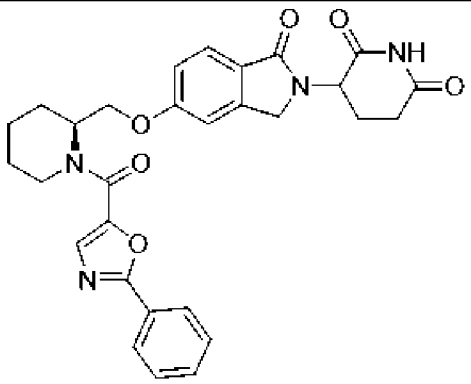
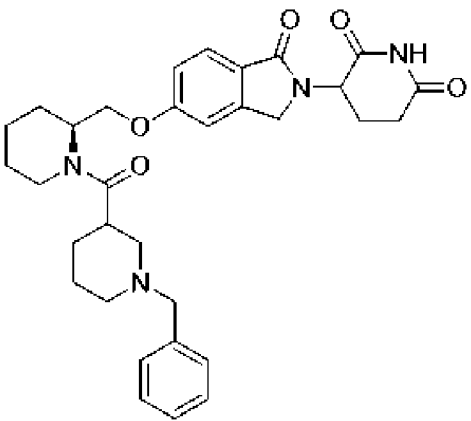
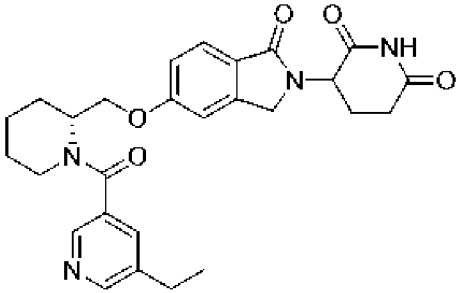
I-72as		529,26	0,57
I-72at		470,24	0,48
I-72au		495,28	0,59
I-72av		546,36	0,62
I-72aw		550,2	0,62

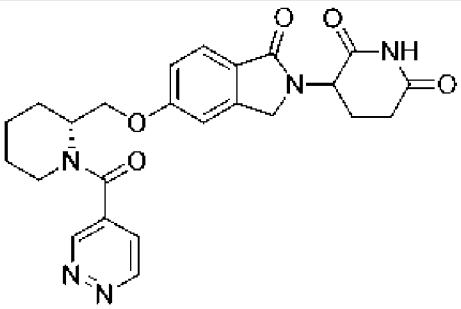
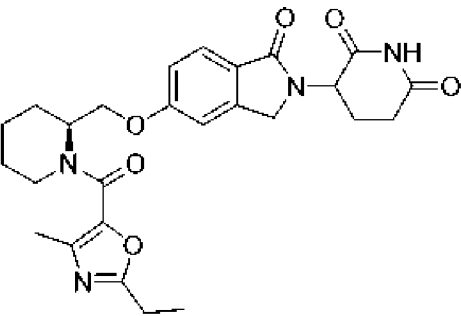
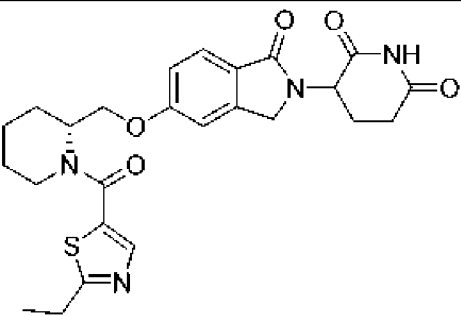
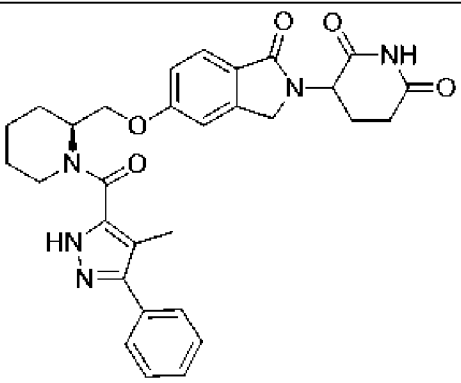
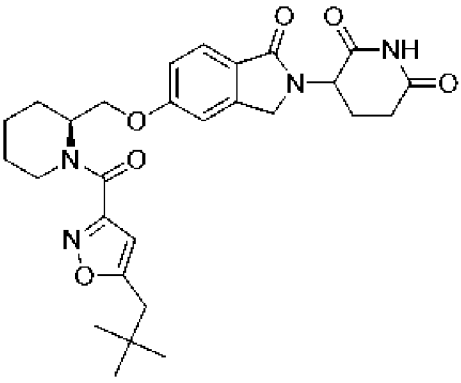
I-72ax		526,35	0,4
I-72ay		491,31	0,54
I-72az		458,27	0,55
I-72ba		528,31	0,44
I-72bb		511,34	0,43

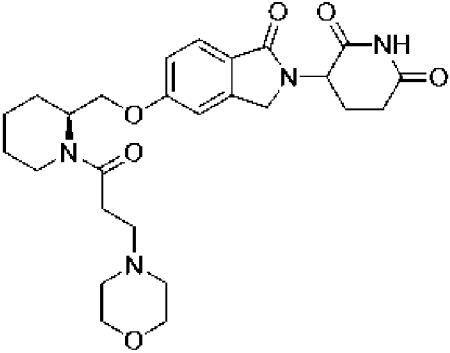
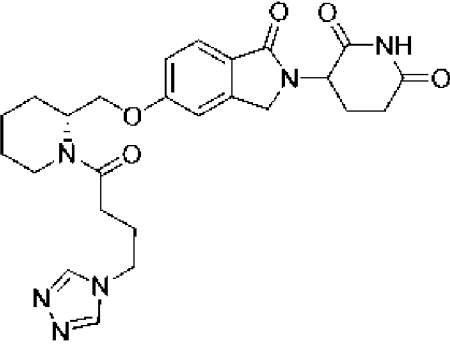
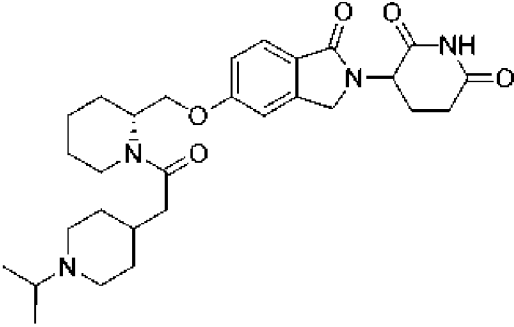
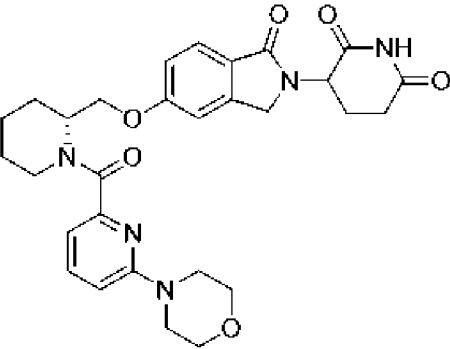
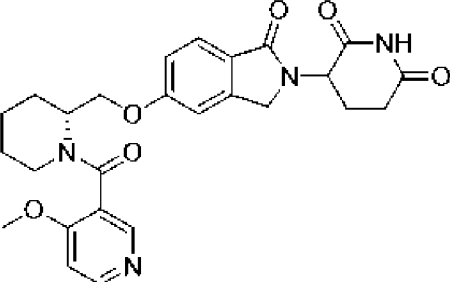
I-72bc		493,31	0,45
I-72bd		545,22	0,58
I-72be		530,29	0,55
I-72bf		498,33	0,61

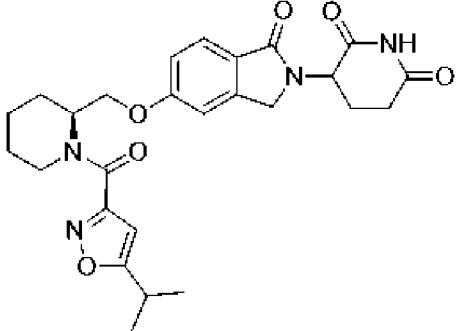
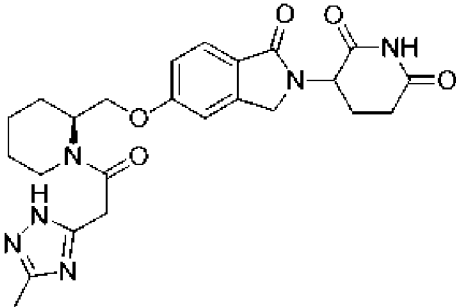
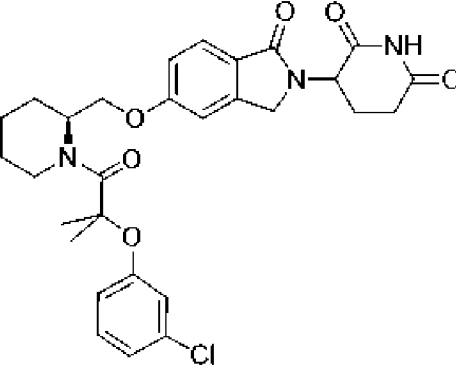
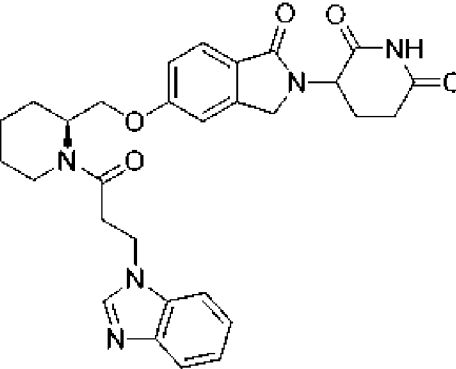
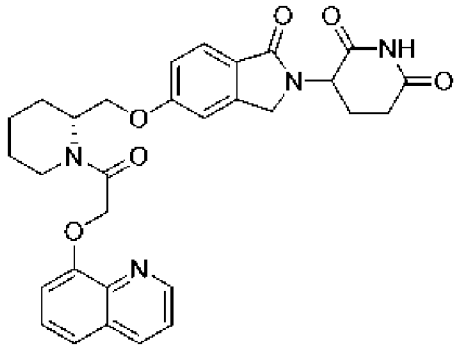
I-72bg		542,23	0,62
I-72bh		524,26	0,59
I-72bi		543,3	0,52
I-72bj		546,33	0,62
I-72bk		484,3	0,54

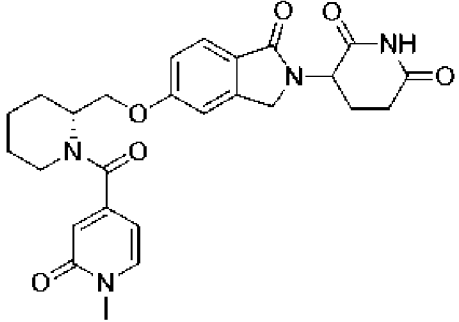
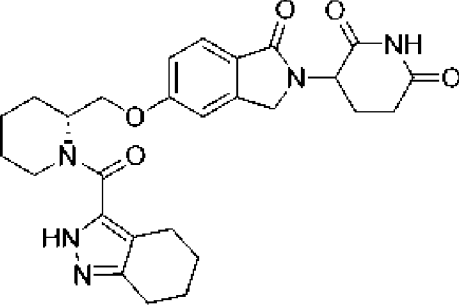
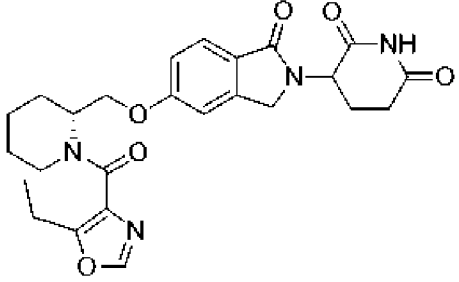
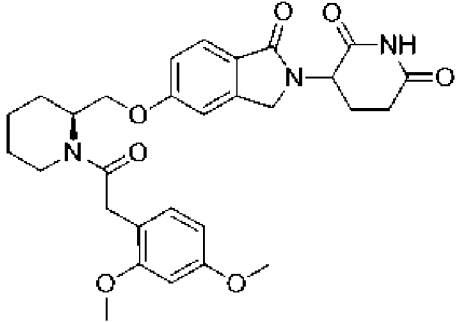
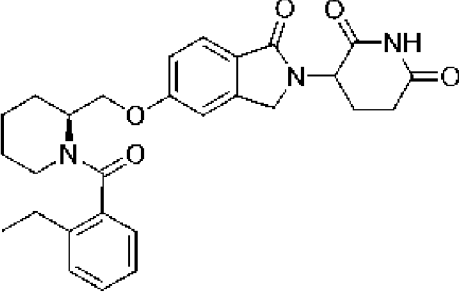
I-72bl		506,25	0,57
I-72bm		560,27	0,62
I-72bn		542,31	0,57
I-72bo		529,3	0,55
I-72bp		502,3	0,61

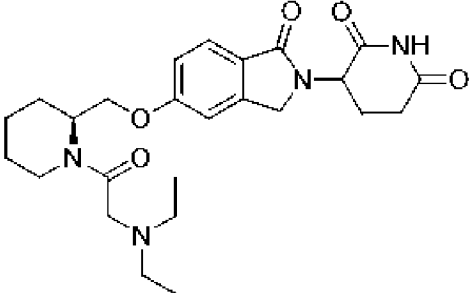
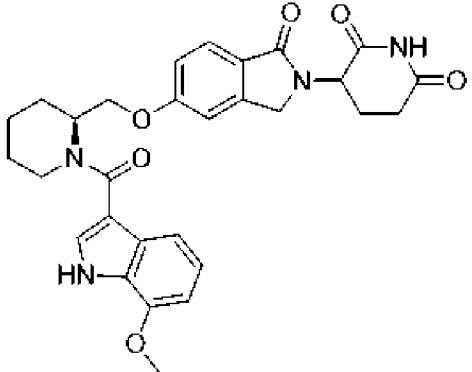
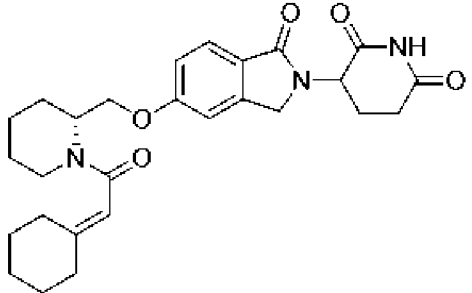
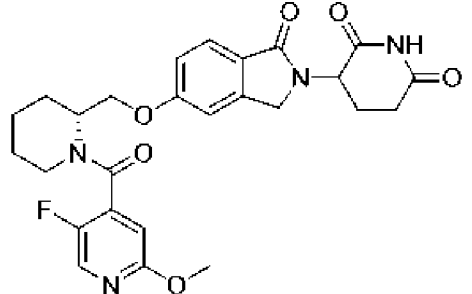
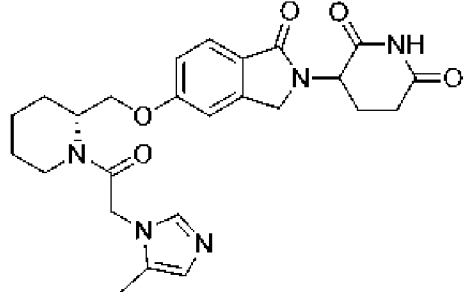
I-72bq		444,26	0,53
I-72br		546,21	0,61
I-72bs		529,27	0,59
I-72bt		559,33	0,46
I-72bu		491,3	0,54

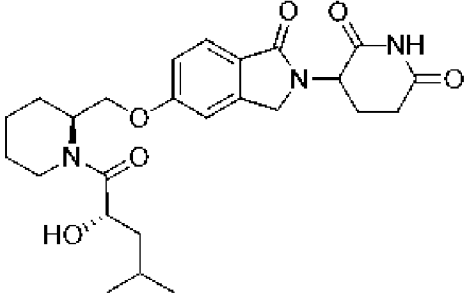
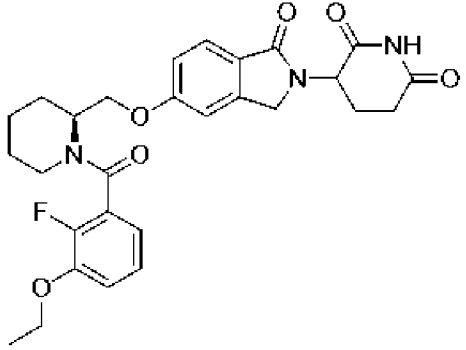
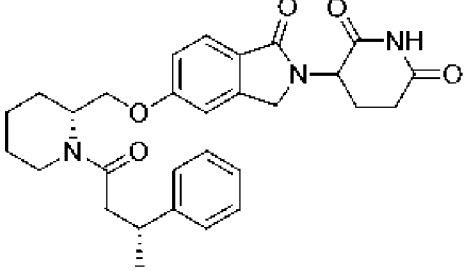
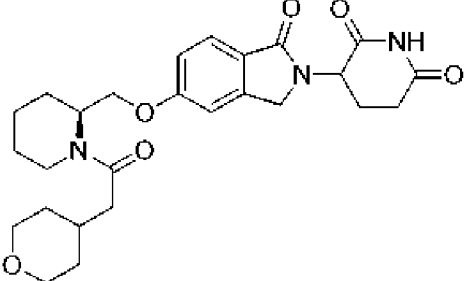
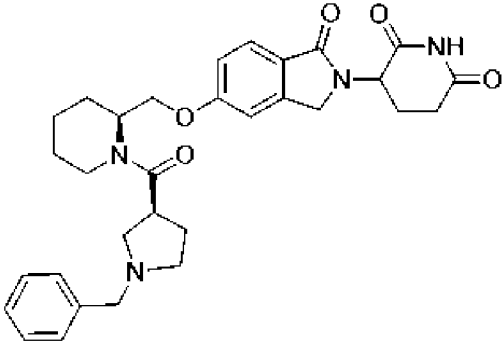
I-72bv		464,26	0,47
I-72bw		495,3	0,55
I-72bx		497,22	0,56
I-72by		542,3	0,59
I-72bz		523,3	0,63

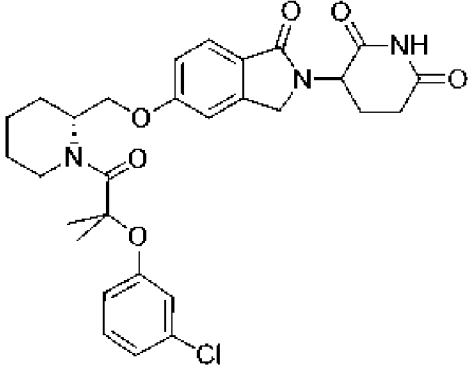
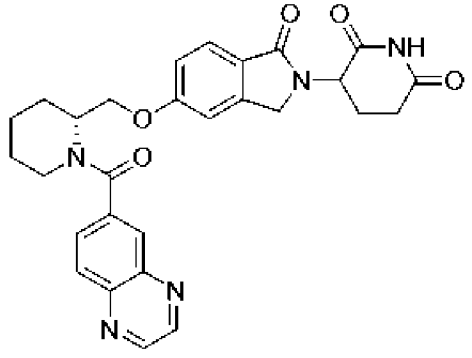
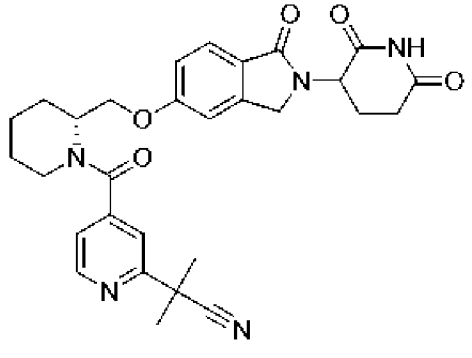
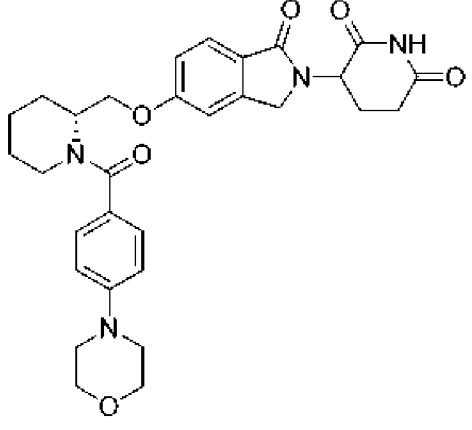
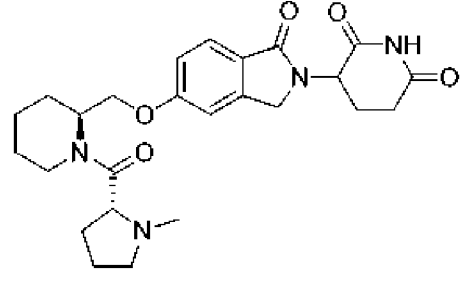
I-72ca		499,34	0,41
I-72cb		495,3	0,5
I-72cc		525,37	0,44
I-72cd		548,33	0,56
I-72ce		493,28	0,45

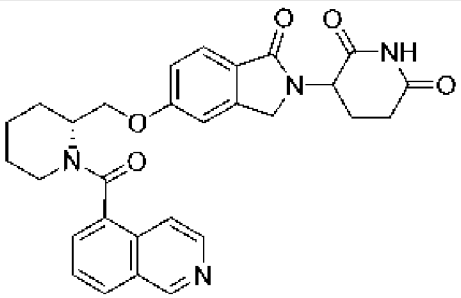
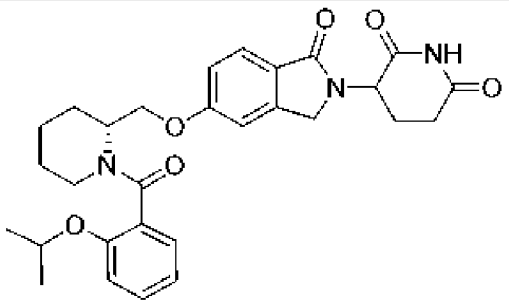
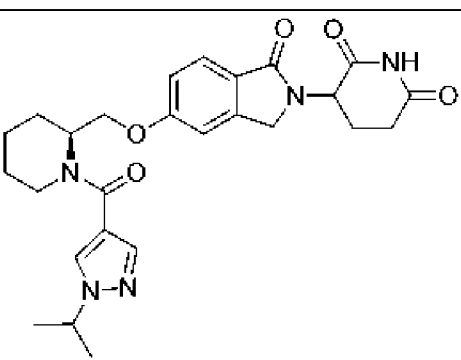
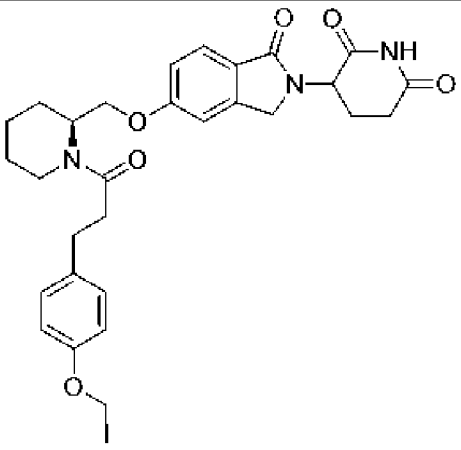
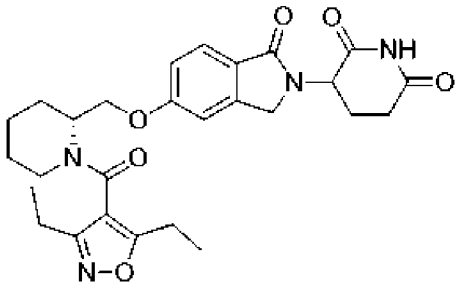
I-72cf		495,32	0,59
I-72cg		481,31	0,48
I-72ch		554,22	0,67
I-72ci		530,2	0,46
I-72cj		543,27	0,49

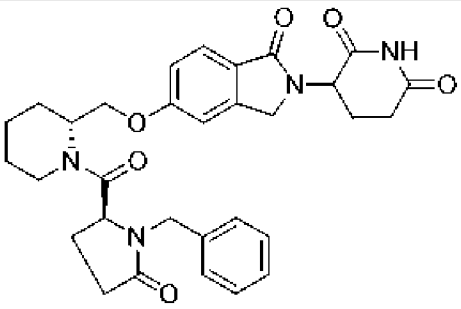
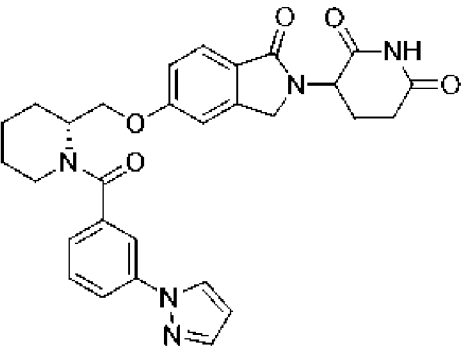
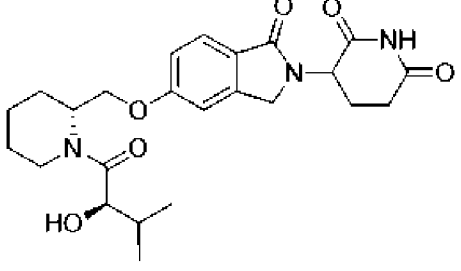
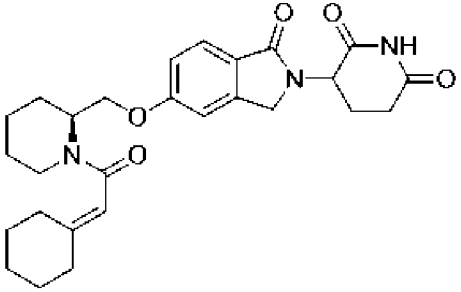
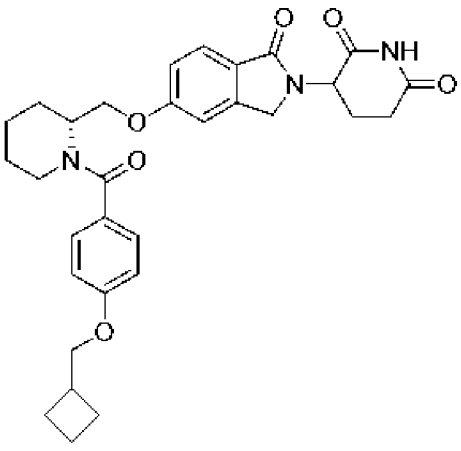
I-72ck		493,26	0,48
I-72cl		506,3	0,57
I-72cm		481,3	0,56
I-72cn		536,3	0,59
I-72co		490,3	0,61

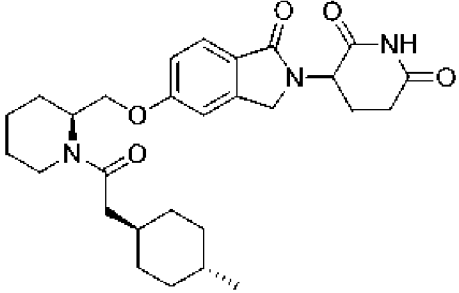
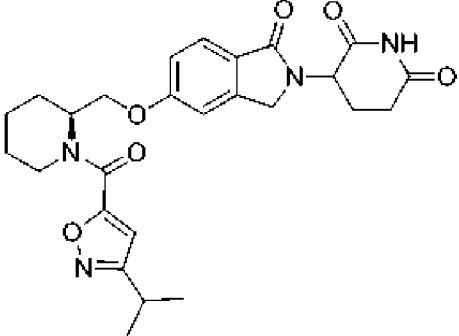
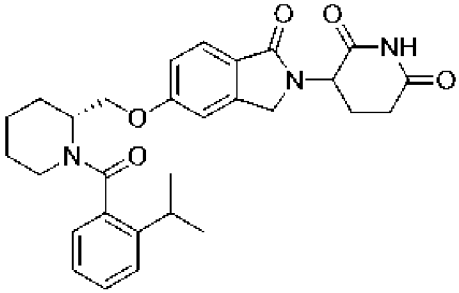
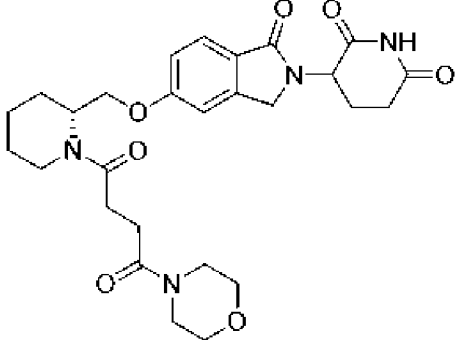
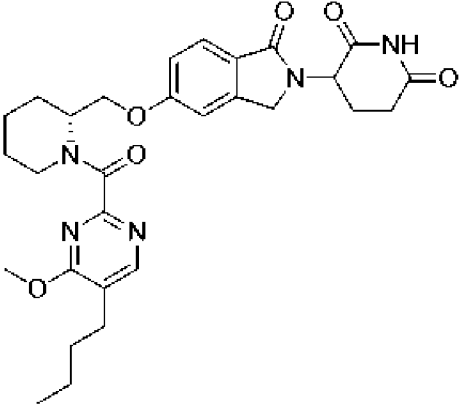
I-72cp		471,35	0,41
I-72cq		531,25	0,59
I-72cr		480,31	0,62
I-72cs		511,23	0,57
I-72ct		480,31	0,41

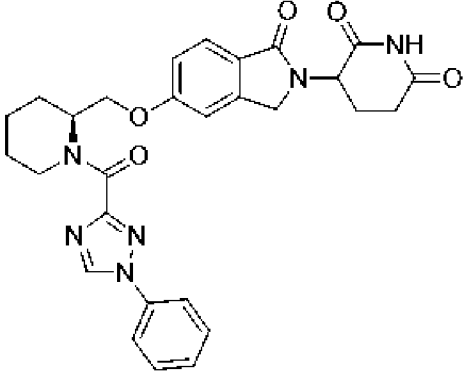
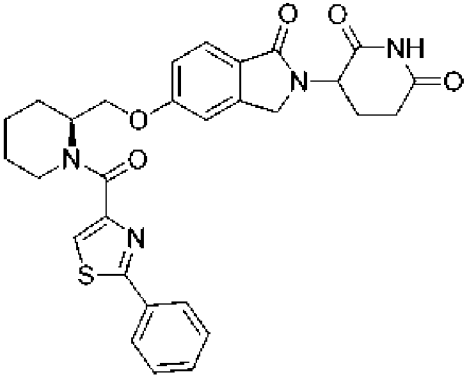
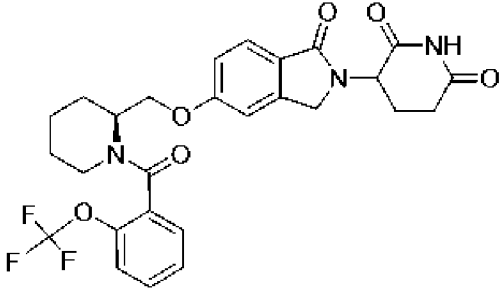
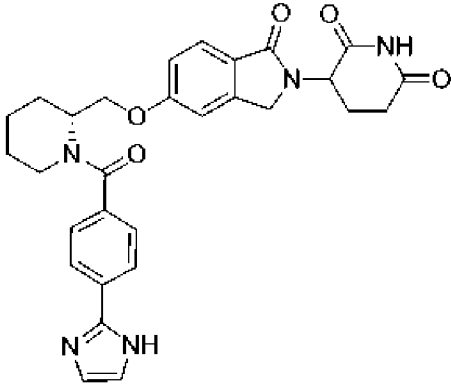
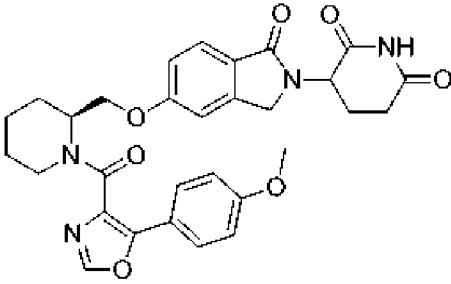
I-72cu		472,28	0,58
I-72cv		524,27	0,59
I-72cw		504,29	0,62
I-72cx		484,31	0,54
I-72cy		545,33	0,46

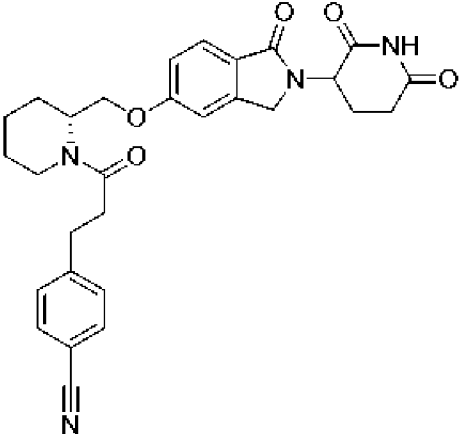
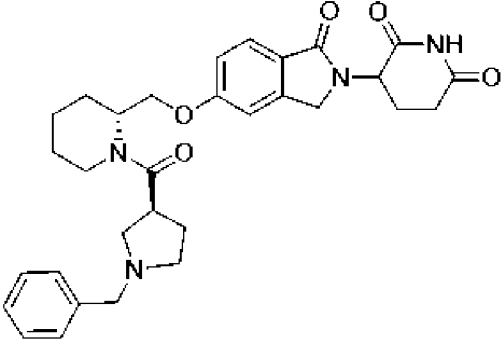
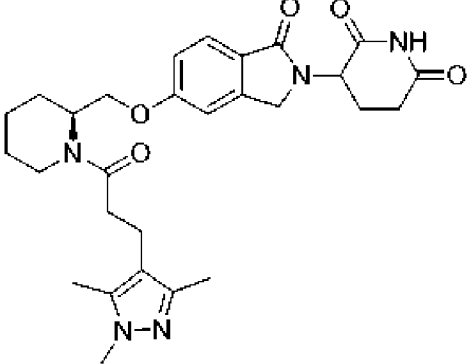
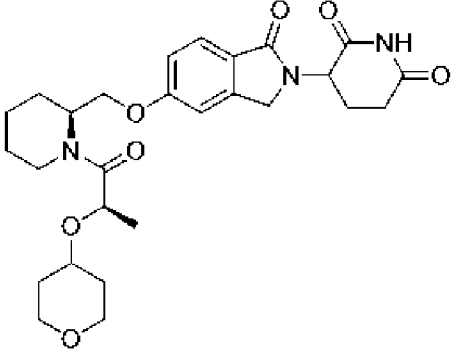
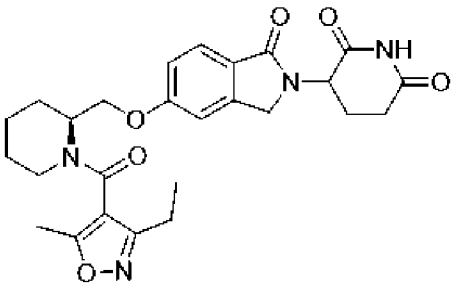
I-72cz		554,19	0,67
I-72da		514,27	0,53
I-72db		530,3	0,55
I-72dc		547,29	0,57
I-72dd		469,33	0,4

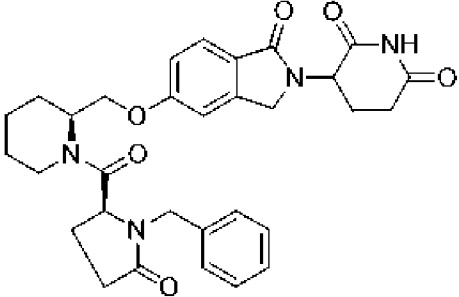
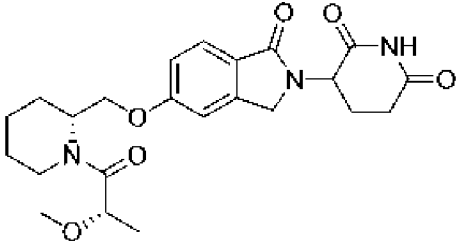
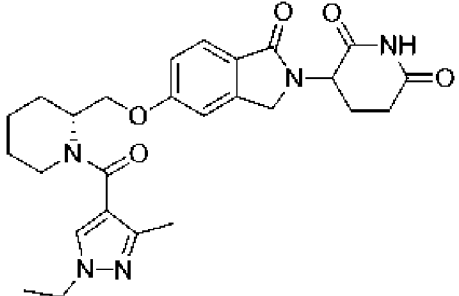
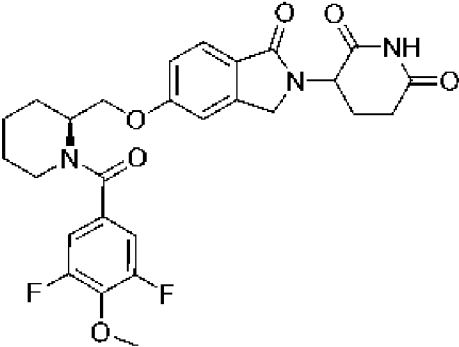
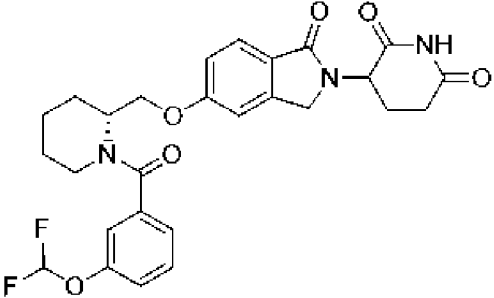
I-72de		513,27	0,5
I-72df		520,27	0,61
I-72dg		494,31	0,55
I-72dh		534,34	0,62
I-72di		509,2	0,57

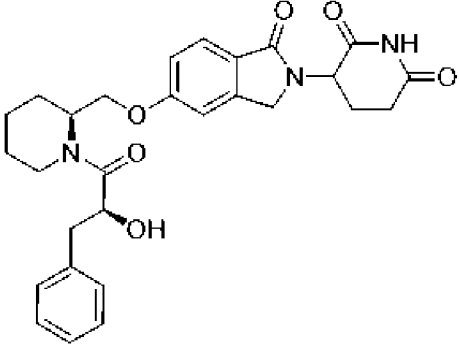
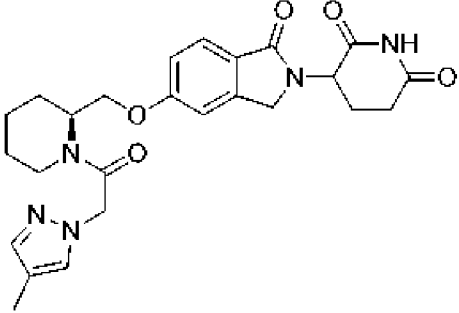
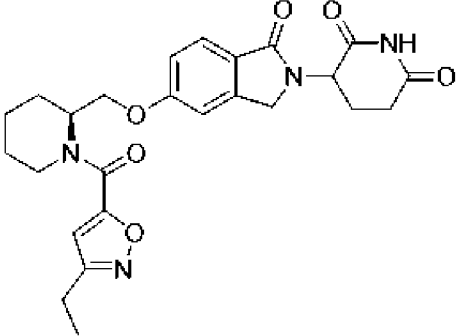
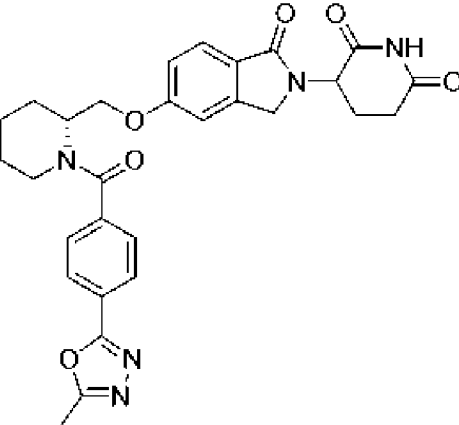
I-72dj		559,28	0,56
I-72dk		528,25	0,56
I-72dl		458,31	0,55
I-72dm		480,3	0,61
I-72dn		546,3	0,65

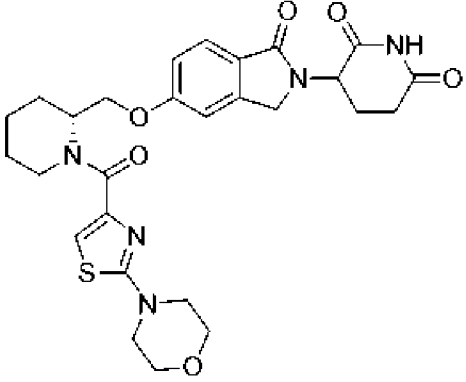
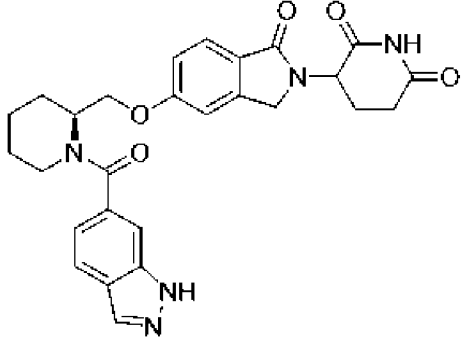
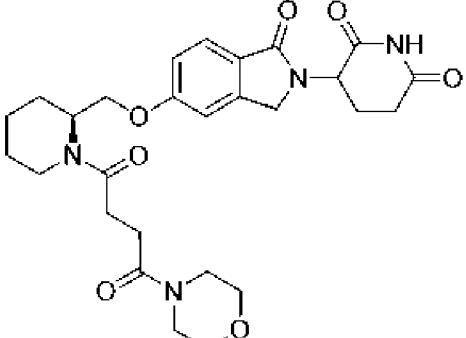
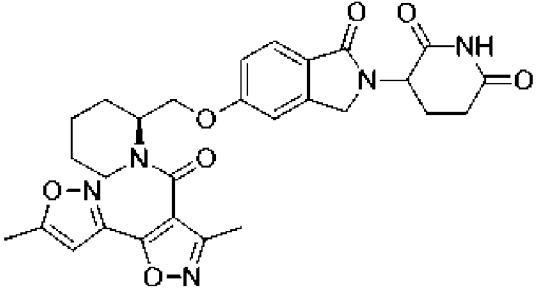
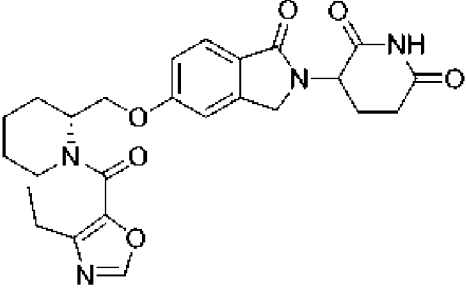
I-72do		496,36	0,66
I-72dp		495,32	0,58
I-72dq		504,33	0,62
I-72dr		527,29	0,51
I-72ds		550,33	0,62

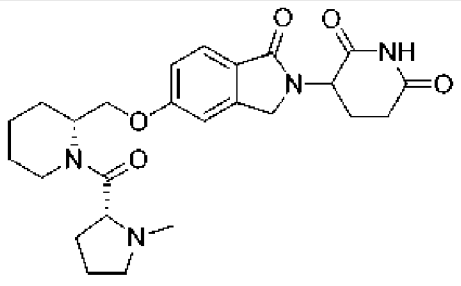
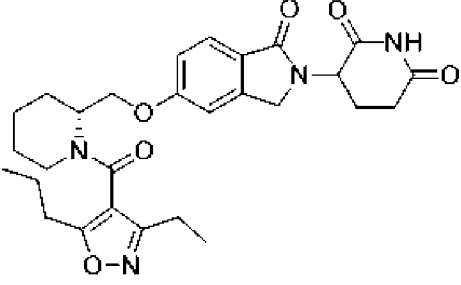
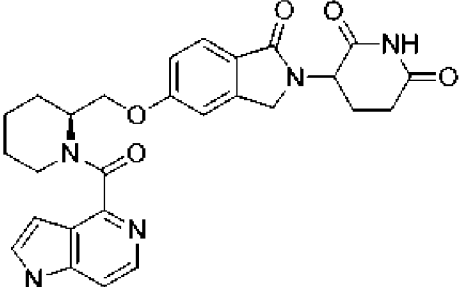
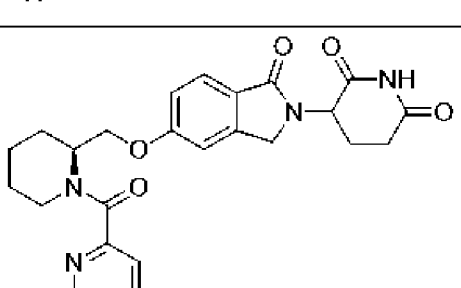
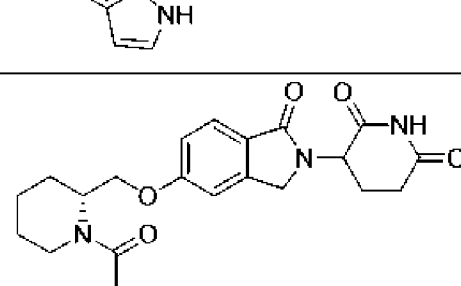
I-72dt		529,3	0,57
I-72du		545,27	0,62
I-72dv		546,2	0,61
I-72dw		528,27	0,45
I-72dx		559,23	0,58

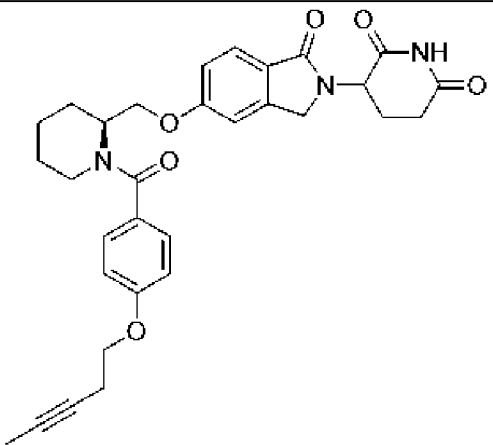
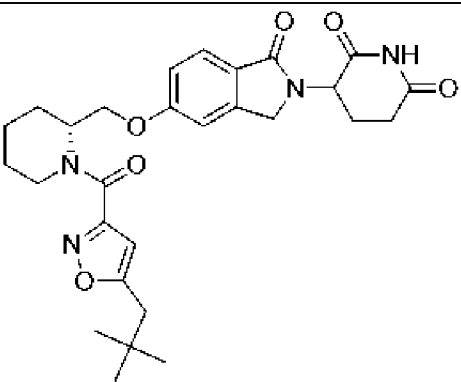
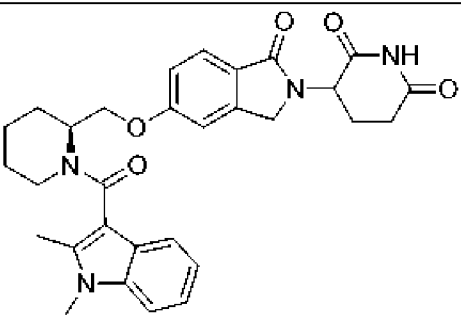
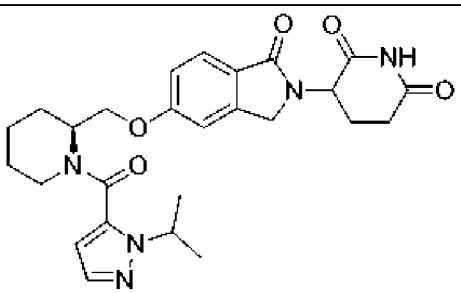
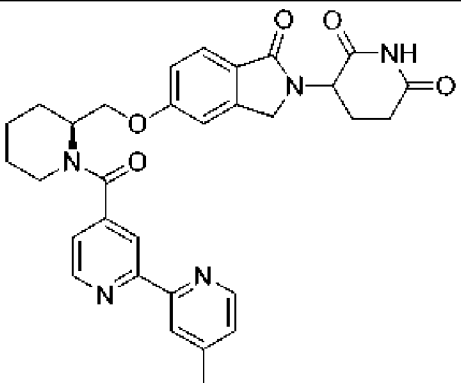
I-72dy		515,31	0,57
I-72dz		545,32	0,46
I-72ea		522,36	0,54
I-72eb		514,34	0,54
I-72ec		495,3	0,55

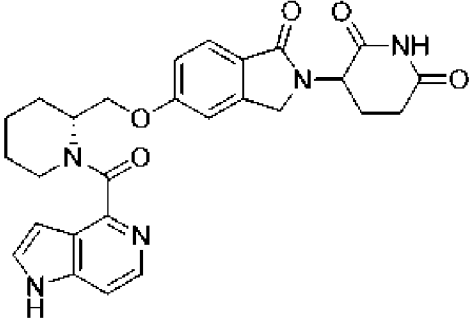
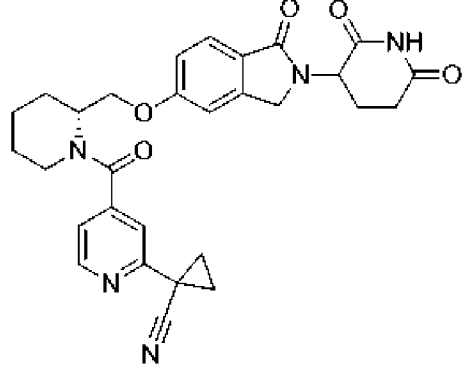
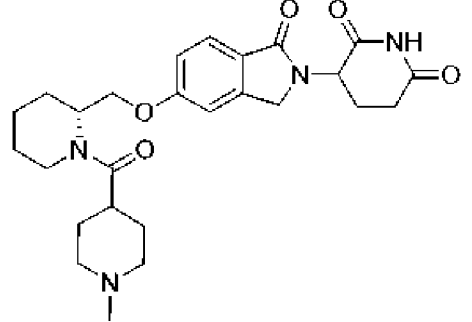
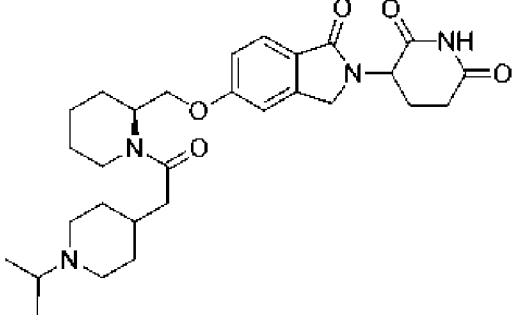
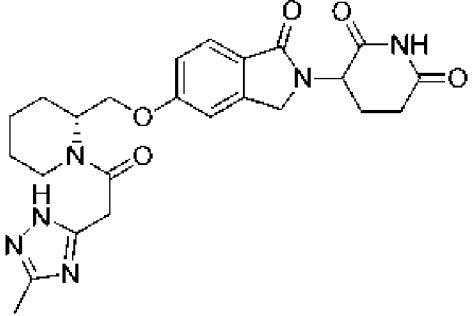
I-72ed		559,32	0,56
I-72ee		444,27	0,52
I-72ef		494,3	0,53
I-72eg		528,25	0,59
I-72eh		528,24	0,58

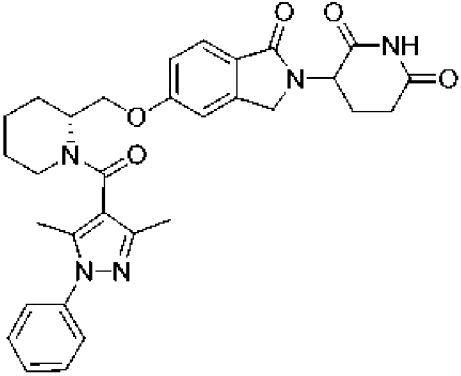
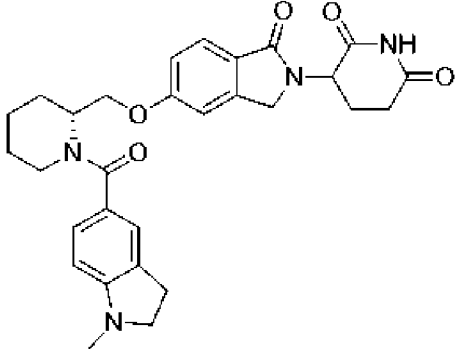
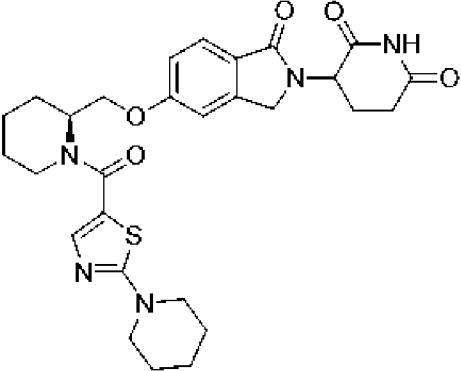
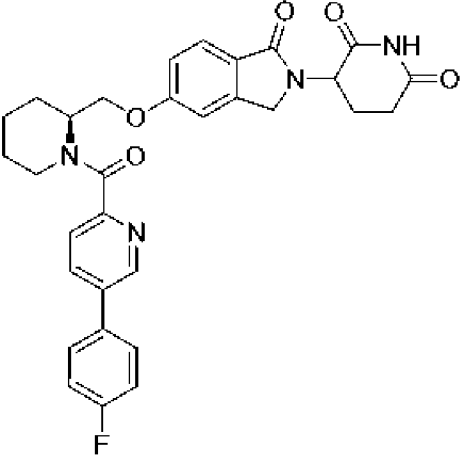
I-72ei		506,31	0,58
I-72ej		480,31	0,53
I-72ek		481,28	0,56
I-72el		544,28	0,54

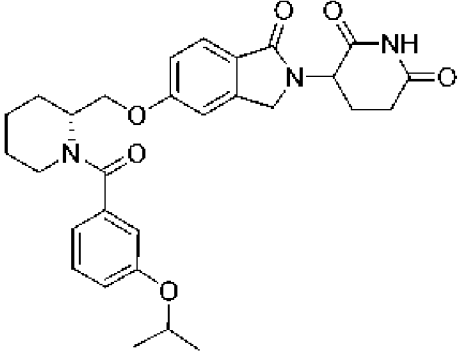
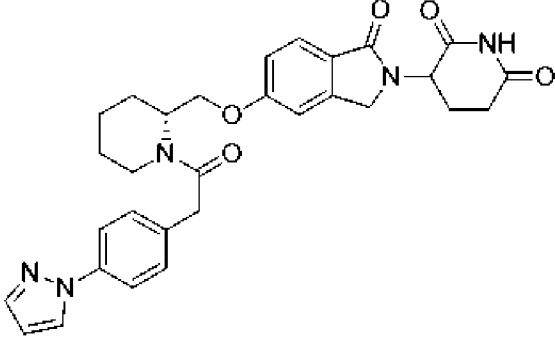
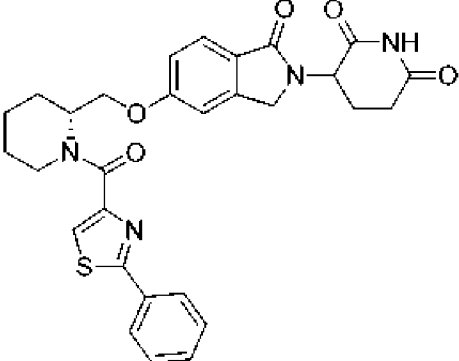
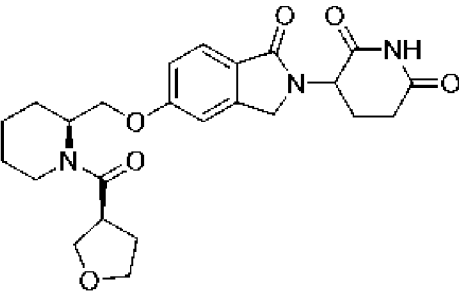
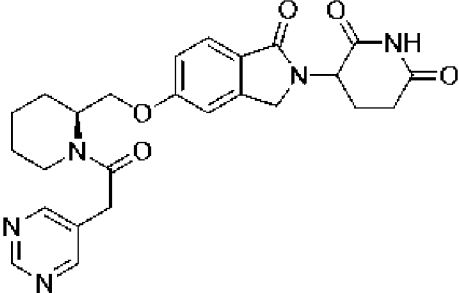
I-72em		554,24	0,56
I-72en		502,27	0,54
I-72eo		527,3	0,52
I-72ep		548,2	0,56
I-72eq		481,25	0,54

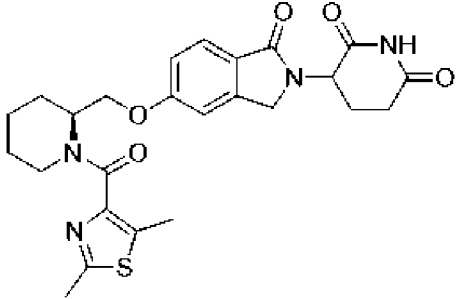
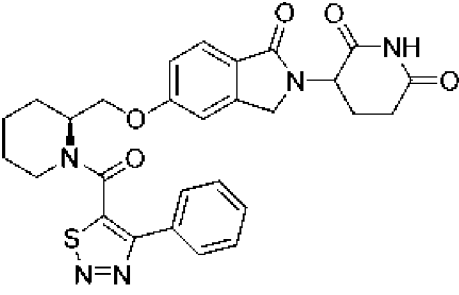
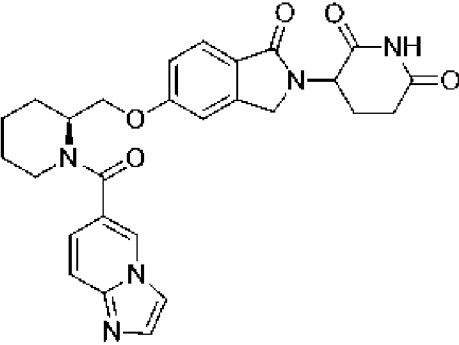
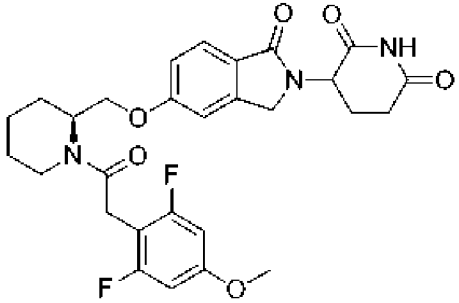
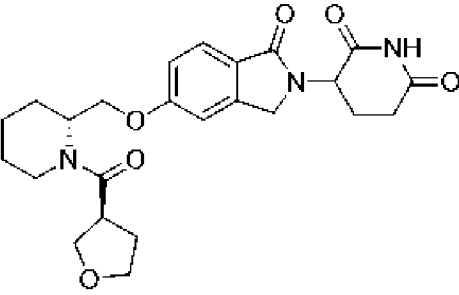
I-72er		469,31	0,4
I-72es		523,27	0,59
I-72et		502,27	0,44
I-72eu		502,27	0,43
I-72ev		540,21	0,62

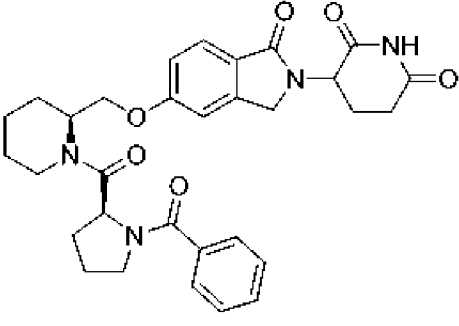
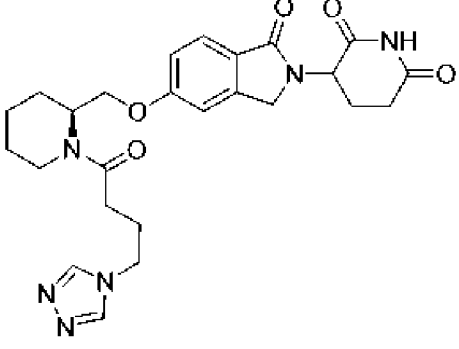
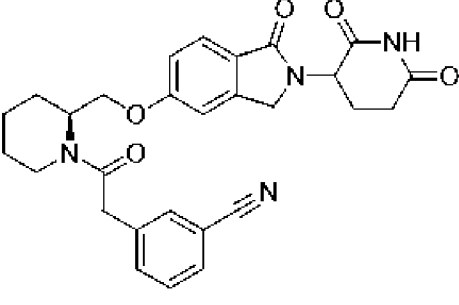
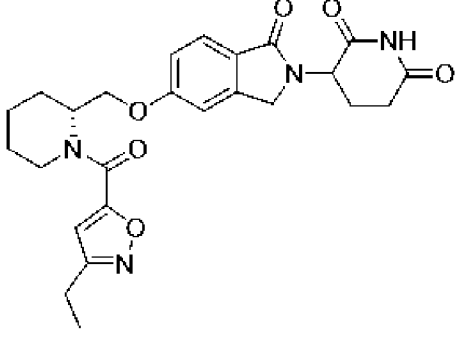
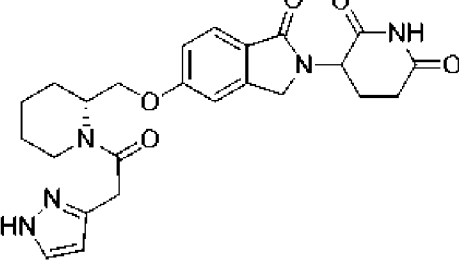
I-72ew		544,29	0,62
I-72ex		523,3	0,63
I-72ey		529,3	0,6
I-72ez		494,32	0,56
I-72fa		554,33	0,54

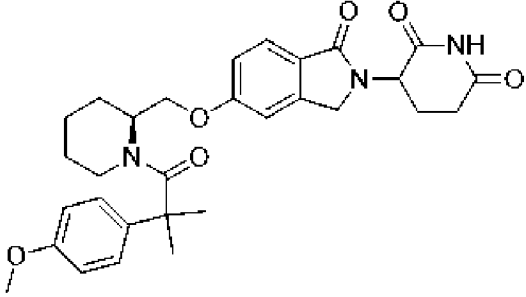
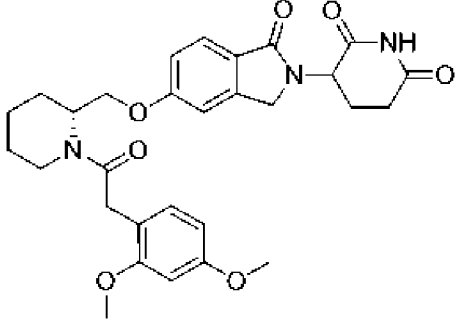
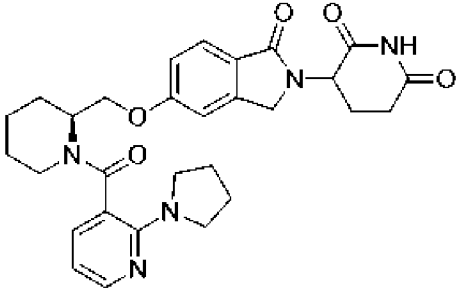
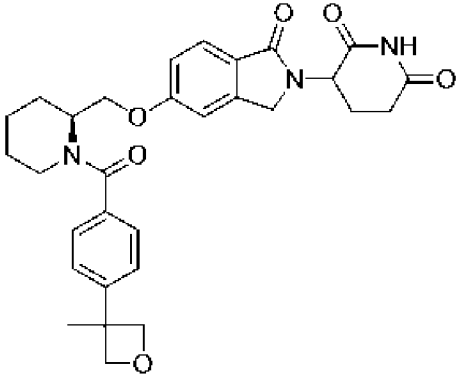
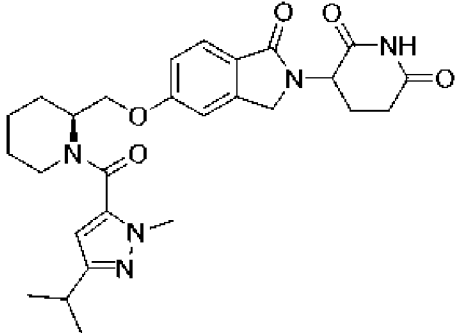
I-72fb		502,27	0,44
I-72fc		528,27	0,55
I-72fd		483,31	0,41
I-72fe		525,37	0,43
I-72ff		481,28	0,48

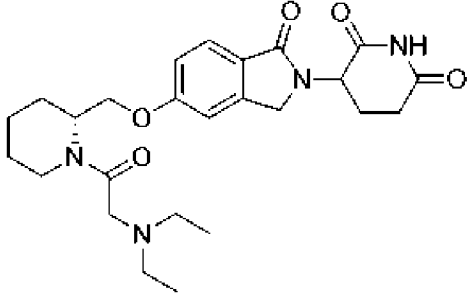
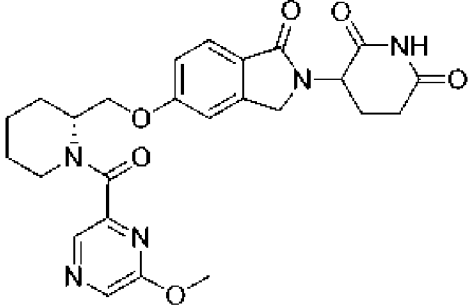
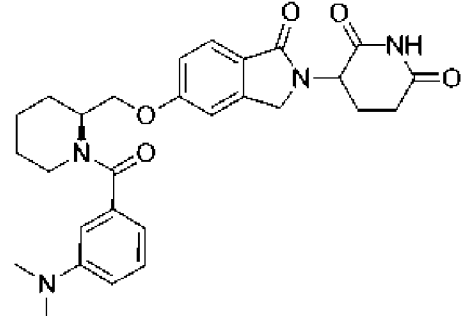
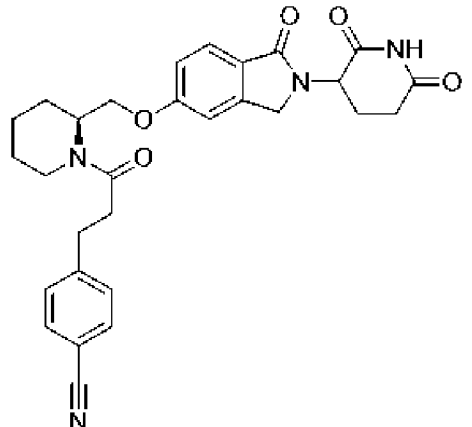
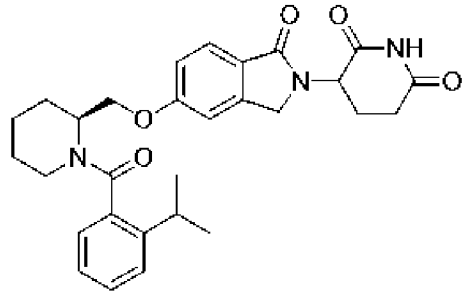
I-72fg		556,28	0,58
I-72fh		517,29	0,59
I-72fi		552,28	0,6
I-72fj		557,3	0,6

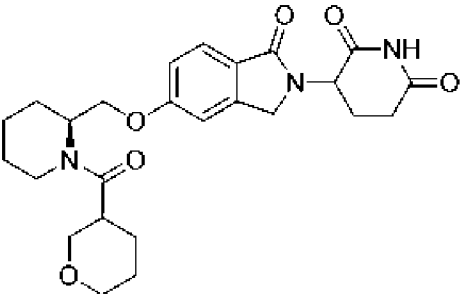
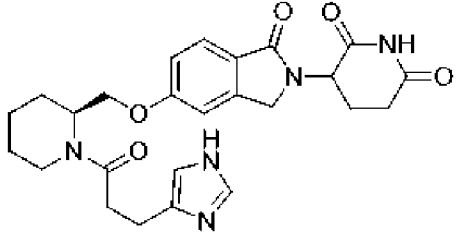
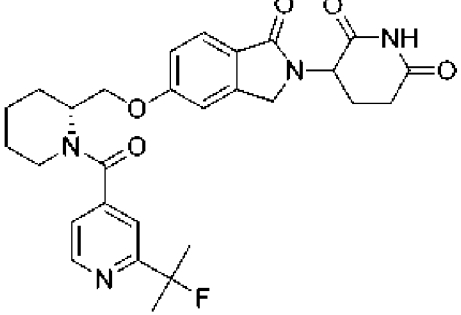
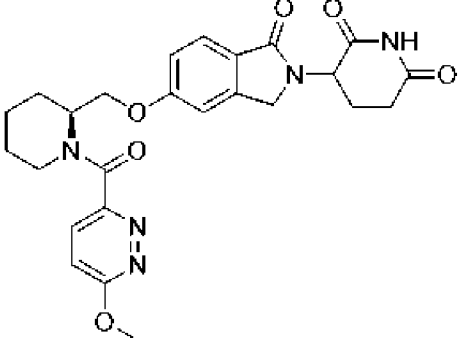
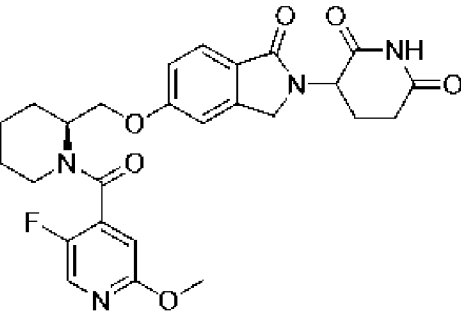
I-72fk		520,33	0,61
I-72fl		542,29	0,57
I-72fm		545,23	0,62
I-72fn		456,3	0,52
I-72fo		478,25	0,49

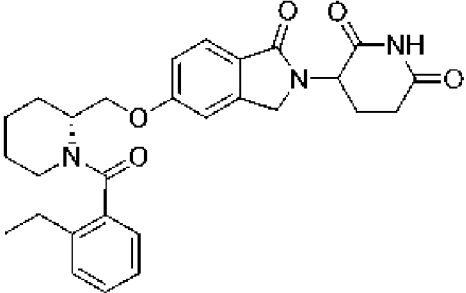
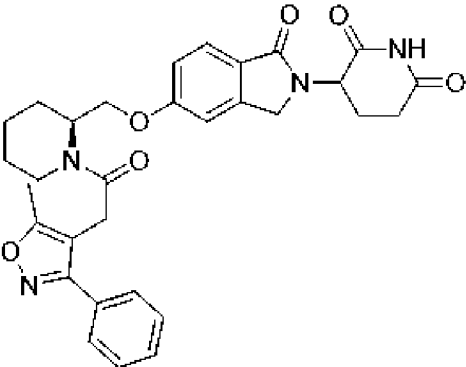
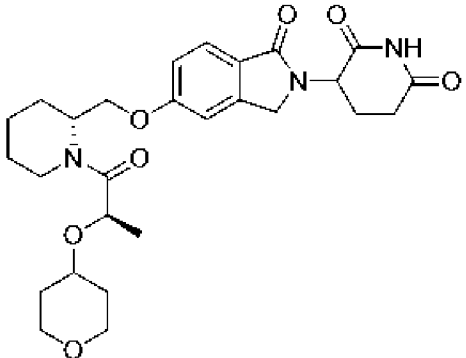
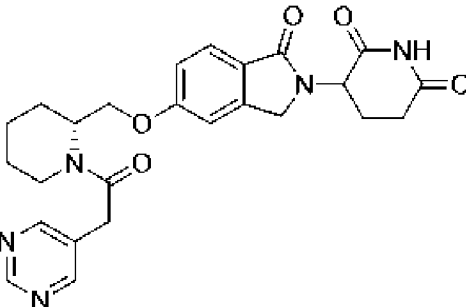
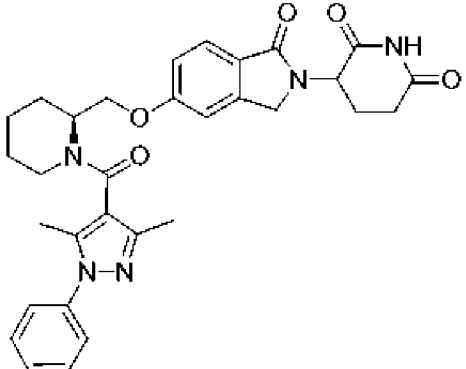
I-72fp		497,28	0,55
I-72fq		546,19	0,59
I-72fr		502,27	0,42
I-72fs		542,26	0,6
I-72ft		456,27	0,51

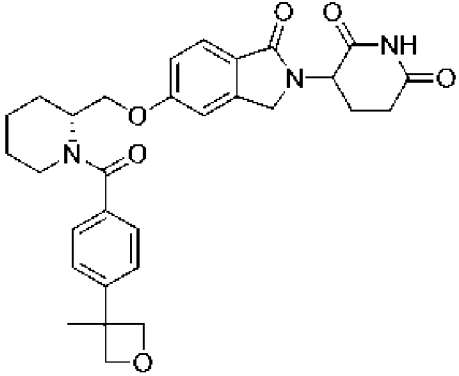
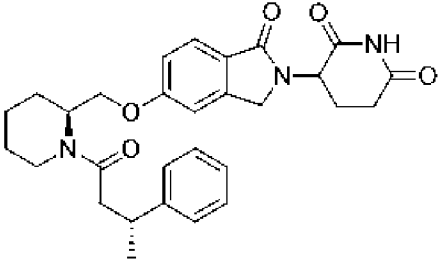
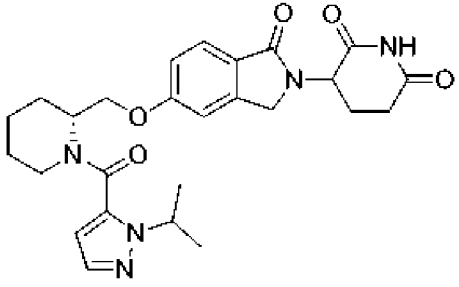
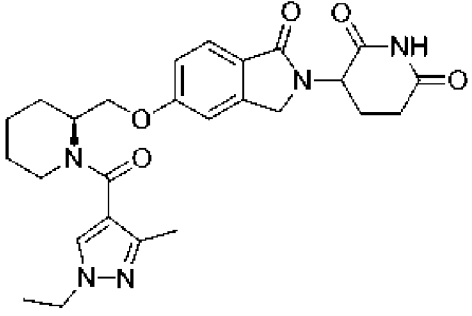
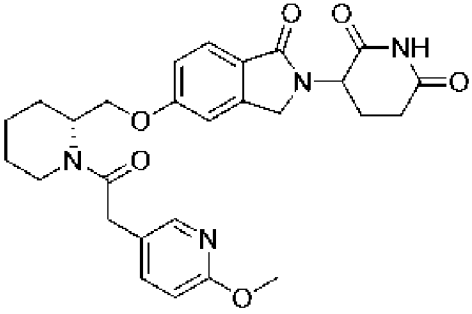
I-72fu		559,28	0,56
I-72fv		495,32	0,5
I-72fw		501,27	0,55
I-72fx		481,26	0,56
I-72fy		466,26	0,51

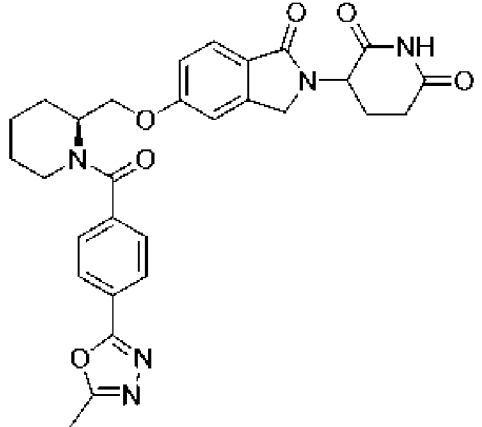
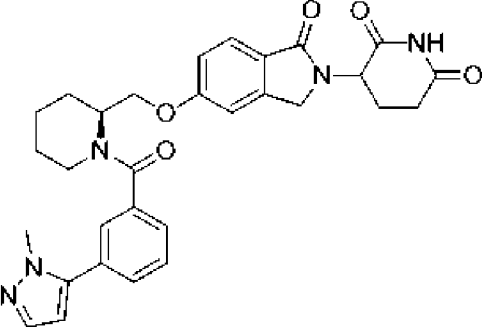
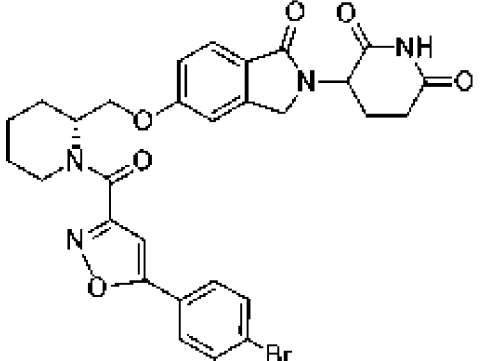
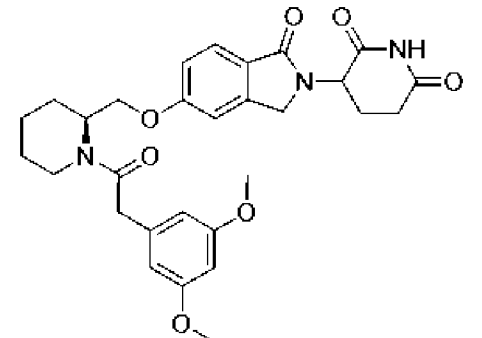
I-72fz		534,3	0,62
I-72ga		536,29	0,59
I-72gb		532,33	0,47
I-72gc		532,35	0,57
I-72gd		508,32	0,58

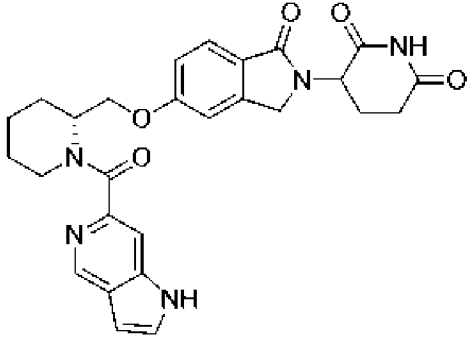
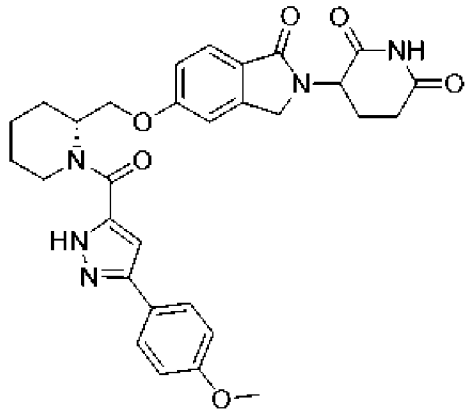
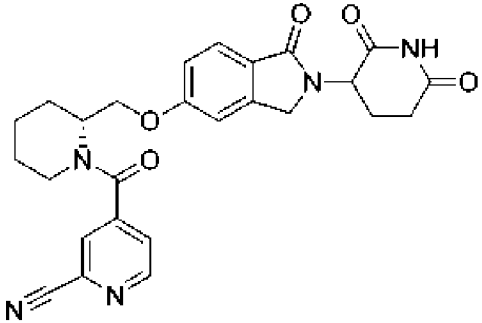
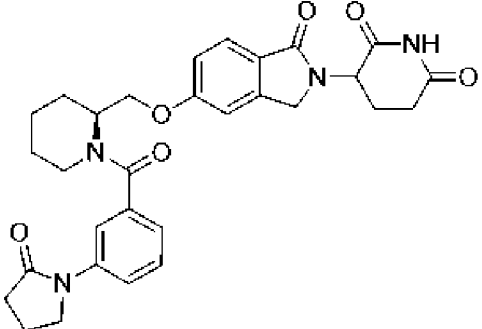
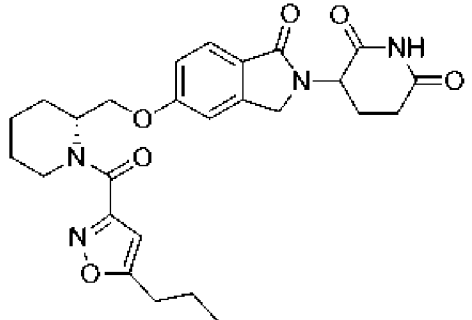
I-72ge		471,32	0,4
I-72gf		494,25	0,55
I-72gg		505,32	0,58
I-72gh		515,31	0,57
I-72gi		504,34	0,63

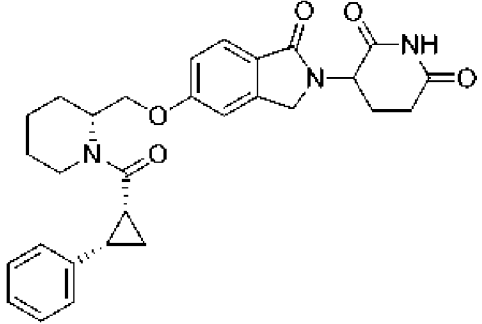
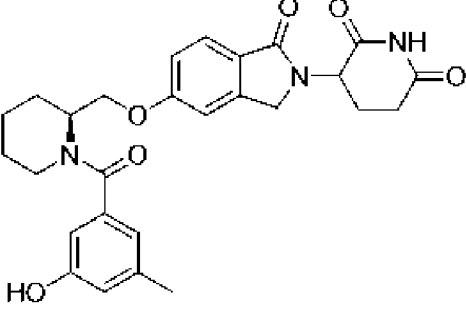
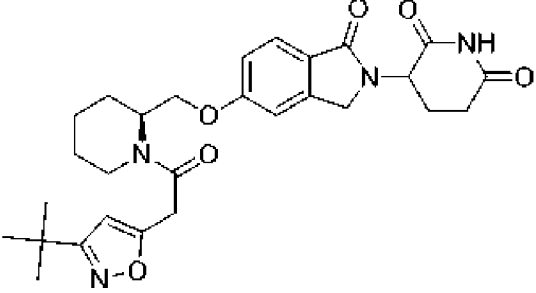
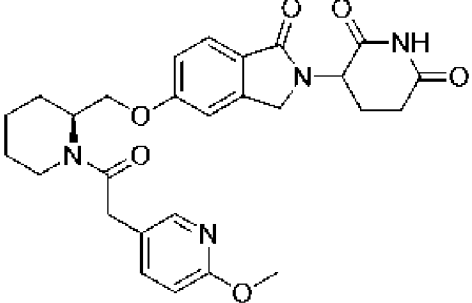
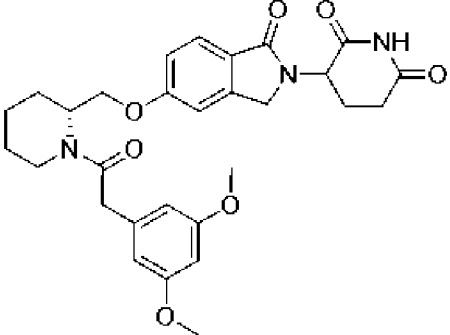
I-72gj		470,29	0,54
I-72gk		480,31	0,42
I-72gl		523,32	0,57
I-72gm		494,3	0,53
I-72gn		511,2	0,56

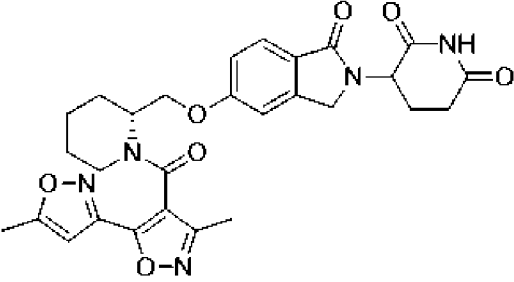
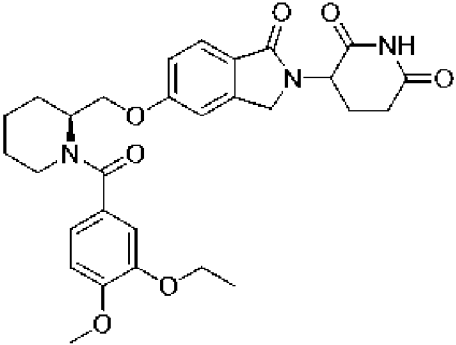
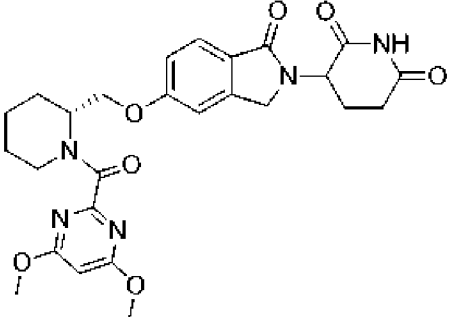
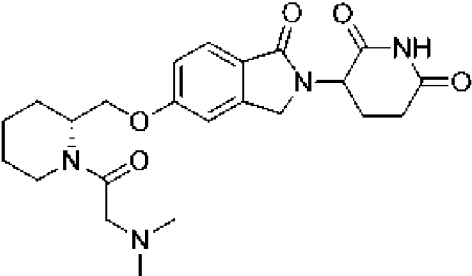
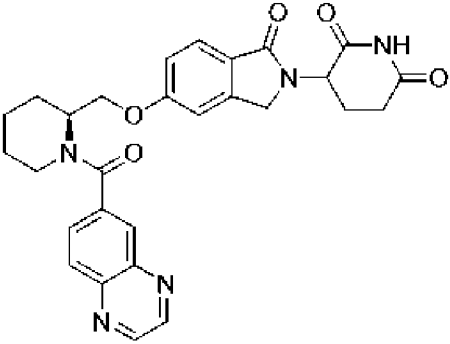
I-72go		490,28	0,61
I-72gp		557,3	0,58
I-72gq		514,32	0,54
I-72gr		478,25	0,49
I-72gs		556,31	0,58

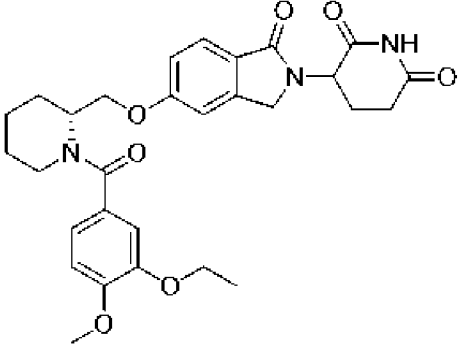
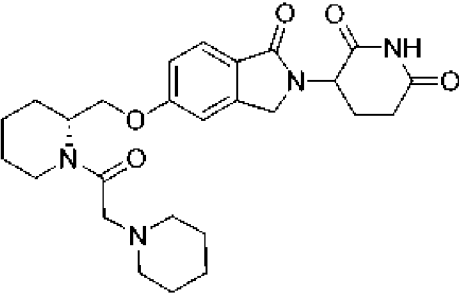
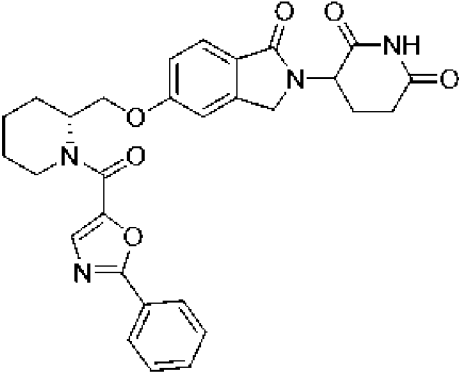
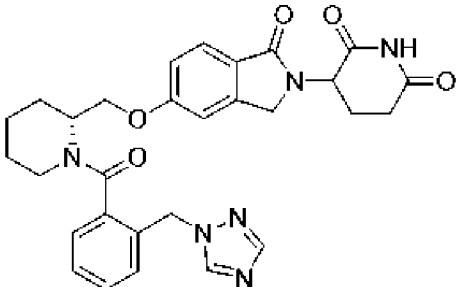
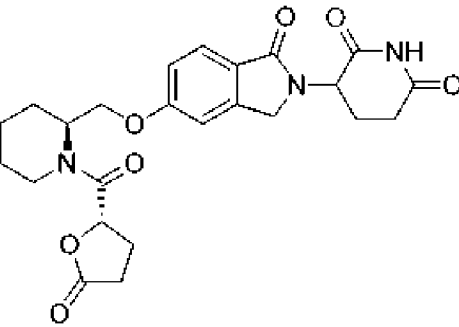
I-72gt		532,29	0,57
I-72gu		504,32	0,62
I-72gv		494,31	0,55
I-72gw		494,32	0,53
I-72gx		507,27	0,56

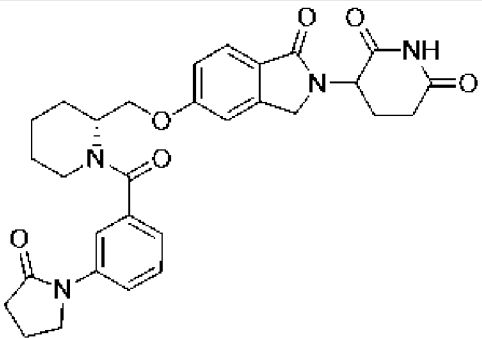
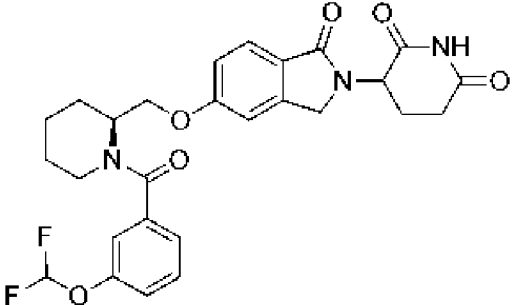
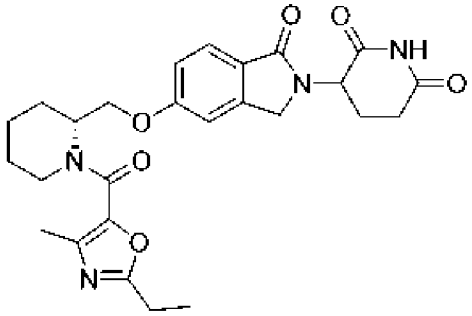
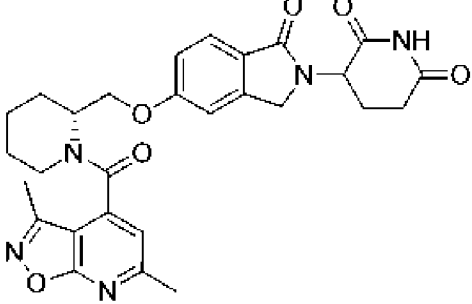
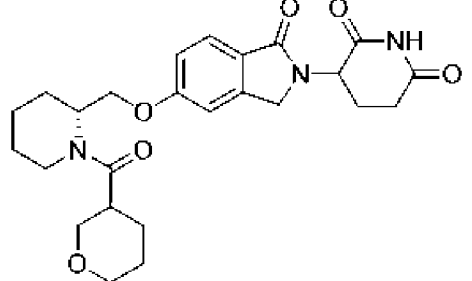
I-72gy		544,24	0,54
I-72gz		542,29	0,56
I-72ha		607,13	0,65
I-72hb		536,31	0,59

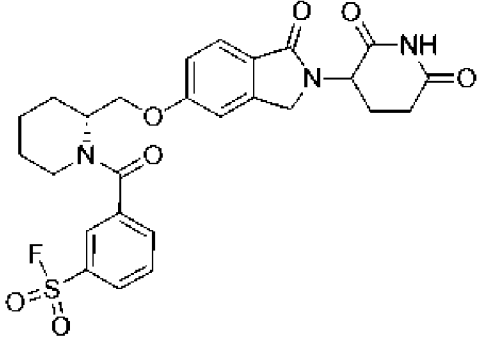
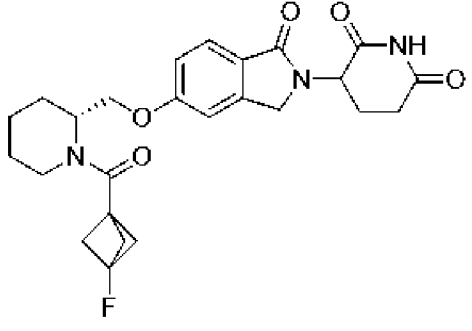
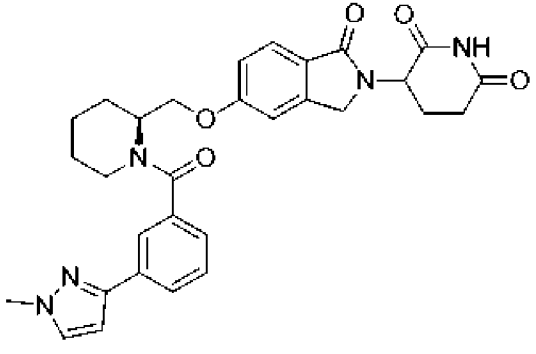
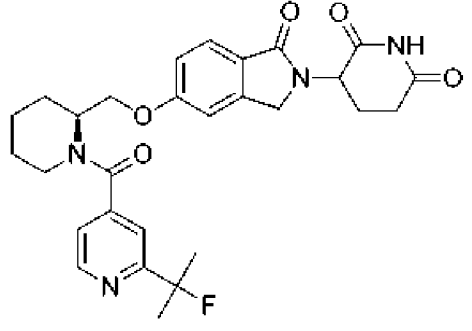
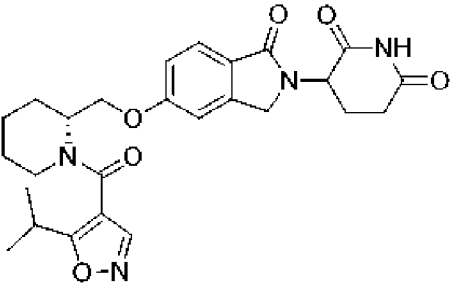
I-72hc		502,28	0,43
I-72hd		558,25	0,58
I-72he		488,24	0,51
I-72hf		545,31	0,55
I-72hg		495,31	0,59

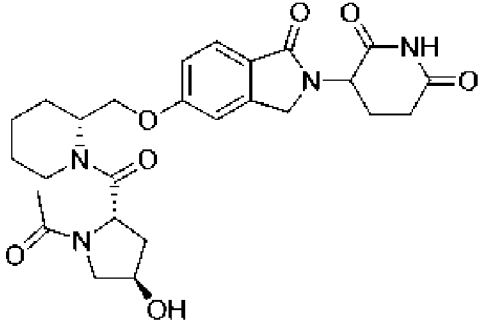
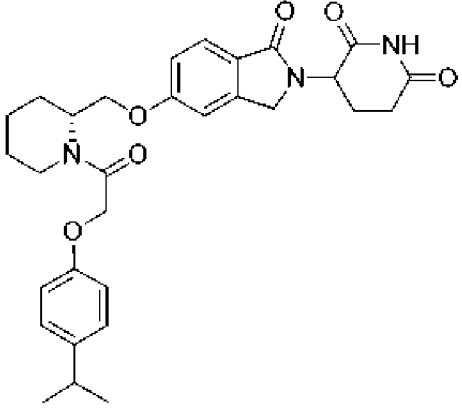
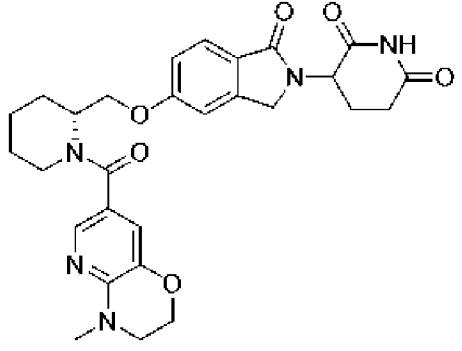
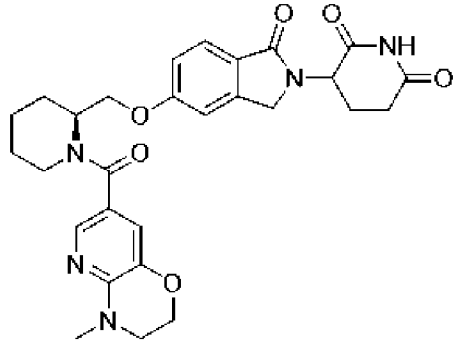
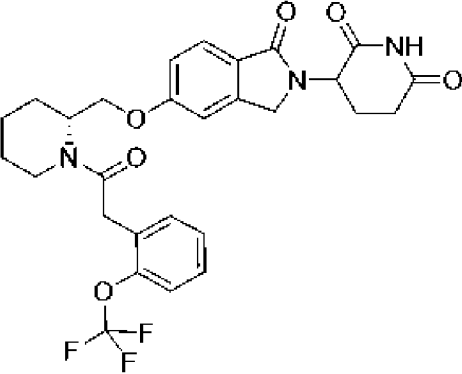
I-72hh		502,3	0,61
I-72hi		492,27	0,56
I-72hj		523,33	0,59
I-72hk		507,32	0,55
I-72hl		536,29	0,58

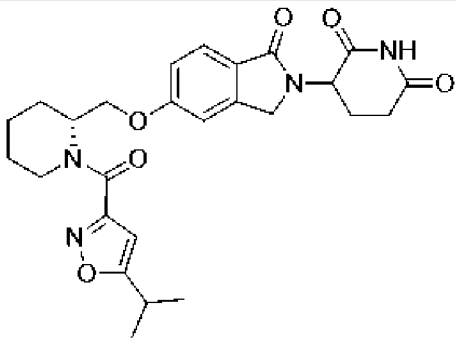
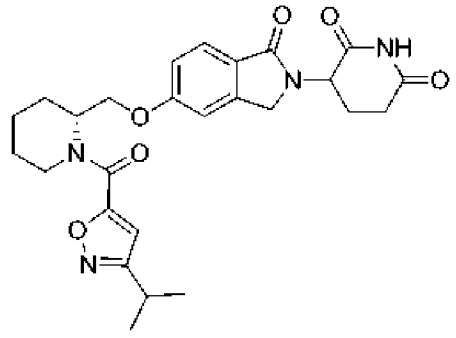
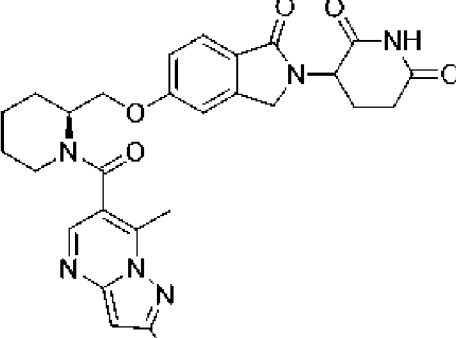
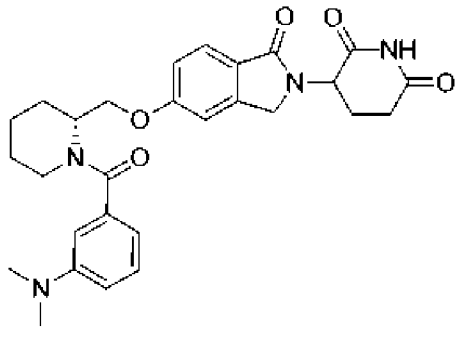
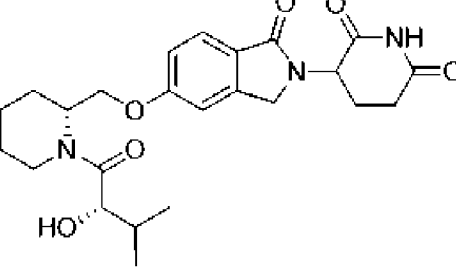
I-72hm		548,25	0,56
I-72hn		536,3	0,57
I-72ho		524,27	0,56
I-72hp		443,29	0,39
I-72hq		514,27	0,53

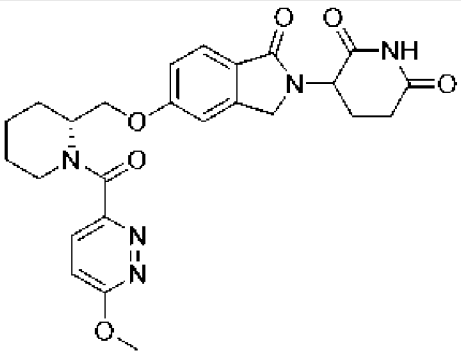
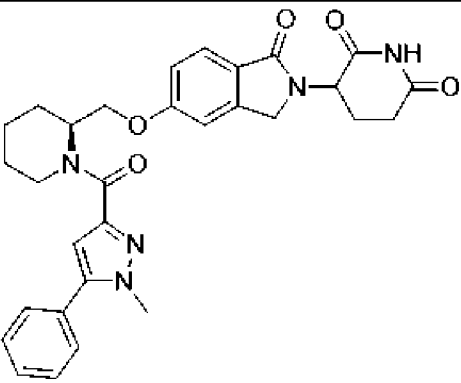
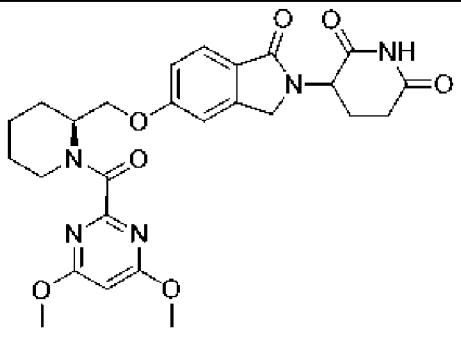
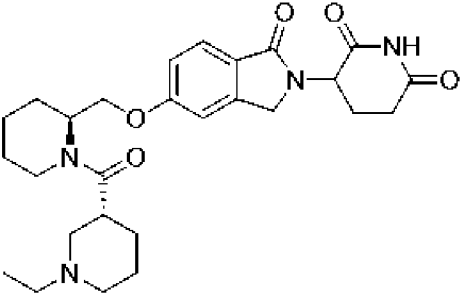
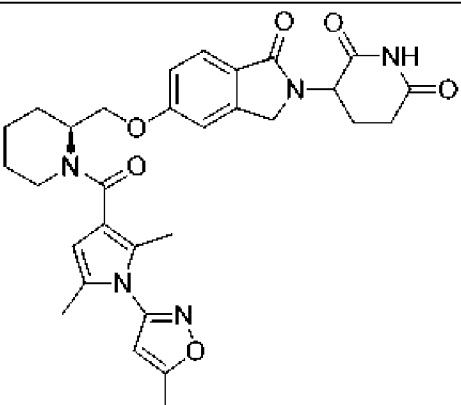
I-72hr		536,28	0,57
I-72hs		483,33	0,41
I-72ht		529,26	0,59
I-72hu		543,29	0,54
I-72hv		470,24	0,48

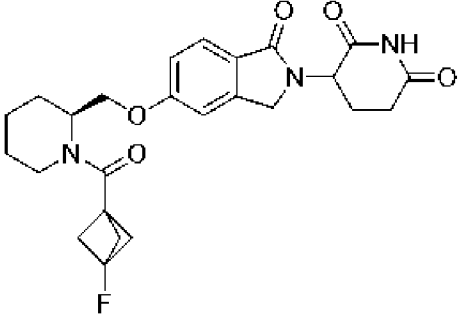
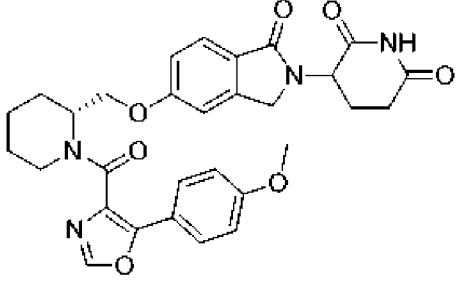
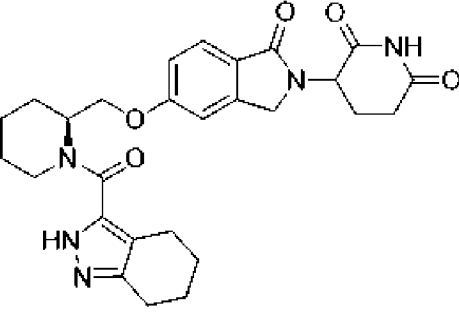
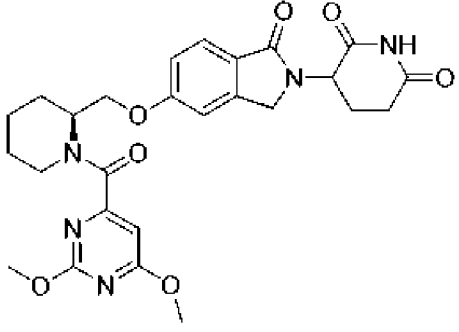
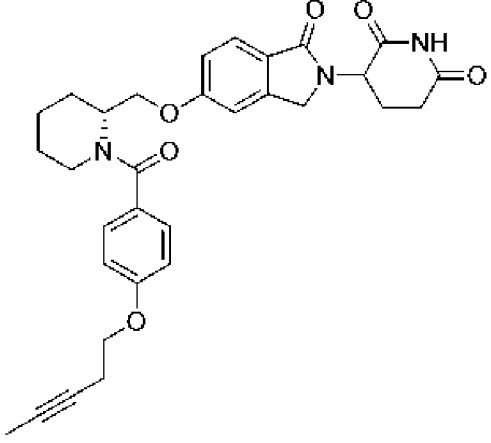
I-72hw		545,31	0,54
I-72hx		528,25	0,58
I-72hy		495,28	0,56
I-72hz		532,25	0,54
I-72ia		470,27	0,54

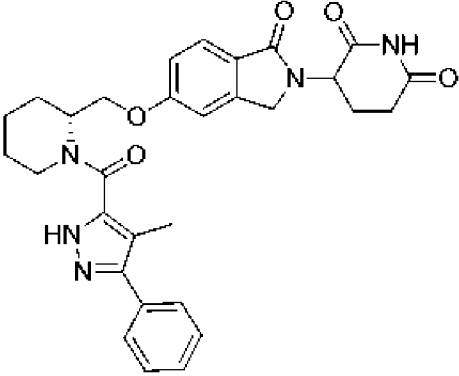
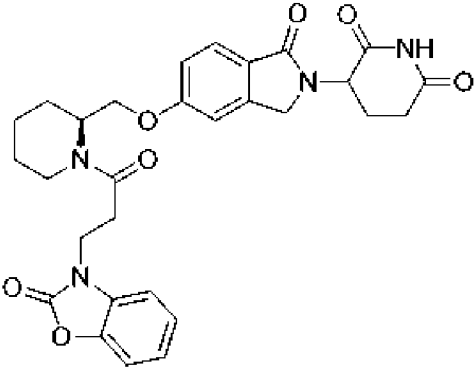
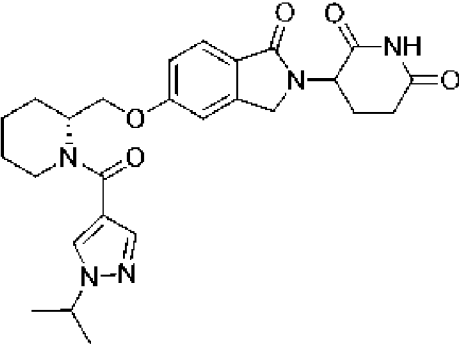
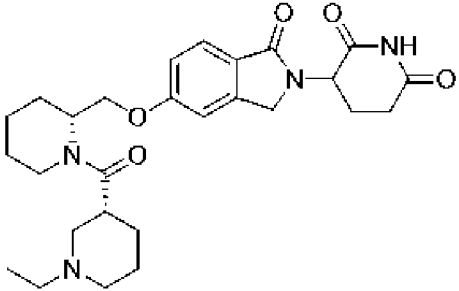
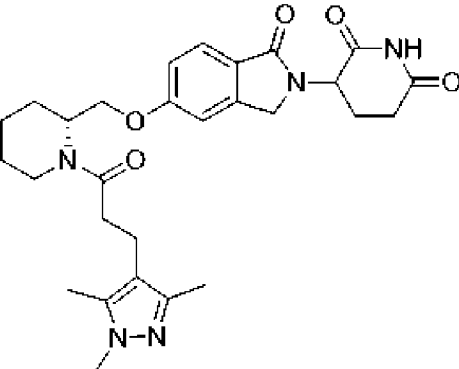
I-72ib		544,21	0,57
I-72ic		470,27	0,56
I-72id		542,28	0,57
I-72ie		523,2	0,57
I-72if		495,28	0,57

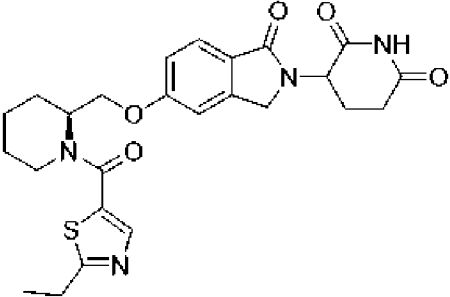
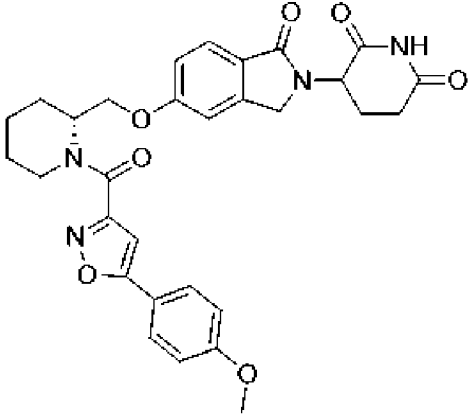
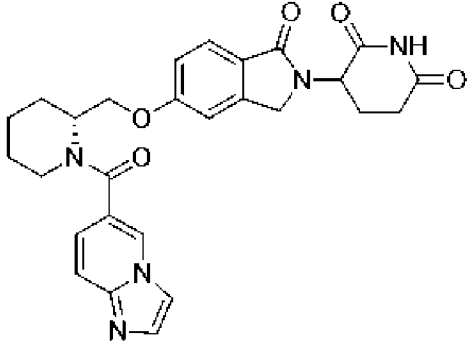
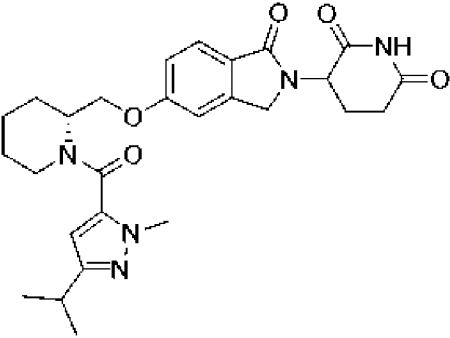
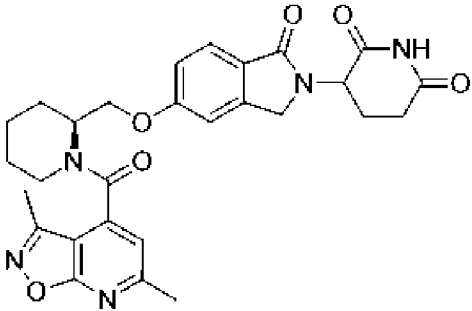
I-72ig		513,31	0,48
I-72ih		534,4	0,64
I-72ii		534,3	0,52
I-72ij		534,33	0,52
I-72ik		560,25	0,62

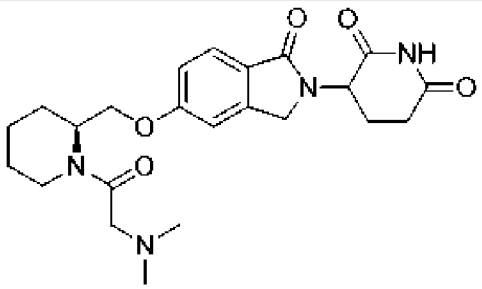
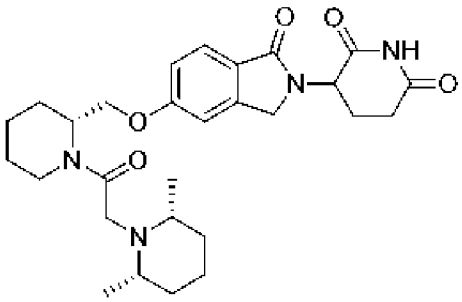
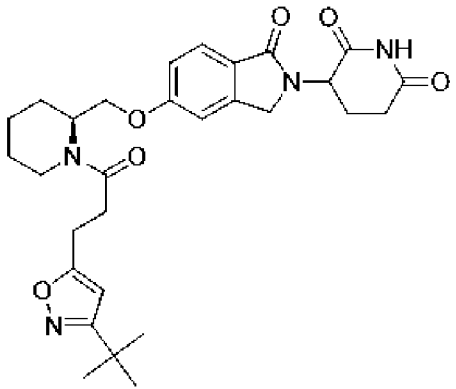
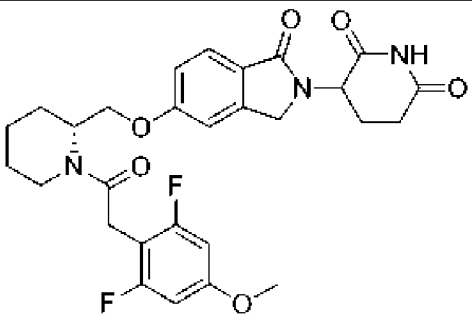
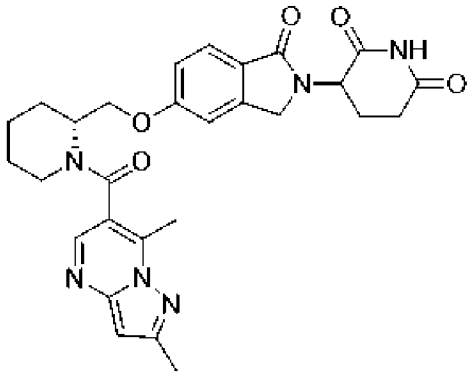
I-72il		495,23	0,59
I-72im		495,32	0,58
I-72in		531,3	0,55
I-72io		505,31	0,58
I-72ip		458,24	0,56

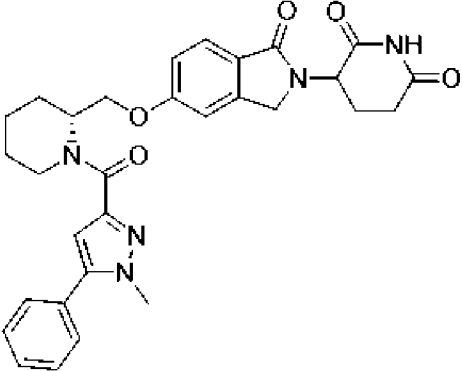
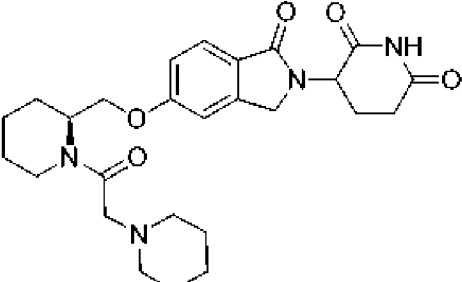
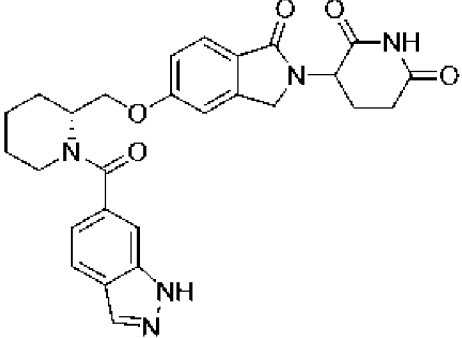
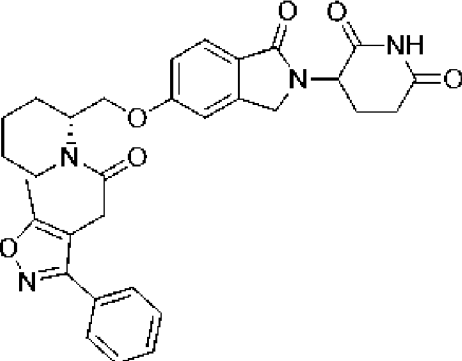
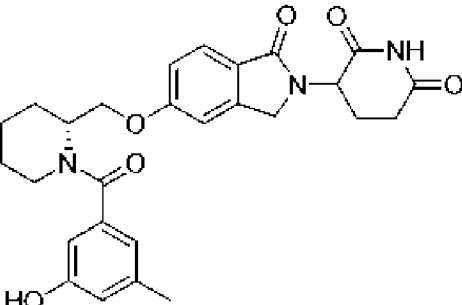
I-72iq		494,27	0,52
I-72ir		542,28	0,6
I-72is		524,27	0,57
I-72it		497,37	0,42
I-72iu		560,28	0,59

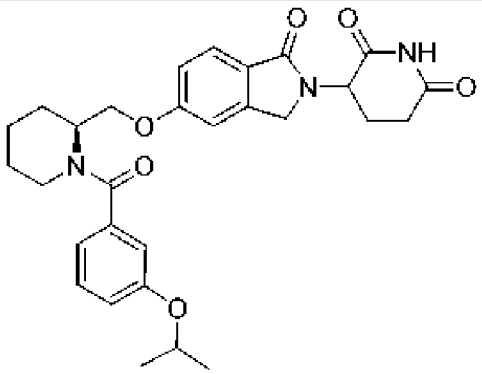
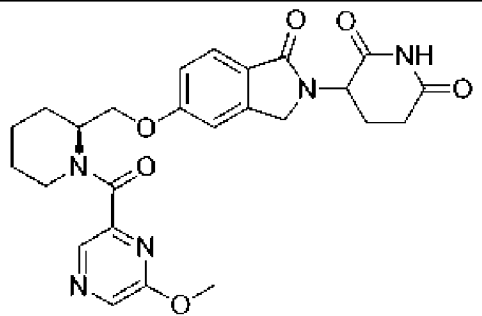
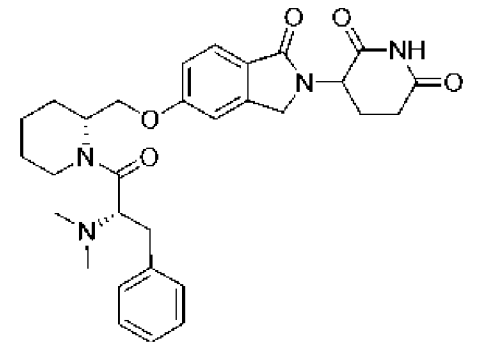
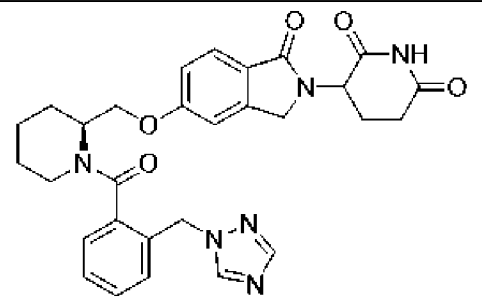
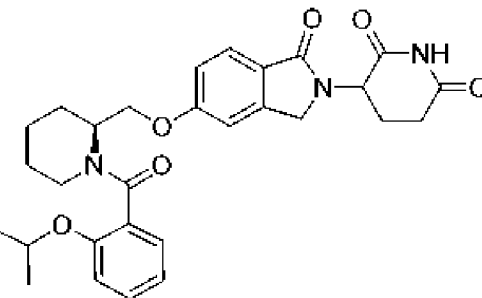
I-72iv		470,3	0,55
I-72iw		559,24	0,58
I-72ix		506,32	0,57
I-72iy		524,3	0,55
I-72iz		544,28	0,62

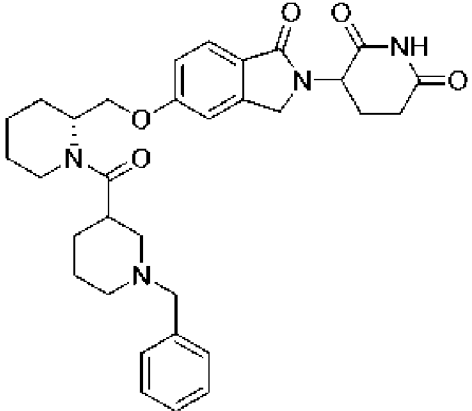
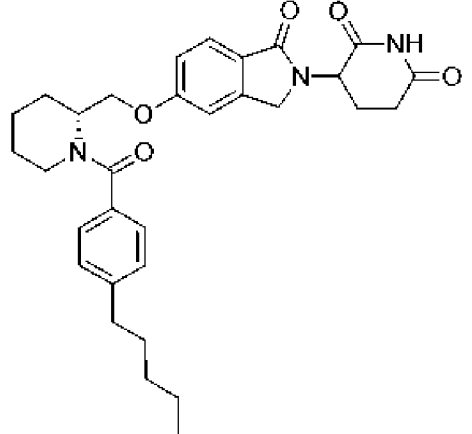
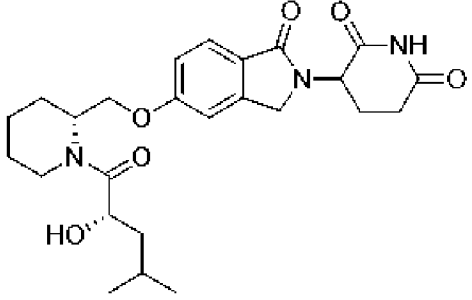
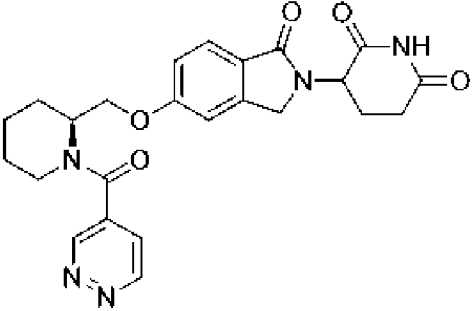
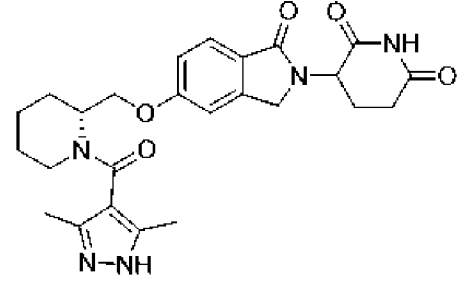
I-72ja		542,3	0,59
I-72jb		547,3	0,57
I-72jc		494,3	0,54
I-72jd		497,35	0,42
I-72je		522,32	0,53

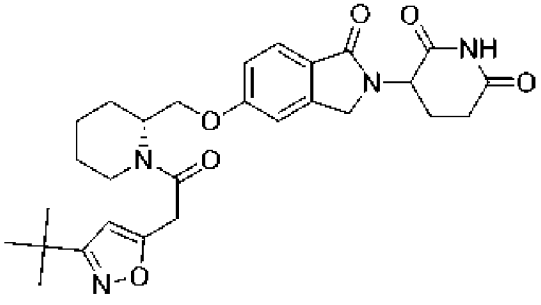
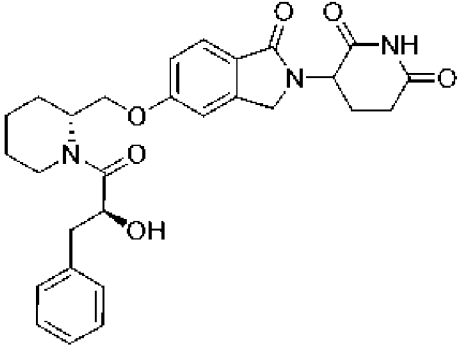
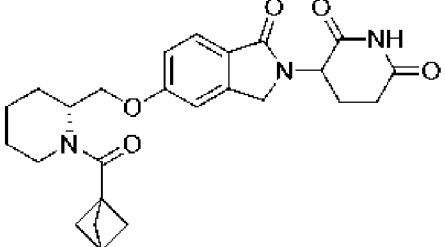
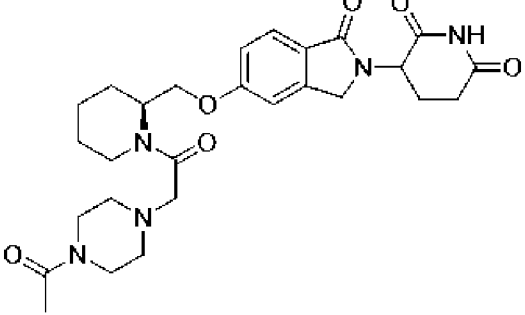
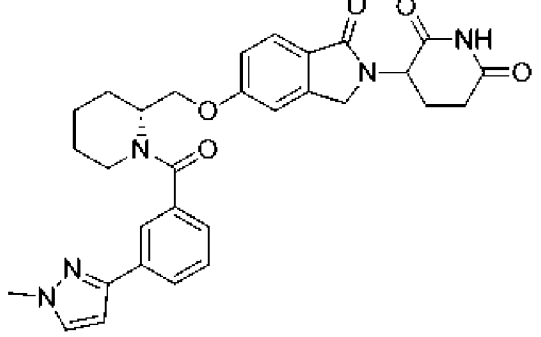
I-72jf		497,26	0,56
I-72jg		559,24	0,61
I-72jh		502,2	0,41
I-72ji		508,32	0,58
I-72jj		532,31	0,54

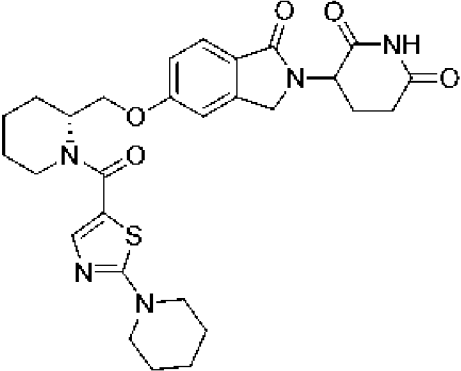
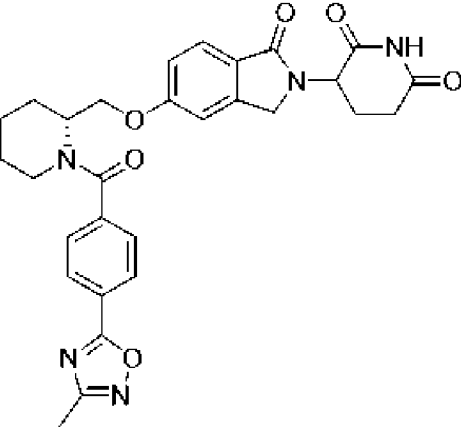
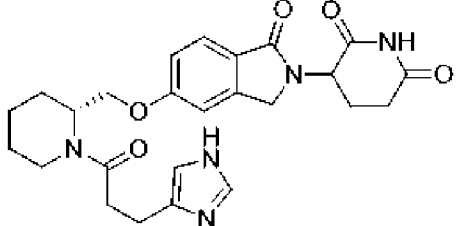
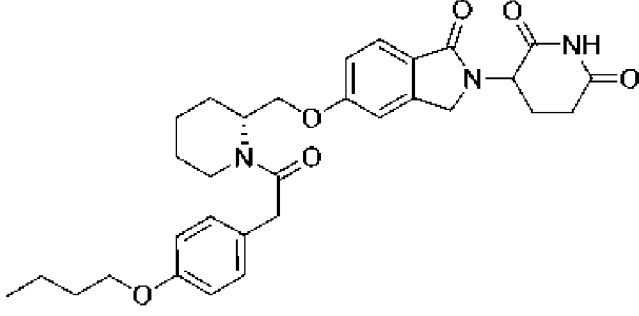
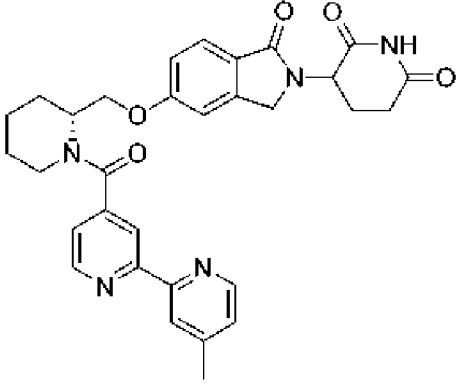
I-72jk		443,3	0,39
I-72jl		511,34	0,43
I-72jm		537,34	0,6
I-72jn		542,21	0,6
I-72jo		531,28	0,55

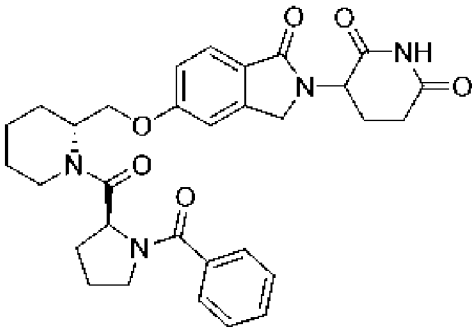
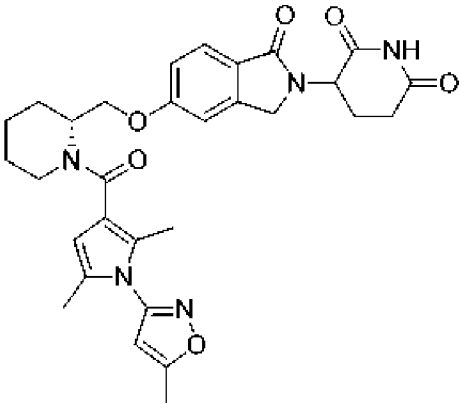
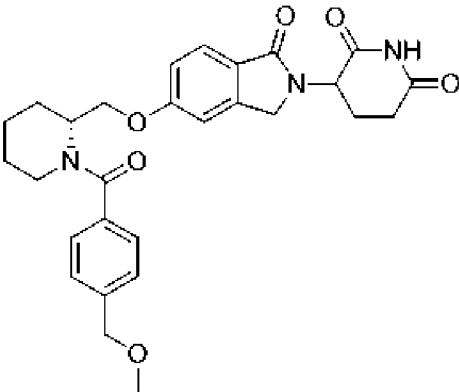
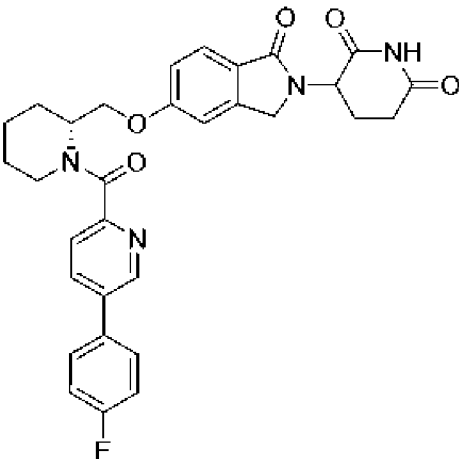
I-72jp		542,28	0,59
I-72jq		483,36	0,41
I-72jr		502,26	0,54
I-72js		557,26	0,58
I-72jt		492,32	0,56

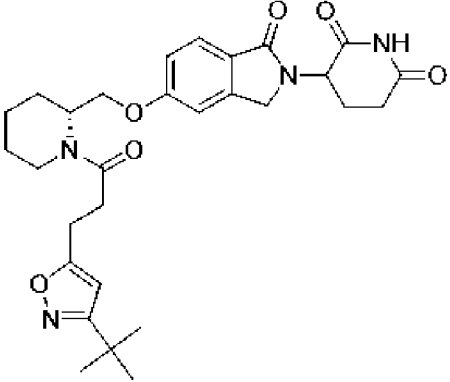
I-72ju		520,32	0,61
I-72jv		494,28	0,55
I-72jw		533,34	0,48
I-72jx		543,28	0,54
I-72jy		520,32	0,61

I-72jz		559,35	0,47
I-72ka		532,34	0,68
I-72kb		472,34	0,58
I-72kc		464,3	0,47
I-72kd		480,31	0,52

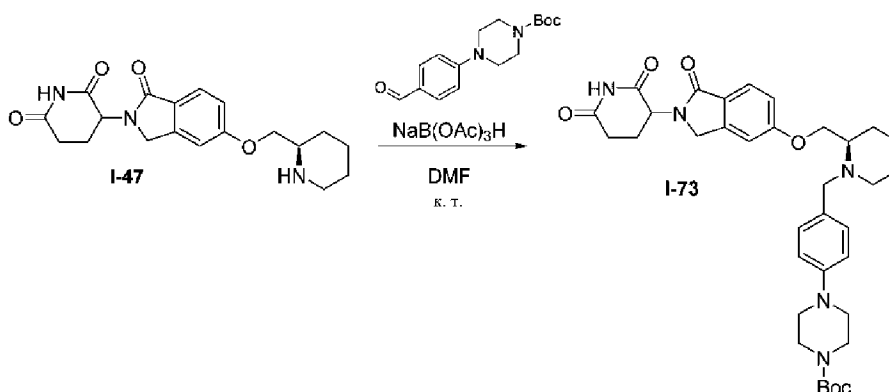
I-72ke		523,31	0,58
I-72kf		506,32	0,58
I-72kg		452,27	0,58
I-72kh		526,29	0,4
I-72ki		542,28	0,57

I-72kj		552,28	0,6
I-72kk		544,26	0,58
I-72kl		480,31	0,42
I-72km		548,35	0,65
I-72kn		554,28	0,54

I-72ko		559,26	0,56
I-72kp		560,33	0,59
I-72kq		506,27	0,57
I-72kr		557,27	0,6

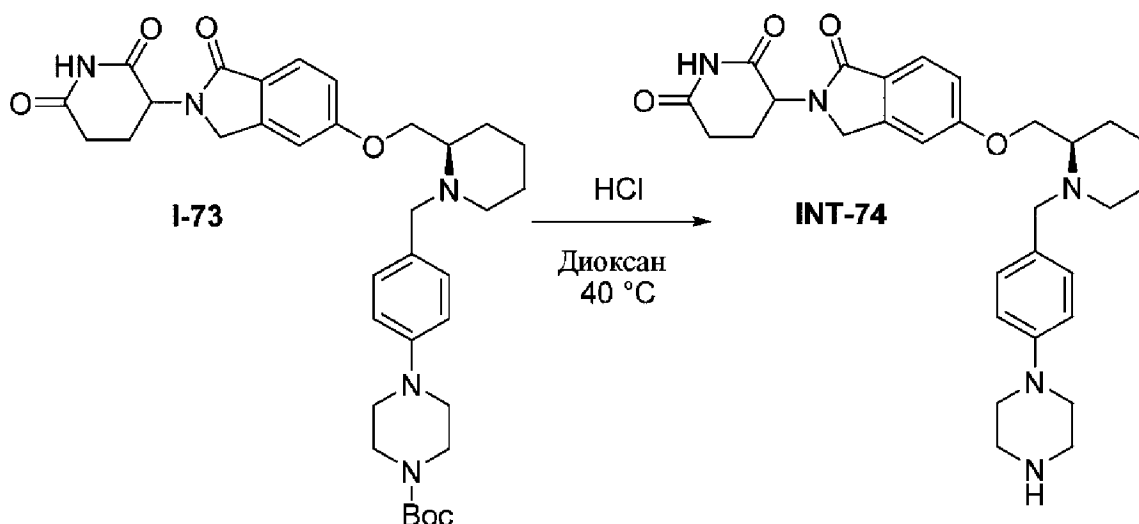
I-72ks		537,32	0,6
---------------	---	--------	-----

Пример 40. трет-Бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (I-73)



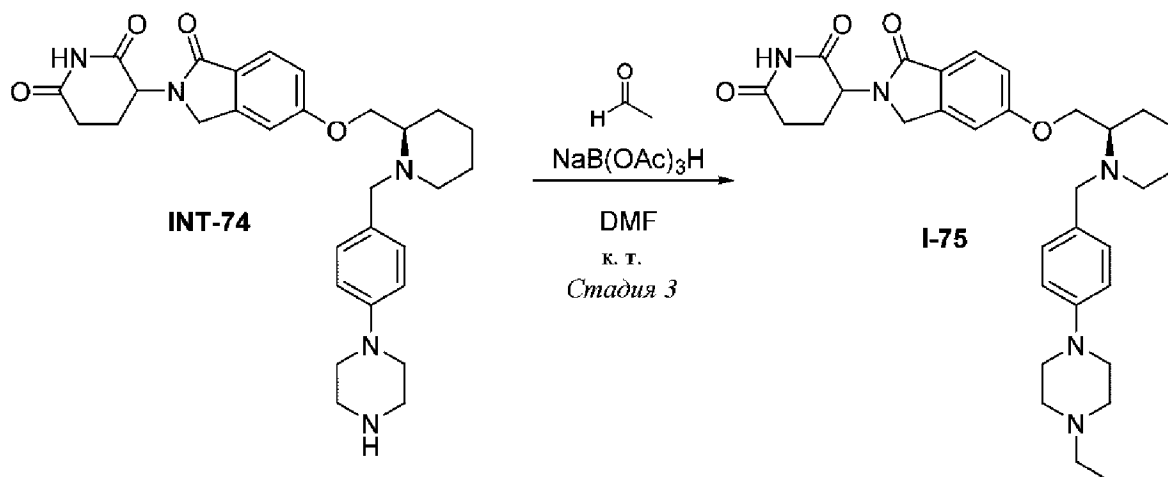
Соединение **I-73** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (0,45 г, 1,259 ммоль) и 1-бос-4-(4-формилфенил)пиперазина (550 мг, 1,894 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением трет-бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата **I-73** (599 мг, 0,948 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 632,6. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,98 (d, $J=14,3$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,03 (dd, $J=8,3$, 2,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,22 (dd, $J=13,2$, 5,2 Гц, 1H), 4,46 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,32-4,19 (m, 2H), 4,09 (dd, $J=9,8$, 4,8 Гц, 1H), 3,99 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,39 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,16-3,06 (m, 4H), 2,99-2,74 (m, 4H), 2,36 (qd, $J=13,0$, 5,0 Гц, 1H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,68-1,46 (m, 13H).

Пример 41. 3-(1-Оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (INT-74)



трет-Бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат **I-73** (0,599 г, 0,948 ммоль) суспендировали в диоксане (объем: 4 мл, соотношение: 1,333) и растворяли в трифторэтанол (объем: 3 мл, соотношение: 1,000). Добавляли 4 М HCl в диоксане (1,422 мл, 5,69 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-74** (700 мг, 1,317 ммоль) с незначительным содержанием примесей в виде розового твердого вещества. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 532,5.

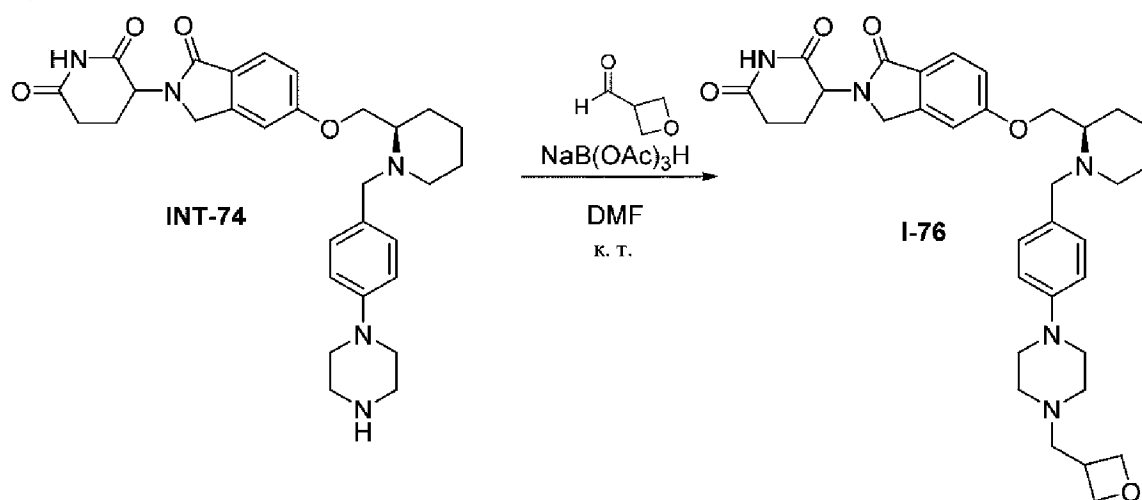
Пример 42. 3-(5-(((R)-1-(4-(4-Этилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-75)



INT-74 получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-74** (0,1 г, 0,188 ммоль) и ацетальдегида (50 мг, 1,129 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане). Чистые фракции

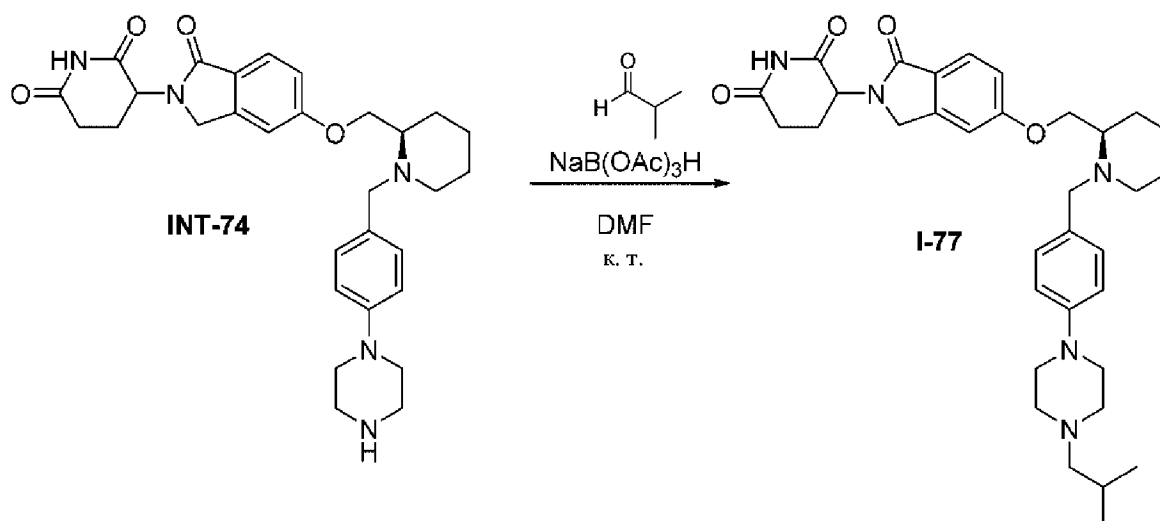
объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-75** (41,77 мг, 0,073 ммоль, выход 38,9%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 560,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,99 (dd, $J=8,4$, 2,3 Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,00 (dd, $J=13,3$, 5,2 Гц, 1H), 4,32-4,11 (m, 3H), 4,05 (dd, $J=10,3$, 5,5 Гц, 1H), 3,81 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,01 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,84 (ddd, $J=17,2$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 7H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 43. 3-(5-(((R)-1-(4-(4-(Оксетан-3-илметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-76)



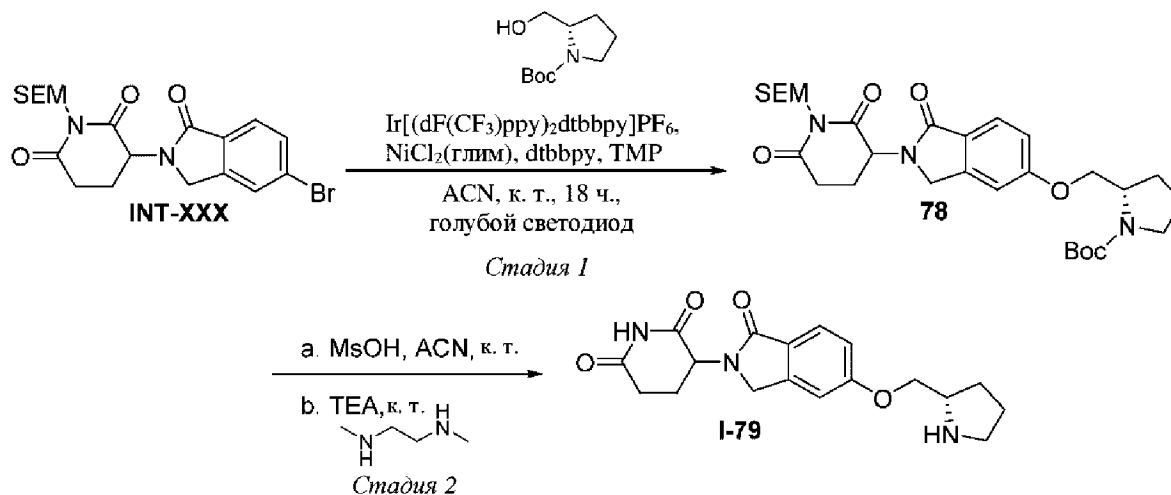
INT-74 получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-74** (0,15 г, 0,282 ммоль) и оксетан-3-карбальдегида (49 мг, 0,564 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(4-(4-(оксетан-3-илметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-76** (43,17 мг, 0,072 ммоль, выход 25,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 602,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,99 (dd, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,00 (dd, $J=13,2$, 5,0 Гц, 1H), 4,58 (dd, $J=7,8$, 5,8 Гц, 2H), 4,37-4,13 (m, 5H), 4,05 (dd, $J=10,3$, 5,5 Гц, 1H), 3,81 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 4H), 2,84 (ddd, $J=17,3$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,71-2,48 (m, 5H), 2,39-2,28 (m, 5H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,51-1,22 (m, 4H).

Пример 44. 3-(5-(((R)-1-(4-(4-Изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-77)



INT_70 получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-74** (0,1 г, 0,188 ммоль) и изобутаналь (0,034 мл, 0,376 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-77** (39 мг, 0,063 ммоль, выход 33,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 588,6. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13-7,01 (m, 3H), 6,99 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,00 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,36-4,10 (m, 3H), 4,05 (dd, $J=10,2, 5,4$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 3,01 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,84 (ddd, $J=17,3, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 5H), 2,06-1,97 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,49-1,21 (m, 4H), 0,80 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Пример 45. 3-(1-Оксо-5-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-79)



Стадия

1.

трет-Бутил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-

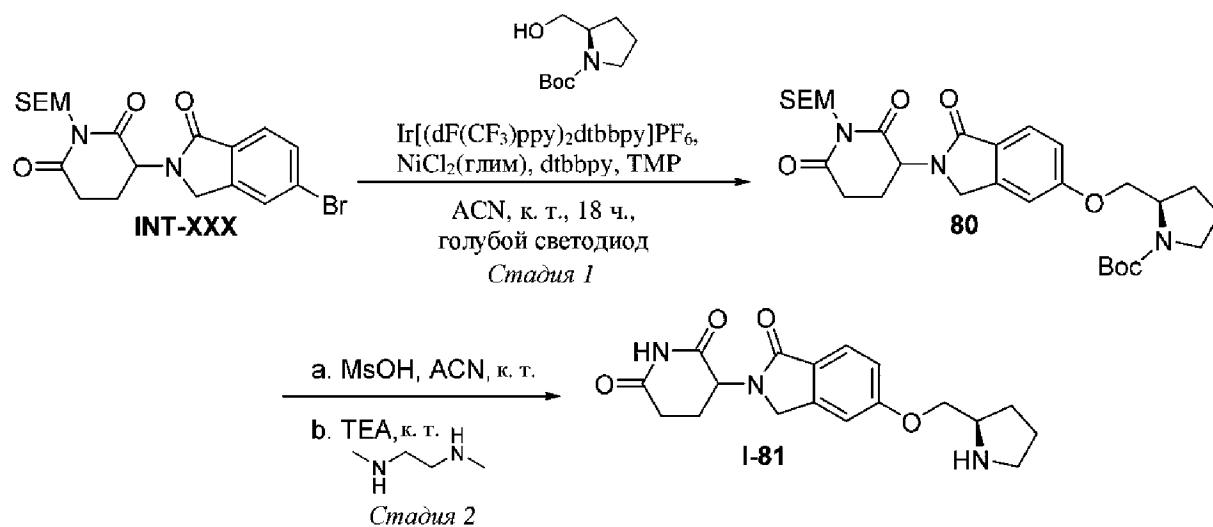
(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (78)

Промежуточное соединение **78** получали в соответствии с общим способом VI на основе 1-Вос-*L*-пролинола (27 мг, 0,132 ммоль) с получением трет-бутил-(2*S*)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата **78**. Неочищенный материал переносили на следующую стадию в виде раствора без обработки или очистки. LCMS $[M+H-156,3 (TMSCH_2CH_2, \text{трет-бутил})]^+$: 418,2.

Стадия **2. 3-(1-Оксо-5-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-79)**

Соединение **I-79** получали в соответствии с общим способом VII на основе трет-бутил-(2*S*)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата **78** (63 мг, 0,110 ммоль). Реакционную смесь концентрировали. Колонку PL-HCO₃ MP SPE (Polymer Lab (Varian), часть № PL3540-C603, 500 мг предварительно упакованной смолы в пробирку объемом 6 мл) предварительно промывали с помощью EtOH (5 мл). Неочищенный материал растворяли в EtOH (3 мл) и фильтровали через колонки путем приложения положительного давления. Колонку промывали с помощью EtOH (5 мл), фильтрат концентрировали и очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 10-30% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Каждая пробирка перед сбором образцов содержала 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(1-оксо-5-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-79** (18,9 мг, 0,047 ммоль, выход 42,3%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 344,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,55 (p, *J*=6,8 Гц, 1H), 2,96-2,85 (m, 3H), 2,59 (dd, *J*=16,8, 3,4 Гц, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H).

Пример 46. 3-(1-Оксо-5-(((R)-пирролидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-81)



Стадия 1. **трет-Бутил-(2R)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (80)**

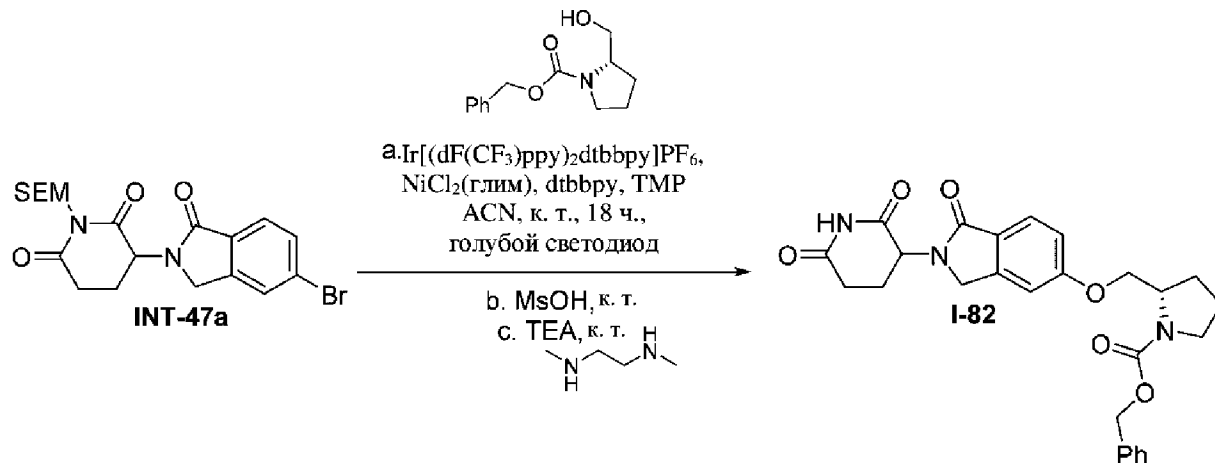
Промежуточное соединение **80** получали в соответствии с общим способом VI на основе N-Бос-D-пролинола (27 мг, 0,132 ммоль) и 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона INT-XXX с получением трет-бутил-(2R)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата **80**. Неочищенный материал переносили на следующую стадию в виде раствора без обработки или очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}-156,3 (\text{TMSCH}_2\text{CH}_2, \text{трет-бутил})]^+$: 418,6.

Стадия 2. 46: **3-(1-Оксо-5-(((R)-пирролидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-81)**

Соединение **I-81** получали в соответствии с общим способом VII на основе трет-бутил-(2R)-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата **80** (63 мг, 0,110 ммоль). Неочищенный материал концентрировали и очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 10-30% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Каждая пробирка перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением продукта в виде соли триэтиламина. Колонку PL-HCO₃ MP SPE (Polymer Lab (Varian), часть № PL3540-C603 (или эквивалент), 500 мг предварительно упакованной смолы в пробирку объемом 6 мл) предварительно промывали с помощью EtOH (5 мл). Продукт растворяли в EtOH (3 мл) и фильтровали через колонку путем приложения невысокого давления. Колонку промывали с помощью EtOH (5 мл) и фильтрат концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-пирролидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-81** (7,3 мг, 0,021 ммоль, выход 19,09%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,05

(dd, $J=8,3$, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,54 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,97-2,83 (m, 3H), 2,59 (ddd, $J=17,2$, 4,6, 2,2 Гц, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,86-1,62 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 2H).

Пример 47. Бензил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (I-82)



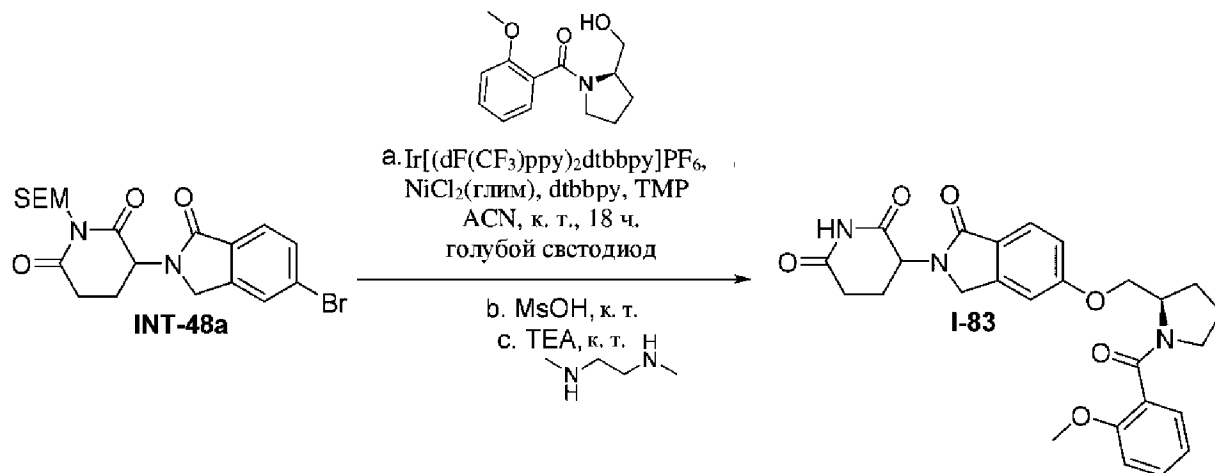
Соединение I-82 получали в соответствии с общей процедурой X.

Получение 0,2 М **INT-47a** и 0,3 М **TMP**+0,004 М [Ir] исходный раствор катализатора в ACN. Во флакон объемом 100 мл загружали **INT-47a** (4,50 г, 9,92 ммоль), **TMP** (2,6 мл, 14,8 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (122 мг, 0,10 ммоль) и затем разбавляли с помощью ACN до общего объема 50 мл. Получение 0,025 М [Ni] раствора катализатора в ACN. Во флакон объемом 40 мл в атмосфере азота добавляли $\text{NiCl}_2(\text{глим})$ (113 мг, 0,50 ммоль) и **dtbbpy** (138 мг, 0,50 ммоль) и затем разбавляли с помощью ACN до общего объема 20 мл. Полученную смесь перемешивали энергично до однородности. Если происходило осаждение катализатора, реакцию смесь нагревали при 70°C в течение 15 мин., в результате чего получали однородный раствор, который оставался однородным даже при комнатной температуре.

В сосуд емкостью 1 драм загружали бензил-(S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (35 мг, 0,15 ммоль). Далее добавляли 0,2 М раствор **INT-47a** + **TMP**+ [Ir] исходный раствор в ACN (0,55 мл, 0,110 ммоль) с последующим добавлением 0,025 М [Ni] раствора катализатор в ACN (0,22 мл, 5,51 мкмоль). Затем реакцию смесь энергично перемешивали в течение 48 часов при освещении синим светодиодом при к. т. в светодиодном реакторе Rayonet. Метансульфоновую кислоту (0,072 мл, 1,103 ммоль) затем добавляли и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. TEA (0,22 мл, 1,544 ммоль) и N1,N2-димилэтан-1,2-диамин (0,014 мл, 0,132 ммоль) добавляли одновременно при 0°C, и перемешивание продолжали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью 15-95% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением бензил-(2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата **I-82** (2,5 мг, 4,97 мкмоль,

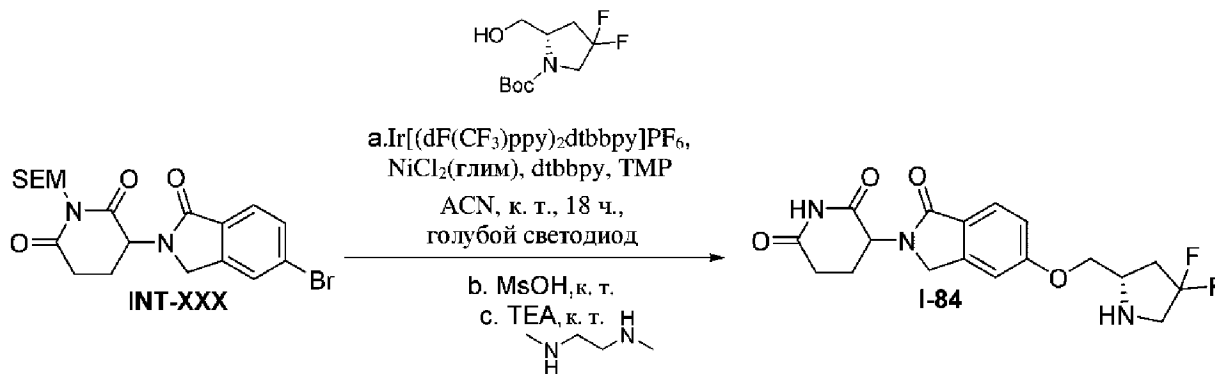
выход 4,5%). LCMS $[M+H]^+$: 478,3, Rt 0,61 мин.

Пример 48. 3-(5-(((R)-1-(2-Метоксибензоил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-83)



Соединение **I-83** получали в соответствии с общей процедурой X на основе (R)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанона (INT-48a, 35 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью 15-95% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением 3-(5-(((R)-1-(2-метоксибензоил)пирролидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-83** (25,1 мг, 0,050 ммоль, выход 45,3%). LCMS $[M+H]^+$: 478,3, Rt 0,56 мин.

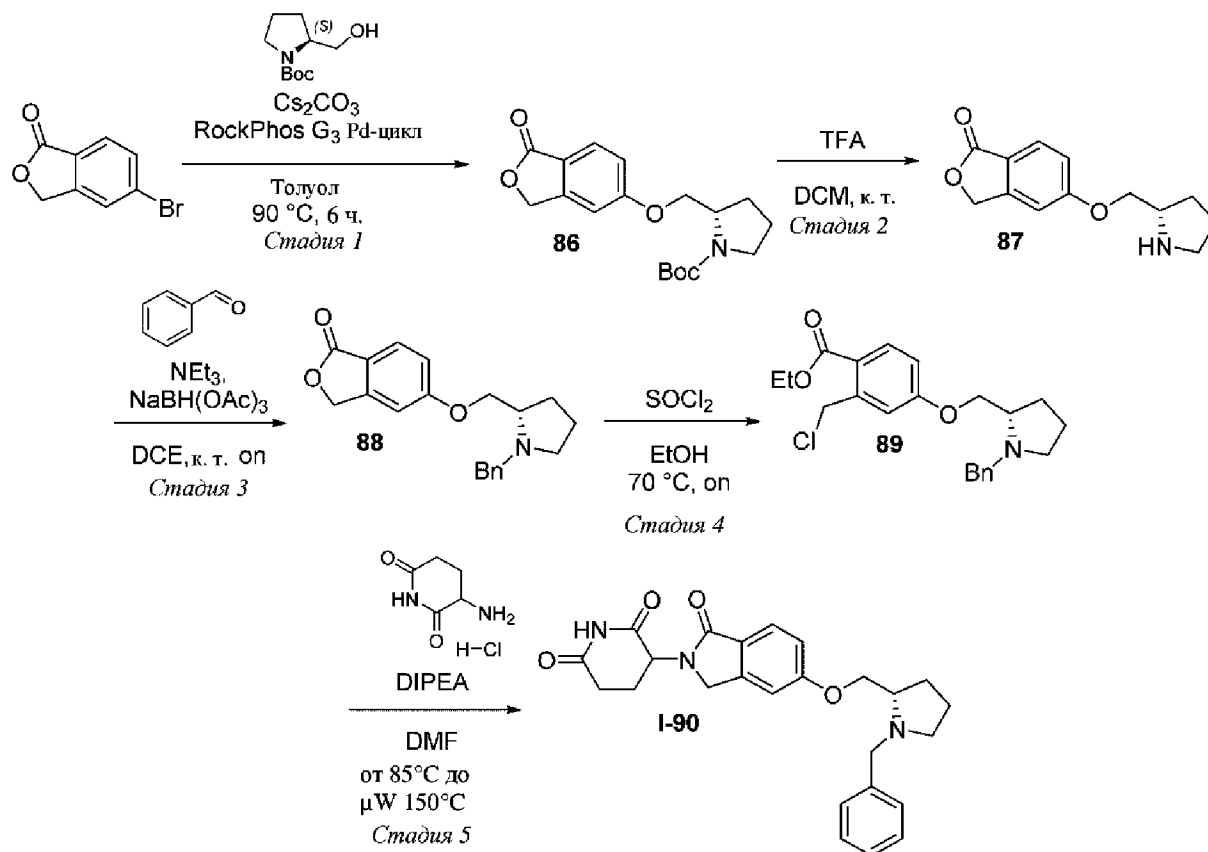
Пример 49. 3-(5-(((S)-4,4-Дифторпирролидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-84)



INT XXX получали в соответствии с общей процедурой X на основе трет-бутил-(S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (35,3 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (элюирование с помощью 5-95% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением 3-(5-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-84** (11,2 мг, 0,025 ммоль, выход 22,7%). LCMS $[M+H]^+$: 380,2, Rt 0,35 мин.

Пример 50. 3-(5-(((S)-1-Бензилпирролидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-дион (I-90)



Стадия 1. (S)-трет-Бутил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (86)

Литературный источник: Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50, 9943. В реакционный флакон добавляли 5-бромфталид (98,4 мг, 0,462 ммоль), Вос-L-пролин (281,6 мг, 1,399 ммоль), карбонат цезия (231,1 мг, 0,709 ммоль) и Pd-катализатор RockPhos G3 (27,6 мг, 0,033 ммоль) и флакон вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Тoluол (2,0 мл) добавляли и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 6 часов. Раствор разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% EtOAc в гептане) с получением продукта. Материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (элюирование с помощью 35-60% ACN в воде с 10 mM NH₄OH в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением (S)-трет-бутил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата **86** (100,9 мг, 0,303 ммоль, выход 65,5%) в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 334,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 7,80 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,17 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,40 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,13-2,02

(m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 2. Соль TFA и (S)-5-(пирролидин-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-она (87)

В реакционный флакон, содержащий (S)-трет-бутил-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат **86** (100,9 мг, 0,303 ммоль), растворенный в DCM (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл, 1,298 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. до тех пор, пока не наблюдалось полное поглощение исходного материала. Реакционную смесь затем концентрировали с получением соли TFA и (S)-5-(пирролидин-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-она **87** (150 мг, 0,643 ммоль) в виде прозрачной смолы. LCMS [M+H]⁺: 234,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,25 (t, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,40 (dd, *J*=10,7, 3,5 Гц, 1H), 4,21 (dd, *J*=10,8, 8,4 Гц, 1H), 3,97 (dt, *J*=9,0, 3,4 Гц, 1H), 3,24 (dtd, *J*=11,7, 6,7, 5,8, 2,0 Гц, 2H), 2,15 (dtd, *J*=12,7, 7,8, 4,9 Гц, 1H), 2,06-1,84 (m, 2H), 1,75 (dq, *J*=12,8, 8,2 Гц, 1H).

Стадия 3. (S)-5-((1-Бензилпирролидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-он (88)

Литературный источник: Heterocycles, 2006, vol. 67, № 2 p. 519-522; Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2001, vol. 9, № 2 p. 237-243.

В реакционный флакон, содержащий (S)-5-(пирролидин-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-он **87** (70,6 мг, 0,303 ммоль), растворенный в DCE (1,5 мл), добавляли триэтиламин (0,065 мл, 0,466 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 минут и затем бензальдегид (0,035 мл, 0,344 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали при к. т. в течение 1 часа. Натрия триацетоксиборгидрид (92,0 мг, 0,434 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, и затем разбавляли с помощью EtOAc (40 мл) и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия дважды и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал разбавляли дихлорметаном и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-80% EtOAc с 0,1% TEA в гептане) с получением (S)-5-((1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **88** (59,8 мг, 0,185 ммоль, выход 61,1%). LCMS [M+H]⁺: 324,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-*d*₂) δ 7,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,26 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,05 (dd, *J*=9,3, 5,2 Гц, 1H), 3,94 (dd, *J*=9,3, 6,4 Гц, 1H), 3,59 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,99 (dd, *J*=8,6, 5,2 Гц, 1H), 2,37 (q, *J*=8,4 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,80 (q, *J*=6,8, 5,9 Гц, 3H).

Стадия 4. (S)-Этил-4-((1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(хлорметил)бензоат (89)

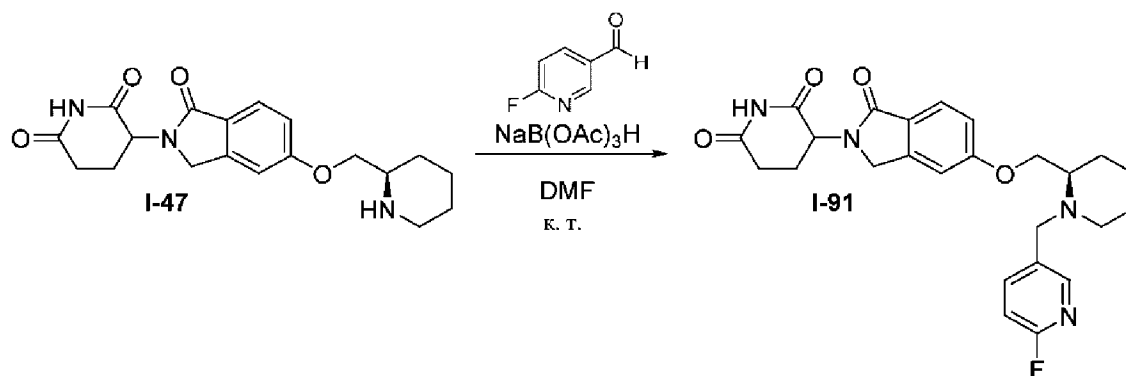
В двухгорлую круглодонную колбу, содержащую (S)-5-((1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-он **88** (59,8 мг, 0,185 ммоль), растворенный в этаноле (2 мл), снабжали конденсатором с обратным холодильником и нагревали до 70°C.

Конденсатор с обратным холодильником был снабжен скруббером на основе бикарбоната натрия. Тионилхлорид (0,08 мл, 1,096 ммоль) добавляли в реакционную смесь посредством бокового тубуса и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Раствор затем разбавляли водой и нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом три раза. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 5% раствора бикарбоната натрия, солевого раствора, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением (S)-этил-4-((1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(хлорметил)бензоата **89** (59,7 мг, 0,139 ммоль, выход 74,9%) в виде коричневой смолы. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 388,3. ¹H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d₂) δ 8,00 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,35 (dt, J=14,6, 7,5 Гц, 4H), 7,26 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,20-4,11 (m, 1H), 4,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,57 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,02 (d, J=29,4 Гц, 2H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,08 (dt, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 5. 3-(5-(((S)-1-Бензилпирролидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-90)

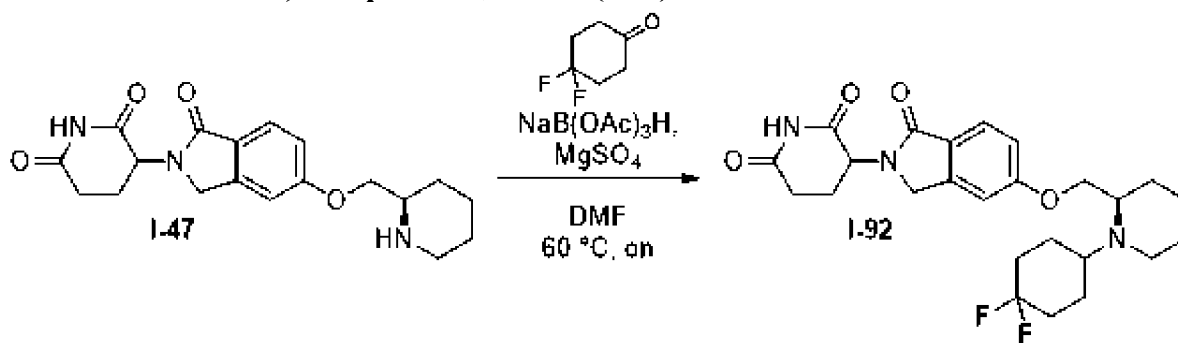
В реакционный флакон, содержащий 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (26,8 мг, 0,163 ммоль), растворенный в DMF (0,5 мл), добавляли DIPEA (0,07 мл, 0,401 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. (S)-Этил-4-((1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(хлорметил)бензоат **89** (59,7 мг, 0,154 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Раствор охлаждали до к. т. и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством кислотной колоночной хроматографии с обращенной фазой (элюирование с помощью 10-30% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-90** (22,7 мг, 0,045 ммоль, выход 29,2%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 434,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,23 (ddt, J=8,5, 5,1, 2,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (ddd, J=8,5, 2,2, 0,9 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,44-4,19 (m, 2H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,94 (dd, J=9,7, 6,5 Гц, 1H), 3,48 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,98 (d, J=20,2 Гц, 1H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,38 (dd, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,26 (t, J=7,9 Гц, 1H), 1,99 (dt, J=7,2, 5,0 Гц, 2H), 1,69 (q, J=9,5, 8,9 Гц, 3H).

Пример 51. 3-(5-(((R)-1-((6-Фторпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-91)



Соединение I-47 получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (0,15 г, 0,420 ммоль) и 6-фторпиридин-3-карбоксальдегида (0,079 г, 0,630 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия в воде и экстрагировали 4 раза смесью дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и выдерживали в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением 3-(5-(((R)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-91** (69,7 мг, 0,134 ммоль, выход 32,0%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 467,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,16 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,07-7,82 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,10 (ddd, $J=13,4, 8,4, 2,5$ Гц, 2H), 5,10 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,48-4,24 (m, 3H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,48 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,40 (qd, $J=13,3, 4,5$ Гц, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,59-1,33 (m, 4H).

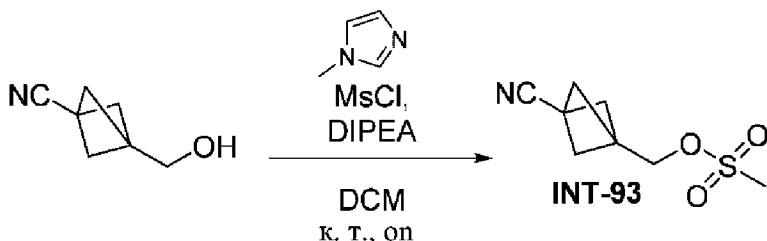
Пример 52. 3-(5-(((R)-1-(4,4-Дифторциклогексил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-92)



Во флакон объемом 40 мл загружали 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (0,2 г, 0,560 ммоль), 4,4-дифторциклогексан-1-он (1,50 г, 11,19 ммоль), $MgSO_4$ (0,202 г, 1,679 ммоль) и DMF (2 мл) и полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 15 мин. $NaBH(OAc)_3$ (0,237 г, 1,119 ммоль) затем добавляли и перемешивание продолжали в течение ночи при 60°C.

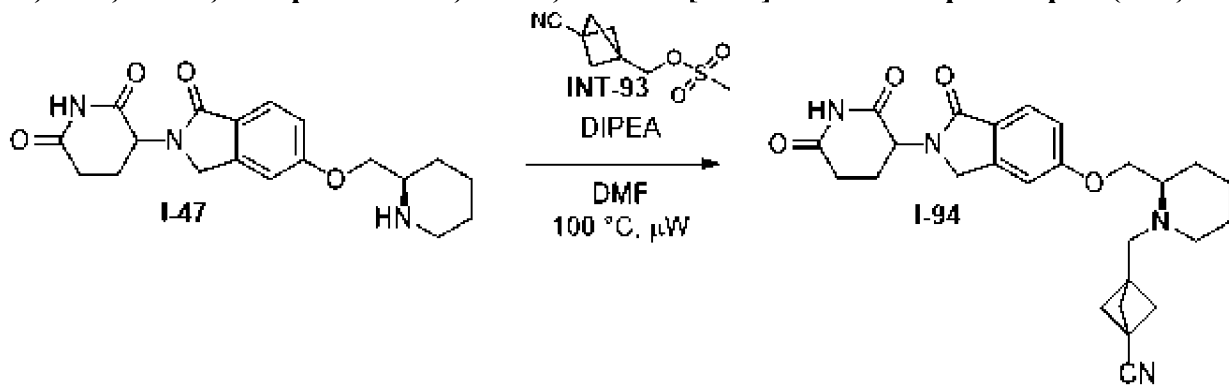
Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-(4,4-дифторциклогексил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-92** (60,19 мг, 0,123 ммоль, выход 21,94%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 476,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,09 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,40 (dd, $J=17,2$, 4,2 Гц, 1H), 4,34-4,11 (m, 2H), 4,11-3,96 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 3H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,40 (qd, $J=12,9$, 4,3 Гц, 1H), 2,26 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,90-1,52 (m, 8H), 1,48-1,24 (m, 4H).

Пример 53. (3-Цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метилметансульфонат (INT-93)



В раствор 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила (0,117 г, 0,950 ммоль) в DCM (1,49 мл) добавляли DIPEA (0,33 мл, 1,900 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (0,15 мл, 1,900 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,11 мл, 1,425 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 М водного раствора HCl три раза и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия дважды. Органическую фазу пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением (3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метилметансульфоната **INT-93** (164 мг, 0,815 ммоль, выход 86%) в виде бежевого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,12 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,23 (s, 6H).

Пример 54. 3-(((2R)-2-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил (I-94)



(3-Цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метилметансульфонат **INT-93** (81 мг, 0,403

ммоль) добавляли во флакон для микроволновой обработки объемом 2 мл и растворяли в DMF (1,68 мл). 3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (0,12 г, 0,336 ммоль) добавляли с последующим добавлением DIPEA (0,12 мл, 0,671 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение всего 22 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические фазы объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила **I-94** (18,3 мг, 0,036 ммоль, выход 10,84%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 463,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J*=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,20 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 3H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,11-2,04 (m, 6H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,47-1,19 (m, 4H).

Пример 55. ((1r,3r)-3-Метоксициклобутил)метилметансульфонат (INT-96)

Стадия 1. ((1r,3r)-3-Метоксициклобутил)метанол (95)

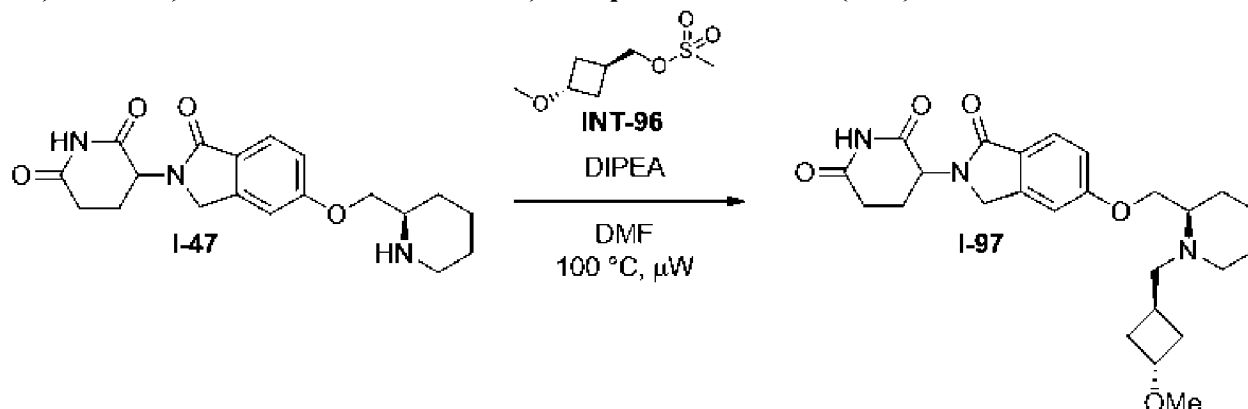
Транс-3-метоксициклобутан-1-карбоновую кислоту (0,1 г, 0,768 ммоль) растворяли в THF (2,56 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и THF в THF (2,3 мл, 2,31 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (1,87 мл, 46,1 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, затем повторно растворяли в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением ((1r,3r)-3-метоксициклобутил)метанола **95** (89 мг, 0,768 ммоль, выход 100%) в виде прозрачного масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки, предполагая количественный выход.

Стадия 2. ((1r,3r)-3-Метоксициклобутил)метилметансульфонат (INT-96)

В раствор ((1r,3r)-3-метоксициклобутил)метанола **95** (89 мг, 0,768 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли DIPEA (268 мкл, 1,536 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (122 мкл, 1,536 ммоль), затем метансульфонилхлорид (90 мкл, 1,152 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл). Органический слой промывали с помощью 1 М водного раствора HCl три раза и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия дважды. Органический слой пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением ((1r,3r)-3-метоксициклобутил)метилметансульфоната **INT-96** (176 мг, 0,906 ммоль, выход 118%) в виде бордового масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки и выход превышал количественный вследствие наличия примесей. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,16

(d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,09 (t, $J=6,8$ Гц, 4H).

Пример 56. 3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-Метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-97)



((1*r*,3*r*)-3-Метоксициклобутил)метилметансульфонат **INT-96** (112 мг, 575 мкмоль) добавляли во флакон для микроволновой обработки объемом 2 мл и растворяли в **DMF** (1,92 мл). 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (137 мг, 0,383 ммоль) добавляли с последующим добавлением **DIPEA** (0,13 мл, 0,767 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение всего 15 ч. в условиях микроволнового излучения. Добавляли дополнительное количество ((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)метилметансульфоната **INT-96** (64 мг, 0,329 ммоль) и **DIPEA** (0,13 мл, 0,767 ммоль) и реакционную смесь вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение дополнительных 12 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси **DCM:iPrOH** в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь **EtOAc:EtOH** в соотношении 3:1 с 1% **TEA** в гептане) с получением неочищенного продукта. Материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях **HPLC** с обращенной фазой с регулированием по массе (с помощью 25-50% **ACN** в воде с 5 mM **NH₄OH** в качестве модификатора). Тестовые пробирки перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-97** (44,6 мг, 0,089 ммоль, выход 23,2%) в виде белого твердого вещества. **LCMS** $[M+H]^+$: 456,1. ^1H ЯМР (400 МГц, **DMSO-*d*₆**) δ 10,84 (s, 1H), 8,24 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,73 (p, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (ddd, $J=17,1, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,63-2,48 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,98-1,72 (m, 5H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,46-1,20

(m, 4H).

Пример 57. 3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид (INT-99)

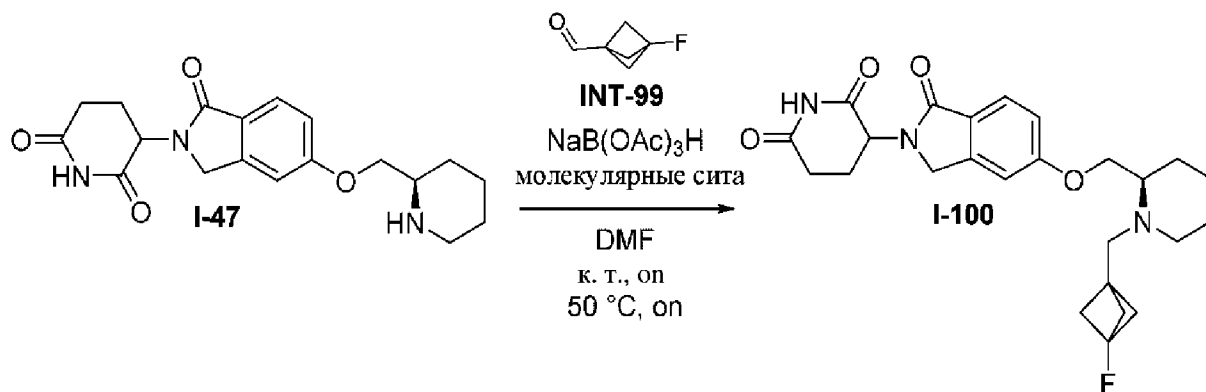
Стадия 1. (3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол (98)

В атмосфере азота 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту растворяли в THF (мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и THF в THF (мл, ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и MeOH (1 мл) добавляли по каплям. После прекращения выделения газа растворитель концентрировали с получением (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанола **98** (650 мг, 5,6 ммоль, выход 143%). Материал применяли непосредственно на следующей стадии без очистки с выходом, превышающим количественный, вследствие наличия примесей.

Стадия 2. 3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид (INT-99)

Во флакон объемом 40 мл загружали (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол **98** (454 мг, 3,91 ммоль), NaHCO₃ (750 мг, 8,93 ммоль) и DCM (6 мл). Периодинан Десса-Мартина (2,49 г, 5,87 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Простой эфир (18 мл) добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь фильтровали дважды. Фильтрат концентрировали, простой эфир (20 мл) добавляли и твердое вещество фильтровали. Фильтрат снова концентрировали с получением 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегида **INT-99** (449 мг, 3,93 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла, содержащего некоторое количество белого твердого вещества. Получали 1 М раствор в DMF и материал использовали непосредственно на следующей стадии без очистки, предполагая количественный выход.

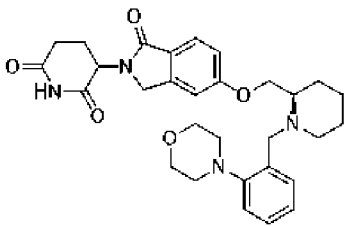
Пример 58. 3-(5-(((R)-1-((3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-100)

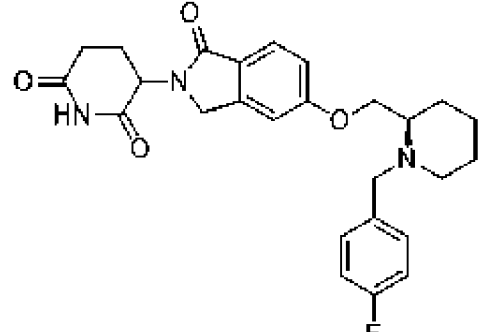
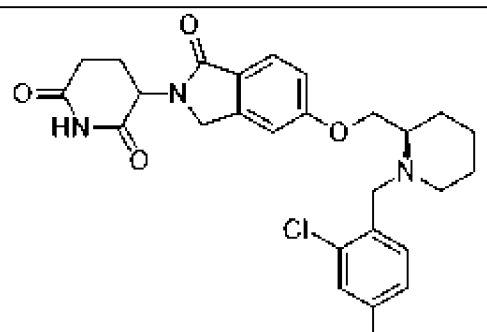
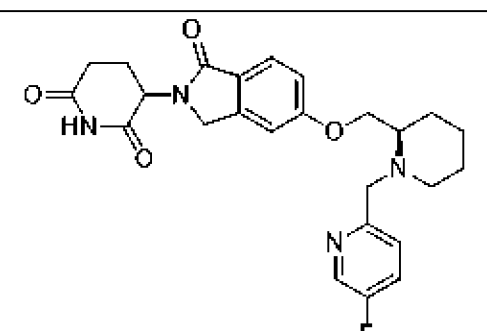


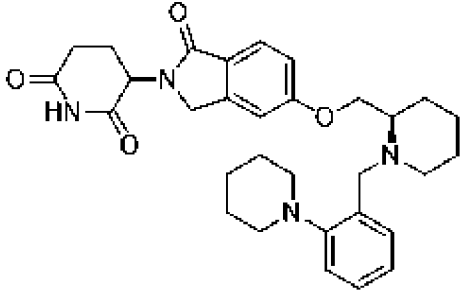
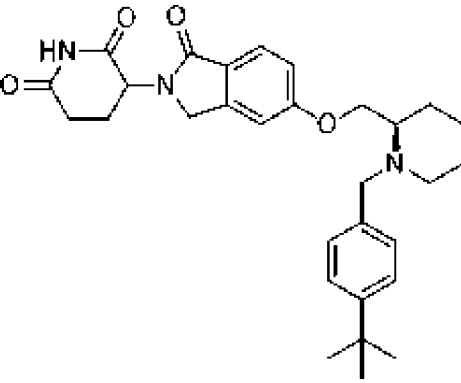
1 М 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид **INT-99** в DMF (0,8 мл, 0,80 ммоль) добавляли к 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону **I-47** (150 мг, 0,420 ммоль) в DMF (1,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (205 мг, 0,965 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли небольшое количество молекулярных сит и дополнительное количество 1 М 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегида **INT-99** в DMF (0,8 мл, 0,80 ммоль).

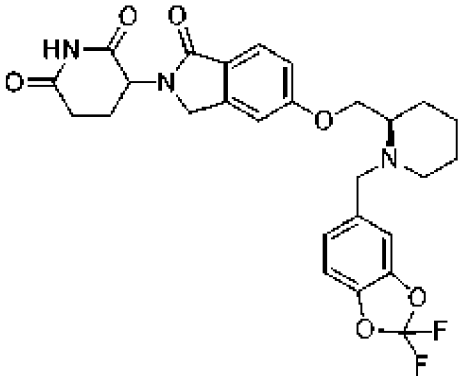
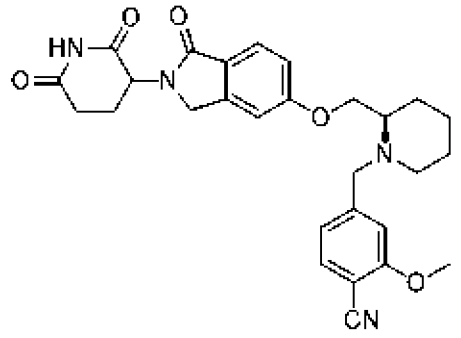
Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (205 мг, 0,965 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-25% EtOH с 1% TEA в DCM с 0,1% TEA) с получением 3-(5-(((*R*)-1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-100** (17 мг, 0,036 ммоль, выход 8,5%). LCMS [M+H]⁺: 456,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,39 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,27 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,18-3,90 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,03-2,85 (m, 2H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 7H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,51-1,31 (m, 3H).

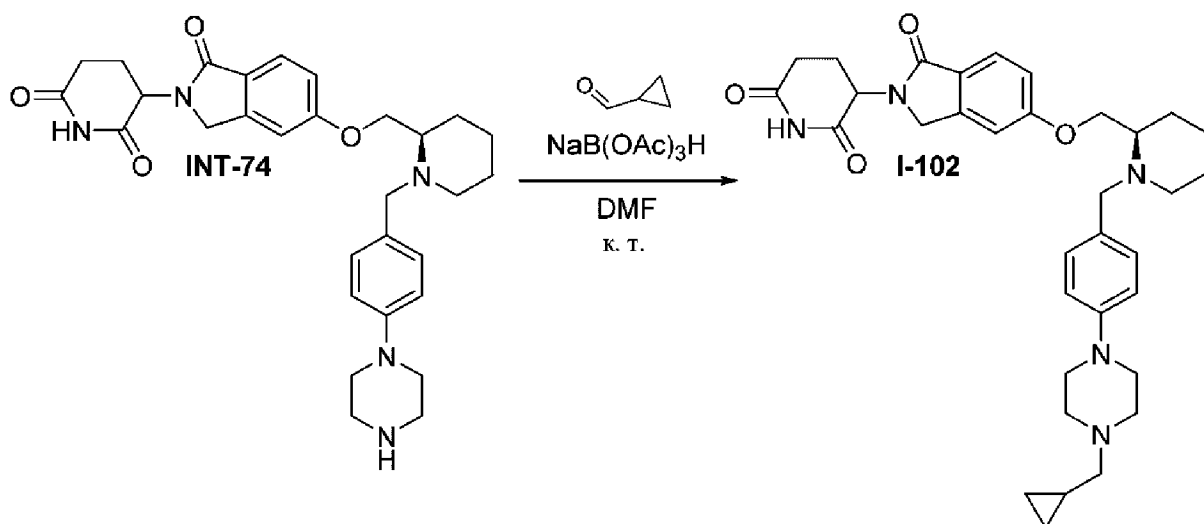
Следующие соединения получали в соответствии с **примером 26** на основе конечного продукта из **примера 24 (I-47)**.

№	Структура/данные ЯМР	LCMS [M+H]	LCMS Rt
1	 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 7,28-6,94 (m, 5H), 5,08 (dd, <i>J</i>=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,44-4,21 (m, 3H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,96 (d, <i>J</i>=13,9 Гц, 1H), 3,80-3,65 (m, 4H), 3,58 (d, <i>J</i>=13,9 Гц, 1H), 2,97-2,66 (m, 7H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,69-1,37 (m, 5H).	533,2	0,42

I-113	 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 5,7 Гц, 2H), 7,20 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,16-7,01 (m, 3H), 5,08 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,21 (m, 3H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,98 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,39 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,91 (ddd, J=17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,59-1,30 (m, 4H).	466,4	0,41
I-114	 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 2H), 7,28 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,98 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,34-4,12 (m, 3H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,96 (d, J=14,7 Гц, 1H), 3,45 (d, J=14,8 Гц, 1H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,54-1,28 (m, 4H).	500,1	0,44
I-115		467,4	0,38

	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 7,65-7,40 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, <i>J</i> =13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,36-4,13 (m, 3H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> =14,7 Гц, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> =14,6 Гц, 1H), 2,84 (ddd, <i>J</i> =17,2, 13,7, 5,5 Гц, 1H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,51-1,22 (m, 4H).		
I-119	 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 7,11-6,94 (m, 3H), 5,08 (dd, <i>J</i> =13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,19 (m, 3H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> =14,1 Гц, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> =14,0 Гц, 1H), 2,97-2,66 (m, 7H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,70-1,37 (m, 11H).	531,5	0,48
I-158	 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, <i>J</i> =13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47-4,21 (m, 3H), 4,13 (dd, <i>J</i> =10,2, 5,3 Гц, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> =13,7 Гц, 1H), 3,37 (d, <i>J</i> =13,7 Гц, 1H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,67 (d,	504,7	0,51

	$J=10,9$ Гц, 1H), 1,60-1,32 (m, 4H), 1,26 (s, 9H).		
I-184	 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,05 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,41-4,19 (m, 3H), 4,11 (dd, $J=10,3$, 5,0 Гц, 1H), 3,98 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,43 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,38 (qd, $J=13,2$, 4,5 Гц, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,58-1,31 (m, 4H).	528,2	0,47
I-192	 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,06-6,87 (m, 2H), 5,00 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,30 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,25-4,13 (m, 2H), 4,05 (dd, $J=10,3$, 4,9 Гц, 1H), 3,98 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (d, $J=14,9$ Гц, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,55-1,27 (m, 4H).	503,4	0,41



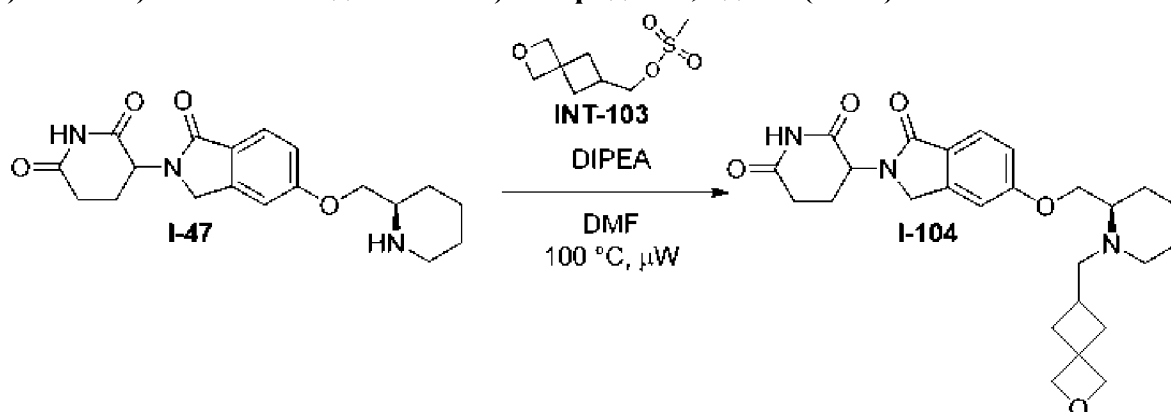
Соединение **I-102** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-74** (100 мг, 0,188 ммоль) и циклопропанкарбоксальдегида (28 мкл, 0,376 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия в воде и экстрагировали 4 раза смесью дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-102** (65,9 мг, 0,111 ммоль, выход 59,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 586,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13-7,01 (m, 3H), 6,97 (dd, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,98 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,34-4,08 (m, 3H), 4,02 (dd, $J=10,3$, 5,6 Гц, 1H), 3,79 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,03-2,95 (m, 4H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 6H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,12 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,46-1,16 (m, 4H), 0,82-0,68 (m, 1H), 0,42-0,35 (m, 2H), 0,03 - -0,04 (m, 2H).

Пример 61. (2-Оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метилметансульфонат (**INT-103**)

В раствор (2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанола (0,1 г, 0,780 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,27 мл, 1,56 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (0,12 мл, 1,56 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,09 мл, 1,17 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл). Органический слой промывали с помощью 1 М водного раствора HCl три раза и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия дважды. Органический слой пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением (2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метилметансульфоната **INT-103** (137,5 мг, 0,667 ммоль, выход 85%) в виде коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,73 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,15

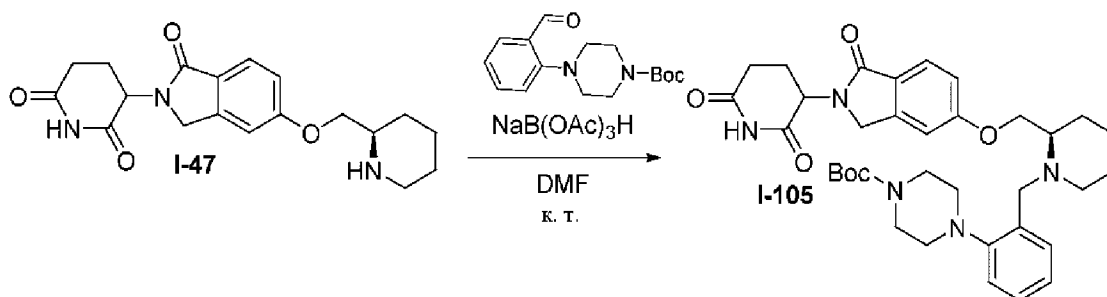
(d, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H).

Пример 62. 3-(5-(((*R*)-1-((2-Оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-104**)



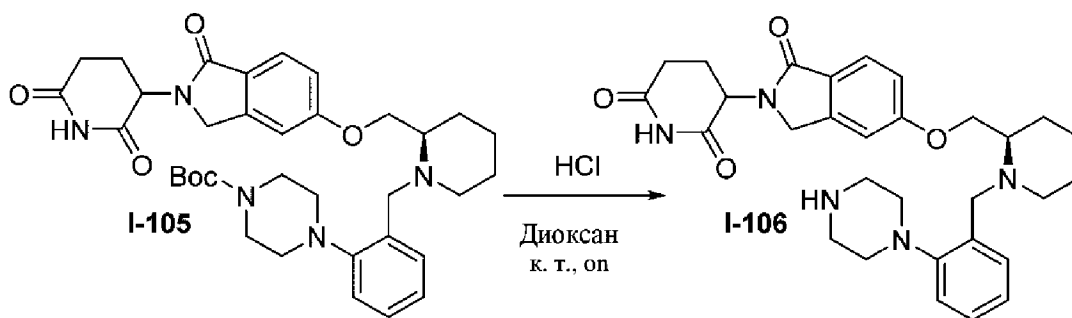
(2-Оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метилметансульфонат **INT-103** (95 мг, 0,462 ммоль) добавляли во флакон для микроволновой обработки объемом 2 мл и растворяли в DMF (1,5 мл). 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (0,11 г, 0,308 ммоль) добавляли с последующим добавлением DIPEA (0,11 мл, 0,616 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-104** (46,1 мг, 0,094 ммоль, выход 30,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 468,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,43-4,33 (m, 3H), 4,27 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,2, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 3H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,84-1,60 (m, 4H), 1,54-1,25 (m, 4H).

Пример 63. трет-Бутил-4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**I-105**)



Соединение **I-105** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (100 мг, 0,280 ммоль) и трет-бутил-4-(2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (122 мг, 0,420 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением трет-бутил-4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата **I-105** (170,6 мг, 0,268 ммоль, выход 95,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 632,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 3H), 5,08 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,42-4,19 (m, 3H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,95 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,58 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,49-3,36 (m, 4H), 2,97-2,70 (m, 7H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 12H).

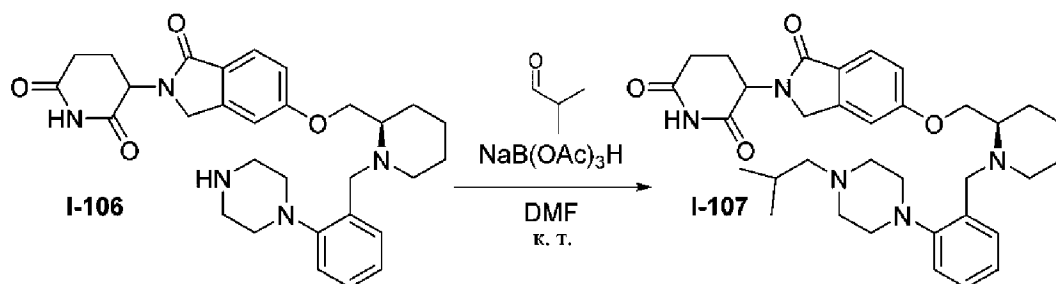
Пример 64. 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-1-(2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-106)



трет-Бутил-4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат **I-105** (0,14 г, 0,222 ммоль) суспендировали в диоксане (0,89 мл) и растворяли в трифторэтаноле (0,59 мл). 4 М HCl в диоксане (0,33 мл, 1,33 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали 4 раза с

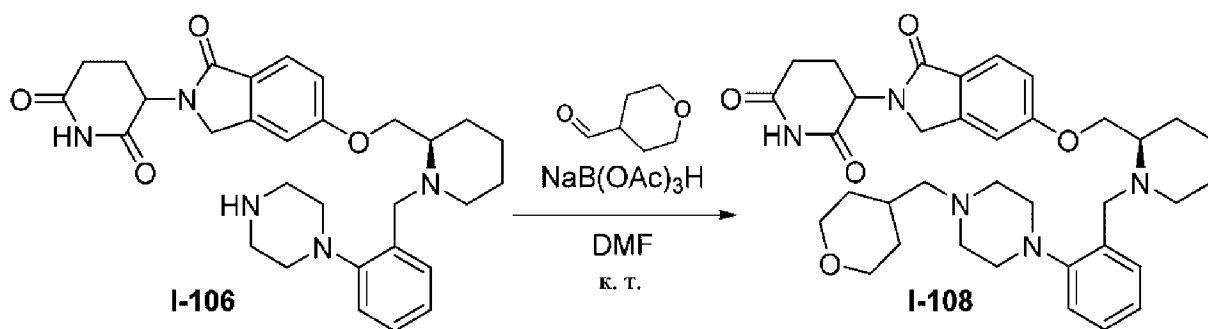
помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOH с 1% TEA в DCM) с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-106** (80,1 мг, 0,140 ммоль, выход 63,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 532,4. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 3H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,44-4,19 (m, 3H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,93 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,58 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 2,97-2,66 (m, 11H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,60-1,36 (m, 4H).

Пример 65. 3-(5-(((R)-1-(2-(4-Изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-107)



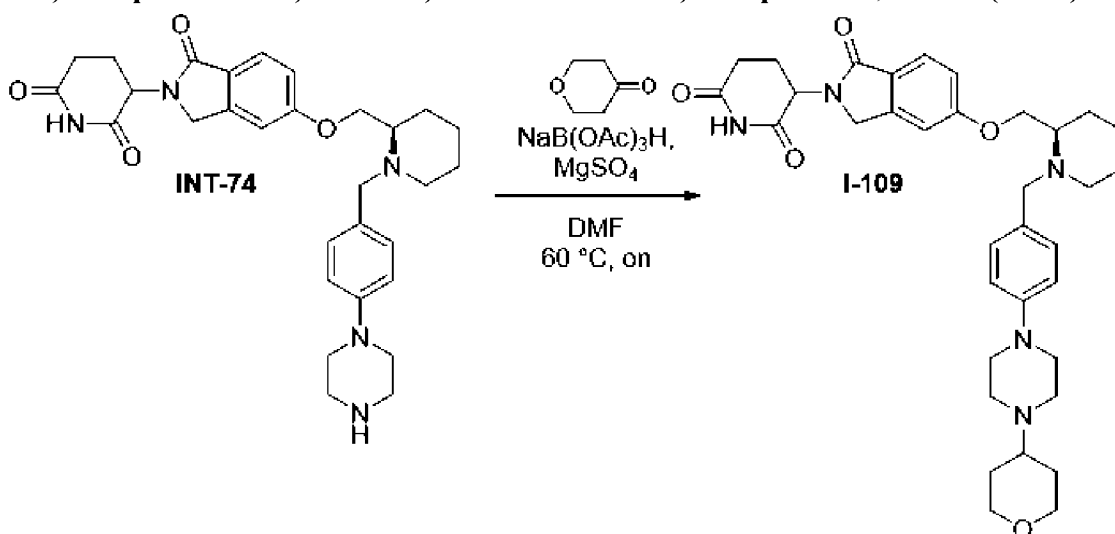
Соединение **I-107** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-106** (75 мг, 0,141 ммоль) и изобутаналю (0,02 мл, 0,212 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-(2-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-107** (53,8 мг, 0,090 ммоль, выход 63,6%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 588,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 7,09-6,97 (m, 3H), 5,08 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,43-4,20 (m, 3H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,55 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,97-2,76 (m, 6H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,41 (ddd, $J=22,3, 10,9, 4,5$ Гц, 5H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,68-1,37 (m, 5H), 0,86 (d, $J=6,4$ Гц, 6H).

Пример 66. 3-(1-Оксо-5-(((R)-1-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-108)



Соединение **I-108** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-106** (75 мг, 0,141 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегида (22 мкл, 0,212 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане) с получением 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-108** (61,5 мг, 0,095 ммоль, выход 67,1%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 630,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 3H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,36-4,15 (m, 3H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,85 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,47 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 3,23-3,16 (m, 3H), 2,90-2,63 (m, 6H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 4H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,75-1,26 (m, 10H), 1,11-0,97 (m, 2H).

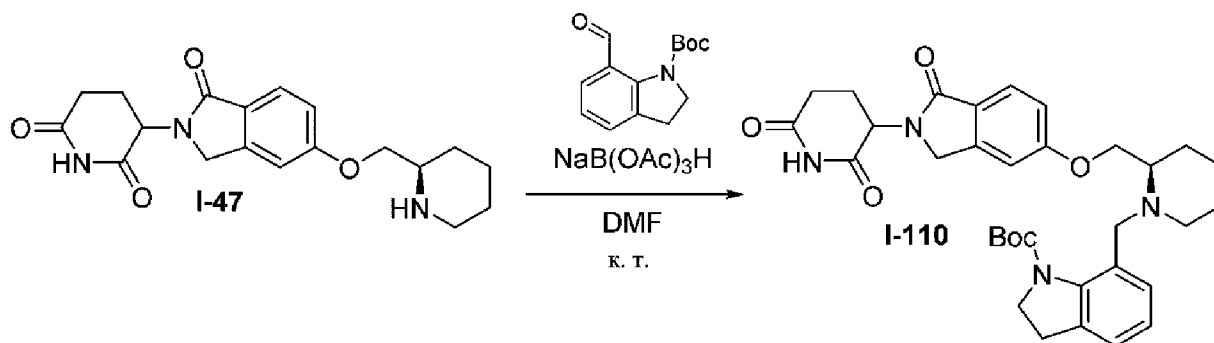
Пример 67. 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-1-(4-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-109)



Во флакон объемом 40 мл загружали 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(4-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-74** (0,1 г, 0,188 ммоль), тетрагидро-4H-пиран-4-он (0,35 мл, 3,76 ммоль), MgSO₄ (68 мг, 0,564 ммоль)

и DMF (1 мл). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 15 мин. NaB(OAc)₃H (80 мг, 0,376 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептанах). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали. Продукт дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (с помощью 25-50% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Тестовые пробирки перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-109** (47,4 мг, 0,075 ммоль, выход 39,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 616,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 7,00 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 5,00 (dd, *J*=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,36-4,12 (m, 3H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,83 (dd, *J*=10,7, 4,4 Гц, 3H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,06-2,96 (m, 4H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 3H), 2,39-2,28 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 3H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,51-1,24 (m, 6H).

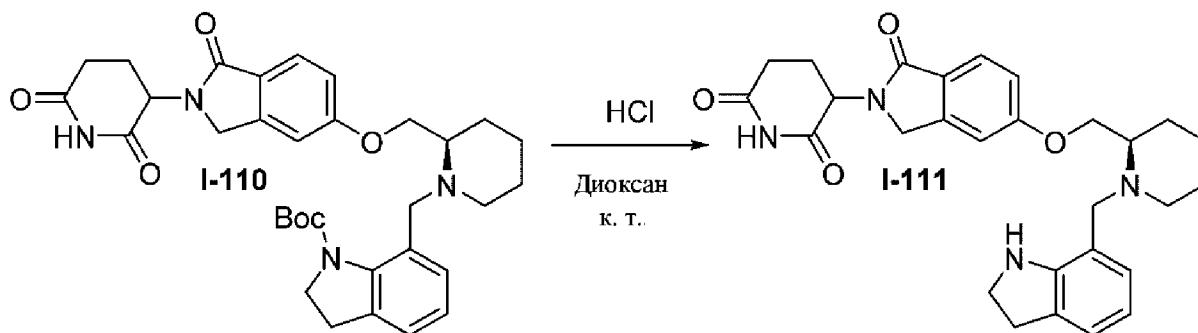
Пример 68. трет-Бутил-7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилат (**I-110**)



Соединение **I-10** получали в соответствии с общим способом III на основе 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (75 мг, 0,210 ммоль) и трет-бутил-7-формилиндолин-1-карбоксилата (78 мг, 0,315 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане) с получением трет-бутил-7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилата **I-110** (87,3 мг, 0,148 ммоль,

выход 70,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 589,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,02 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 4,10-3,89 (m, 4H), 3,50 (d, $J=15,1$ Гц, 1H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,65-1,33 (m, 14H).

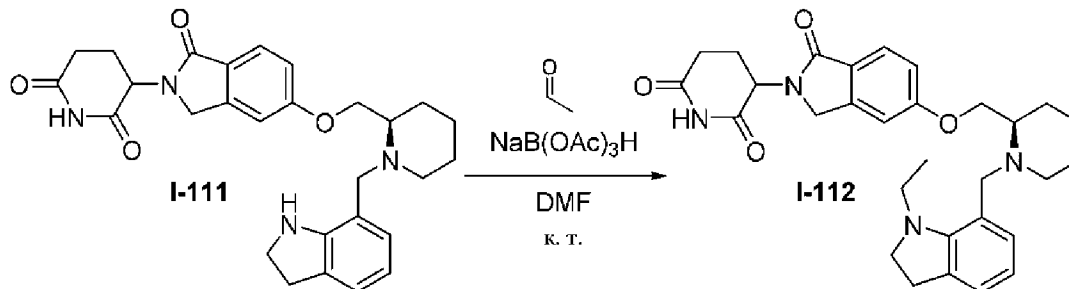
Пример 69. 3-(5-(((R)-1-(Индолин-7-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-111)



трет-Бутил-7-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилат **I-110** (78,6 мг, 0,134 ммоль) суспендировали в диоксане (0,45 мл) и растворяли в трифторэтаноле (0,45 мл). 4 М HCl в диоксане (0,20 мл, 0,801 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали 4 раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением 3-(5-(((R)-1-(индолин-7-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-111** (32,7 мг, 67 мкмоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества. Этот материал переносили на следующую стадию без очистки. Остальной материал очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (с помощью 35-60% ACN в H₂O с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Тестовые пробирки перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением неочищенного продукта. Материал дополнительно очищали посредством ахиральной кислотной HPLC с обращенной фазой (5-95% ACN в H₂O с 0,1% уксусной кислотой в качестве модификатора, Xbridge Prep C18, 19×50 мм, 5 мкм OBD, скорость потока 25 мл/мин. при 25°C) с получением продукта, который растворяли в ACN и воде, и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(индолин-7-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-111** (4 мг, 7,61 мкмоль, выход 5,70%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 489,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 7,62 (dd, $J=13,5, 6,4$ Гц, 1H), 7,22-6,91 (m, 4H), 6,57-6,36 (m, 1H), 5,02 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,60-4,33 (m, 3H), 4,23 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 4,10 (ddd, $J=8,9, 5,8, 3,1$ Гц,

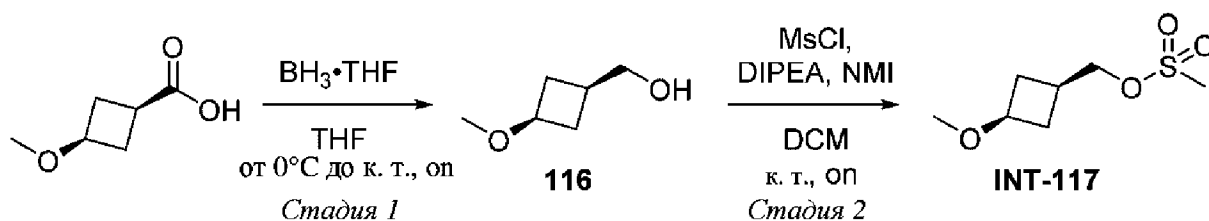
1H), 3,74 (d, $J=85,7$ Гц, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,34 (dt, $J=12,8, 6,6$ Гц, 1H), 1,94 (t, $J=9,1$ Гц, 1H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 1H), 1,13 (s, 2H), 1,11-1,07 (m, 3H), 1,04 (s, 1H), 0,98 (d, $J=6,2$ Гц, 1H).

Пример 70. 3-(5-(((R)-1-((1-Этилиндолин-7-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-112)



Соединение **I-112** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(5-(((R)-1-(индолин-7-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-111** (32,7 мг, 67 мкмоль) и ацетальдегида (0,01 мл, 0,177 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-((1-этилиндолин-7-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-112** (25,5 мг, 0,047 ммоль, выход 70,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M-H]^-$: 515,4. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,93-6,79 (m, 2H), 6,47 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,27-4,07 (m, 3H), 3,91 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,29 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,89-2,76 (m, 3H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,54 (tt, $J=15,0, 3,0$ Гц, 2H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,10-1,87 (m, 3H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,47-1,26 (m, 4H), 0,92 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 74. ((1s,3s)-3-Метоксициклобутил)метилметансульфонат (INT-117)



Стадия 1. ((1s,3s)-3-Метоксициклобутил)метанол (116)

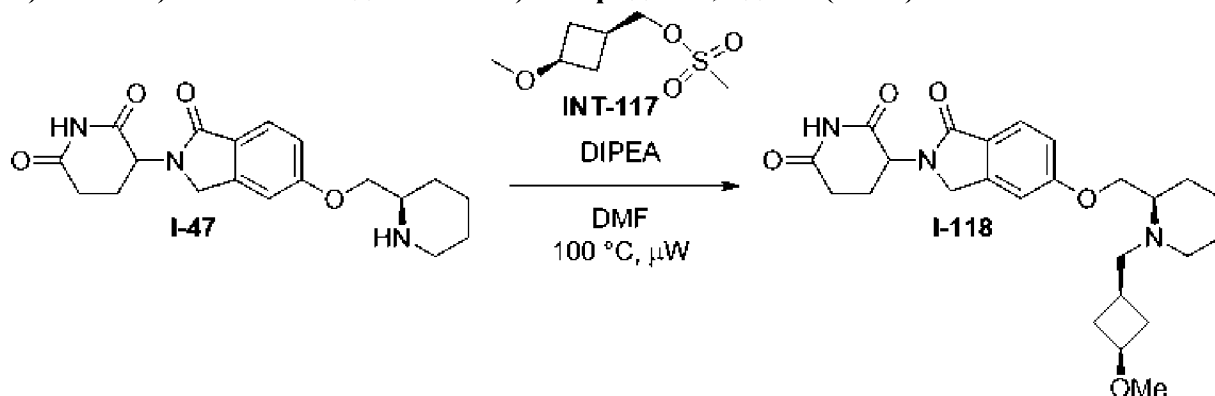
Цис-3-метоксициклобутанкарбоновую кислоту (0,1 г, 0,768 ммоль) растворяли в THF (2,56 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и THF в THF (2,31 мл, 2,31 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (1,87 мл, 46,1 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого

состояния и повторно растворяли в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением ((1s,3s)-3-метоксициклобутил)метанола **116** (89 мг, 0,768 ммоль, выход 100%) в виде прозрачного масла. Материал переносили неочищенным в следующую реакцию без очистки, предполагая количественный выход ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,81 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 3H).

Стадия 2. ((1s,3s)-3-Метоксициклобутил)метилметансульфонат (INT-117)

В раствор ((1s,3s)-3-метоксициклобутил)метанола **116** (89 мг, 0,768 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли DIPEA (268 мкл, 1,536 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (122 мкл, 1,536 ммоль), затем метансульфонилхлорид (90 мкл, 1,152 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл). Органический слой промывали с помощью 1 М водного раствора HCl три раза и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия дважды. Органический слой пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением ((1s,3s)-3-метоксициклобутил)метилметансульфоната **INT-117** (121 мг, 0,623 ммоль, выход 81%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,22 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,82 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H).

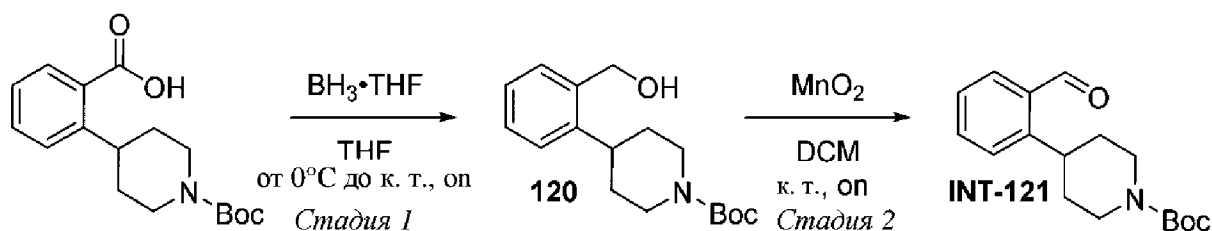
Пример 75. 3-(5-(((R)-1-(((1s,3S)-3-Метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-118)



((1s,3s)-3-Метоксициклобутил)метилметансульфонат **INT-117** (121 мг, 0,623 ммоль) добавляли во флакон для микроволновой обработки объемом 2 мл и растворяли в DMF (1,92 мл). 3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (137 мг, 0,383 ммоль) добавляли с последующим добавлением DIPEA (0,15 мл, 0,843 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением продукта с незначительным содержанием примесей. Материал дополнительно

очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (с помощью 25-50% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Тестовые пробирки перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((R)-1-(((1S,3S)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-118** (44,2 мг, 0,087 ммоль, выход 22,76%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 456,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,20 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,57 (p, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,31 (dd, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,49-1,15 (m, 5H).

Пример 77. трет-Бутил-4-(2-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат (INT-121)



Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат, (2-(пиперидин-4-ил)фенил)метанол (120)

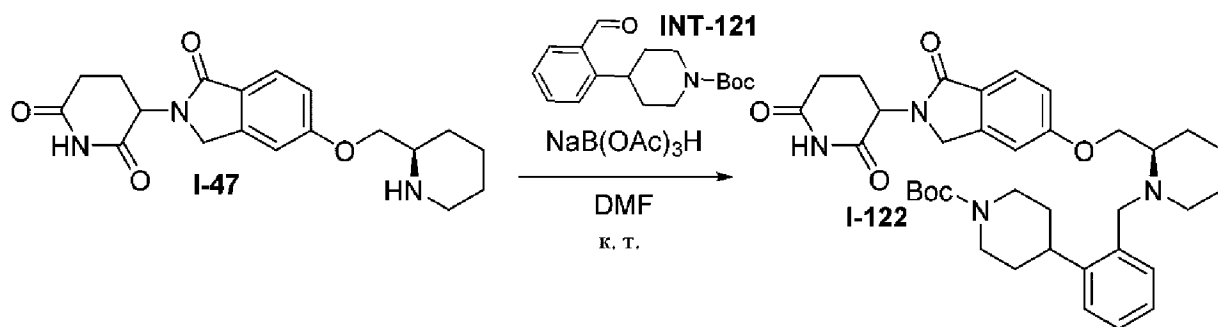
2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бензойную кислоту (0,2 г, 0,655 ммоль) растворяли в THF (2,18 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и THF в THF (1,96 мл, 1,97 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (1,59 мл, 39,3 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и повторно растворяли в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата **120** (191 мг, 0,655 ммоль, выход 100%) в виде прозрачного серого масла. Материал переносили неочищенным на следующую стадию, предполагая количественный выход. LCMS [M+H-трет-бутил]⁺: 192,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,23 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 3H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат (INT-121)

трет-Бутил-4-(2-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат **120** (191 мг, 0,655 ммоль) растворяли в DCM (3,28 мл). MnO₂ (569 мг, 6,55 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Добавляли дополнительное количество MnO₂ (569 мг, 6,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат

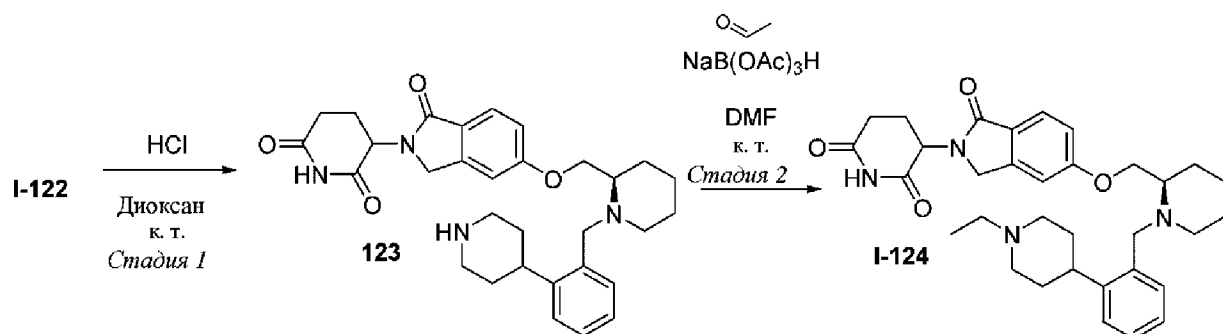
концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилата **INT-121** (180 мг, 0,622 ммоль, выход 95%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H-\text{трет-бутил}]^+$: 190,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,19 (s, 1H), 7,74 (dd, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (td, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,26-4,12 (m, 2H), 2,87-2,71 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

Пример 78. трет-Бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (**I-122**)



Соединение **I-122** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (150 мг, 0,420 ммоль) и трет-бутил-4-(2-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилата **INT-121** (182 мг, 0,630 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением трет-бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата **I-122** (208 мг, 0,330 ммоль, выход 78,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 631,4. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 7,10 (td, $J=8,6$, 7,9, 2,1 Гц, 2H), 5,08 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,15-3,99 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,97-2,77 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,42 (s, 20H).

Пример 79. 3-(5-(((R)-1-(2-(1-Этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-124**)



Стадия 1. **3-(1-Оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (123)**

трет-Бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат **I-122** (191 мг, 0,303 ммоль) суспендировали в диоксане (1,0 мл) и растворяли в трифторэтаноле (1,0 мл). 4 М HCl в диоксане (0,45 мл, 1,817 ммоль) добавляли и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали 4 раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **123** (159 мг, 0,300 ммоль, выход 99%) в виде белого вязкого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 531,5.

Стадия 2. **3-(5-(((R)-1-(2-(1-Этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-124)**

Соединение **I-124** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **123** (159 мг, 0,300 ммоль) и ацетальдегида (0,03 мл, 0,531 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-124** (58 мг, 0,102 ммоль, выход 34,0%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 559,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21-7,11 (m, 4H), 7,03 (dd, J=8,1, 1,9 Гц, 2H), 5,01 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,23-4,12 (m, 2H), 4,03 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 4H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 7H), 1,41-1,24 (m, 3H), 0,94 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 80. трет-Бутил-4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат, 4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоновая кислота, 4-(пиперидин-4-ил)бензальдегид (INT-126)

Стадия 1. **трет-Бутил-4-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат, (4-(пиперидин-4-ил)фенил)метанол (125)**

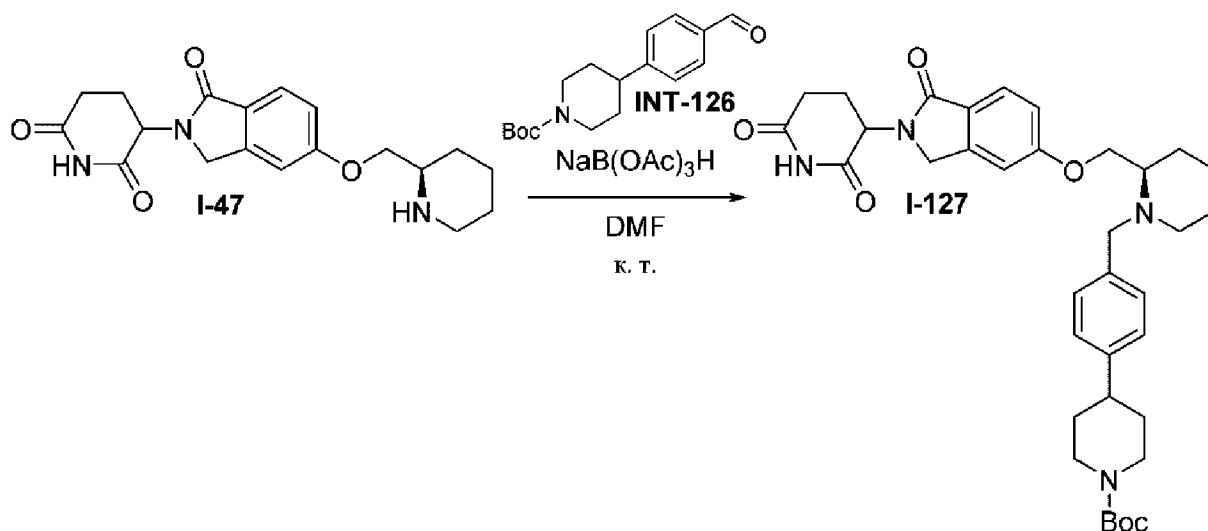
4-(1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бензойную кислоту (0,2 г, 0,655 ммоль) растворяли в THF (2,18 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и THF в THF (1,97 мл, 1,97 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (1,59

мл, 39,3 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и повторно растворяли в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил-4-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата **125** (191 мг, 0,655 ммоль, выход 100%) в виде прозрачного серого масла. Материал переносили неочищенным на следующую стадию, предполагая количественный выход. LCMS [M+H- трет-бутил]⁺: 192,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,18 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 2,89-2,66 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 1,70 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,54-1,42 (m, 3H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат, 4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоновая кислота, 4-(пиперидин-4-ил)бензальдегид (INT-126)

трет-Бутил-4-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат **125** (191 мг, 0,655 ммоль) растворяли в DCM (3,28 мл). MnO₂ (569 мг, 6,55 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Добавляли дополнительное количество MnO₂ (569 мг, 6,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилата **INT-126** (208 мг, 0,719 ммоль, выход 110%) в виде желтого масла. Материал переносили неочищенным на следующую стадию без очистки и выход составлял более 100% вследствие наличия примесей. LCMS [M+H-трет-бутил]⁺: 190,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 4,33-4,12 (m, 2H), 2,82-2,63 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

Пример 81. трет-Бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (I-127)



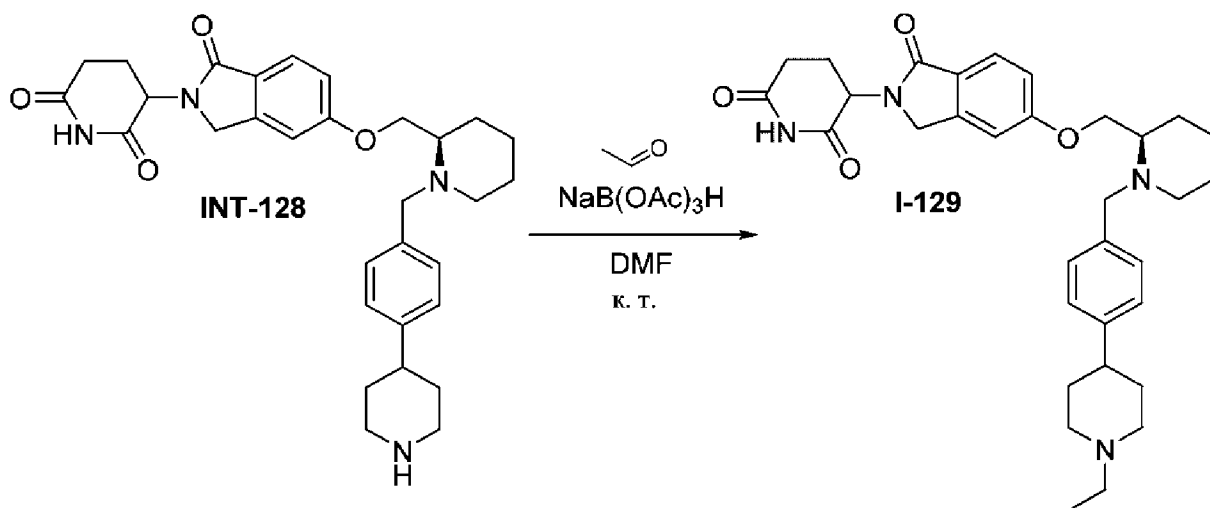
Соединение **I-127** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола **I-47** (150 мг,

0,420 ммоль) и трет-бутил-4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилата **INT-126** (182 мг, 0,630 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением трет-бутил-4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата **I-127** (241 мг, 0,381 ммоль, выход 90,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 631,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,98 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,36-4,14 (m, 3H), 4,10-3,84 (m, 4H), 2,90-2,58 (m, 5H), 2,56-2,47 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,77-1,54 (m, 4H), 1,51-1,25 (m, 16H).

Пример 82. 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (INT-128)

трет-Бутил-4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат **I-127** (223 мг, 0,354 ммоль) суспендировали в диоксане (1,18 мл) и растворяли в трифторэтанол (1,18 мл). 4 М HCl в диоксане (0,53 мл, 2,121 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали 4 раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола **INT-128** (250 мг, 0,471 ммоль, выход 133%) в виде прозрачного масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки и выход превышал количественный вследствие наличия примесей. LCMS [M+H]⁺: 531,5.

Пример 83. 3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-Этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-129)

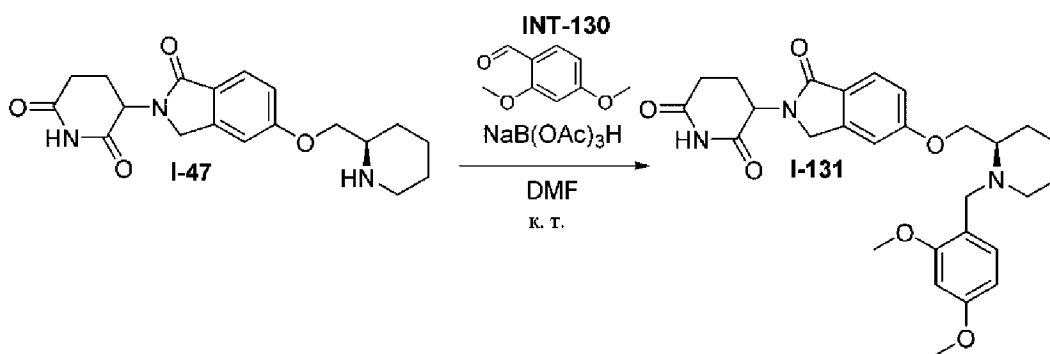


Соединение **I-129** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-128** (250 мг, 0,471 ммоль) и ацетальдегида (0,04 мл, 0,707 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-129** (77,7 мг, 0,135 ммоль, выход 28,6%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 559,5. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,98 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,36-4,13 (m, 3H), 4,05 (dd, $J=10,3$, 5,3 Гц, 1H), 3,88 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 3H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,68-1,24 (m, 9H), 0,95 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 84. 2,4-Диметоксибензальдегид (INT-130)

(2,4-Диметоксифенил)метанол (0,1 г, 0,595 ммоль) растворяли в DCM (2,97 мл). MnO_2 (1,03 г, 11,89 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 2,4-диметоксибензальдегида **INT-130** (110 мг, 0,662 ммоль, выход 111%) в виде желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки и с выходом, превышающим количественный, вследствие наличия незначительного количества примесей. LCMS $[M+H]^+$: 167,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,32 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=8,7$, 2,2 Гц, 1H), 6,47 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Пример 85. 3-(5-(((*R*)-1-(2,4-Диметоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-131)

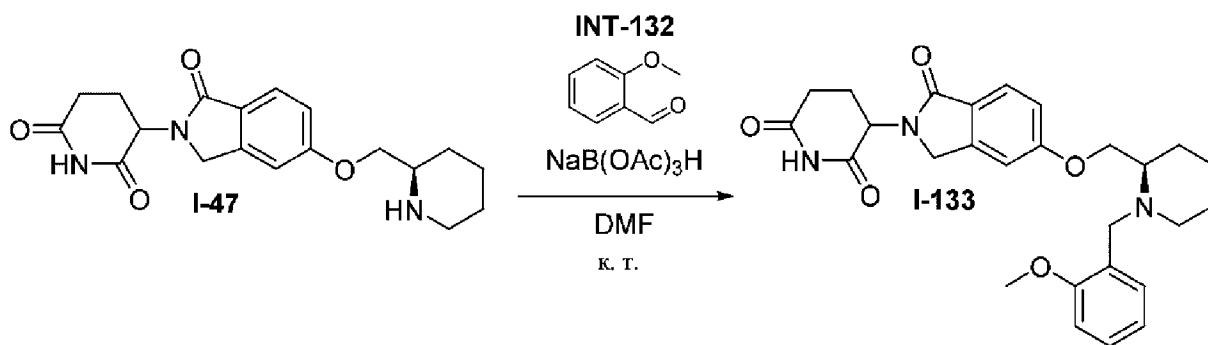


Соединение **I-131** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (150 мг, 0,420 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегида **INT-130** (105 мг, 0,630 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-(2,4-диметоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-131** (80,5 мг, 0,152 ммоль, выход 36,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 508,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,53-6,41 (m, 2H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,43-4,22 (m, 3H), 4,09 (dd, $J=10,1, 5,4$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,39 (qd, $J=13,0, 4,3$ Гц, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,56-1,31 (m, 4H).

Пример 86. 2-Метоксибензальдегид (INT-132)

(2-Метоксифенил)метанол (96 мкл, 0,724 ммоль) растворяли в DCM (3,62 мл). MnO_2 (1,26 г, 14,5 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 2-метоксибензальдегида **INT-132** (105 мг, 0,771 ммоль, выход 107%) в виде желтого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки и выход превышал количественный вследствие наличия незначительного количества примесей. LCMS $[M+H]^+$: 137,0. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,50 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,65-7,50 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

Пример 87. 3-(5-(((*R*)-1-(2-Метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-133)

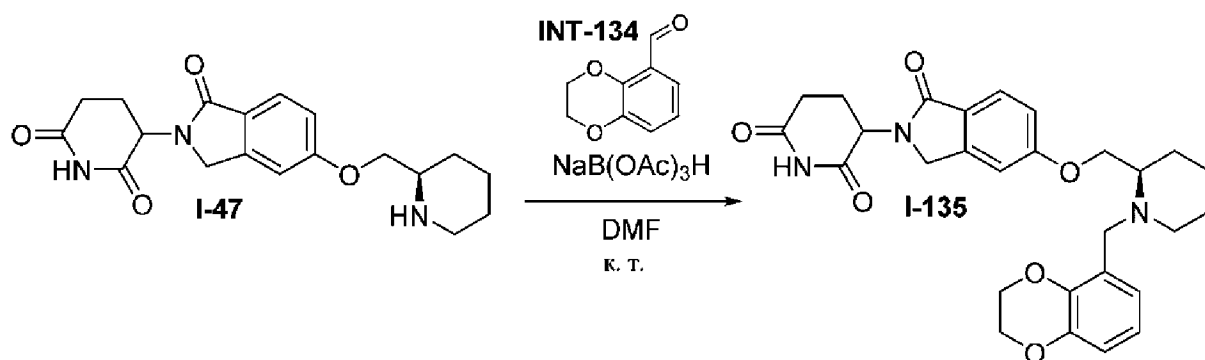


Соединение **I-133** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (150 мг, 0,420 ммоль) и 2-метоксибензальдегида **INT-132** (86 мг, 0,630 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-(2-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-133** (75 мг, 0,151 ммоль, выход 35,9%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 478,4. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=7,3$, 1,8 Гц, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=8,3$, 2,3 Гц, 1H), 6,98-6,87 (m, 2H), 5,08 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,42-4,24 (m, 3H), 4,10 (dd, $J=10,2$, 5,4 Гц, 1H), 3,93 (d, $J=14,6$ Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,44 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, $J=13,1$, 4,3 Гц, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,57-1,33 (m, 4H).

Пример 88. 2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегид (**INT-134**)

(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метанол (0,1 г, 0,602 ммоль) растворяли в DCM (3,01 мл). MnO₂ (1,05 г, 12,0 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Добавляли дополнительное количество MnO₂ (1,05 г, 12,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегида **INT-134** (75 мг, 0,457 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 165,2. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 7,42 (dd, $J=7,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 2H).

Пример 89. 3-(5-(((*R*)-1-((2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-135**)**

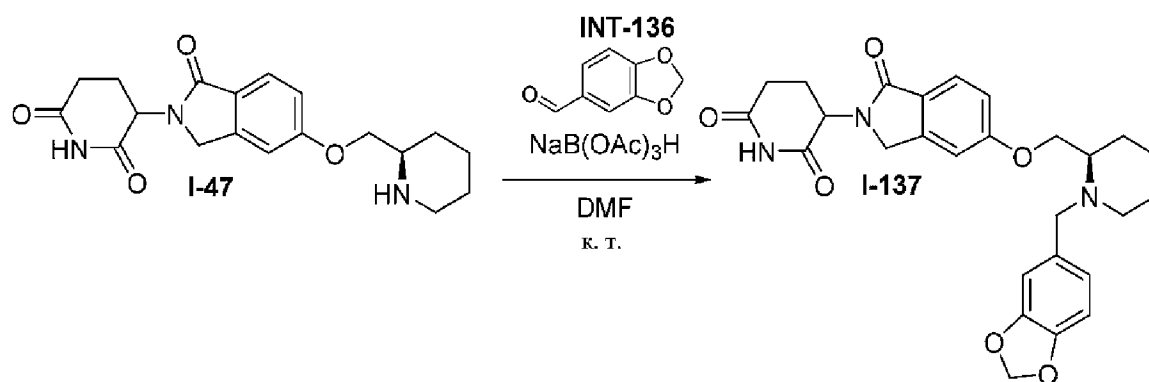


Соединение **I-135** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (110 мг, 0,308 ммоль) и 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбальдегида **INT-134** (76 мг, 0,462 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH:TEA в соотношении 3:1:0,01 в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-((2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-135** (84,7 мг, 0,164 ммоль, выход 53,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 506,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=7,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,77 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,45-4,24 (m, 3H), 4,19 (d, $J=2,7$ Гц, 4H), 4,10 (dd, $J=10,2, 5,4$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,43 (d, $J=14,6$ Гц, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, $J=13,1, 4,3$ Гц, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,56-1,33 (m, 4H).

Пример 90. Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегид (INT-136)

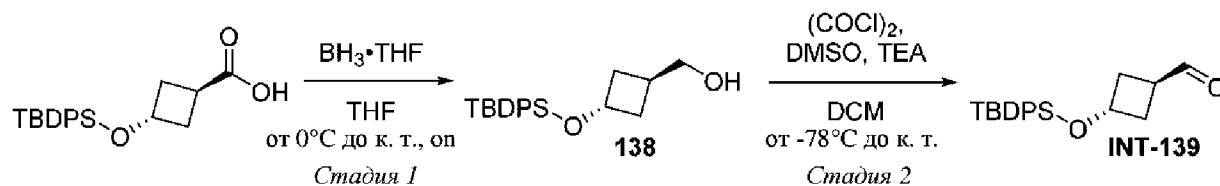
Пиперониловый спирт (0,1 г, 0,657 ммоль) растворяли в DCM (3,29 мл). MnO_2 (1,14 г, 13,2 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Добавляли дополнительное количество MnO_2 (1,14 г, 13,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегида **INT-136** (87 мг, 0,579 ммоль, выход 88%) в виде прозрачного масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 151,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,84 (s, 1H), 7,44 (dd, $J=7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,10 (s, 2H).

Пример 91. 3-(5-(((*R*)-1-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-137)



Соединение **I-137** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (130 мг, 0,364 ммоль) и бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегида **INT-136** (82 мг, 0,546 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-137** (68 мг, 0,137 ммоль, выход 37,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 492,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16-7,04 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,37-4,11 (m, 3H), 4,05 (dd, $J=11,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,49-1,22 (m, 4H).

Пример 92. (1*r*,3*r*)-3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегид (INT-139)



Стадия 1. ((1*r*,3*r*)-3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метанол (138)

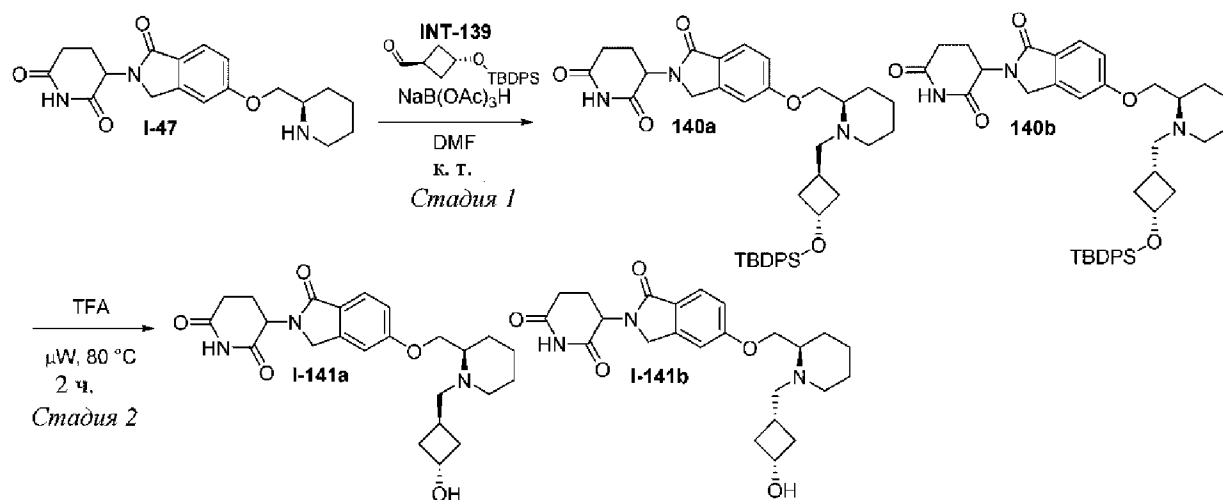
(1*r*,3*r*)-3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутан-1-карбоновую кислоту (1,77 г, 4,99 ммоль) растворяли в THF (16,6 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и THF в THF (15 мл, 15 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (12,1 мл, 299 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и повторно растворяли в метаноле (5 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением продукта с незначительным содержанием примесей.

Материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением ((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метанола **138** (1,12 г, 3,29 ммоль, выход 65,9%) в виде прозрачного масла. LCMS $[M+H]^+$: 341,4. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76-7,66 (m, 4H), 7,50-7,37 (m, 6H), 4,41 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,50 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,42-2,19 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,08 (s, 9H).

Стадия 2. **(1*r*,3*r*)-3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегид (INT-139)**

Во флакон объемом 40 мл добавляли DCM (0,73 мл) с последующим добавлением оксалилхлорида (0,02 мл, 0,228 ммоль), затем охлаждали до $-78^\circ C$. DMSO (0,03 мл, 0,423 ммоль) в DCM (0,73 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при $-78^\circ C$ в течение 30 мин. ((1*r*,3*r*)-3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метанол **138** (50 мг, 0,147 ммоль) в DCM (1,47 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при $-78^\circ C$ в течение 1 ч. Триэтиламин (102 мкл, 0,734 ммоль) добавляли и реакционную смесь помещали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегида **INT-139** (66 мг, 0,195 ммоль, выход 133%) в виде вязкого кремового твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,36-7,27 (m, 6H), 4,31-4,19 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).

Пример 93. 3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-Гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-141a и I-141b)



Стадия 1. **3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-**

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(5-(((R)-1-(((1s,3S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (140a и 140b)

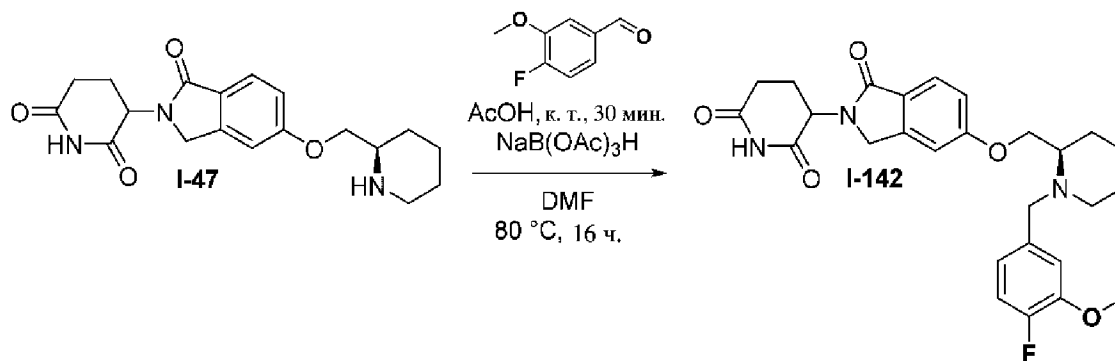
Соединение **I-140a** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (45 мг, 0,126 ммоль) и (1г,3г)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегида **INT-139** (50 мг, 0,148 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **140a** (45 мг, 0,066 ммоль, выход 52,6%) и 3-(5-(((R)-1-(((1s,3S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **140b** (27 мг, 0,040 ммоль, выход 31,5%), оба в виде прозрачного масла. LCMS [M+H]⁺: 680,3.

Стадия 2. **3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-Гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(5-(((R)-1-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-141a и I-141b)**

3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **140a** (45 мг, 0,066 ммоль) растворяли в TFA (1,32 мл) и переносили во флакон для микроволновой обработки объемом 2 мл. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. в условиях микроволнового излучения. Материал растворяли в 4:1 DCM:iPrOH и гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (с помощью 15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Тестовые пробирки перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(5-(((R)-1-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-141a и I-141b** в соотношении транс:цис 6,7:1 (17 мг, 0,039 ммоль, выход 58,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 442,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,01

(dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,33 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,14-3,92 (m, 3H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,38-2,16 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,46-1,23 (m, 4H).

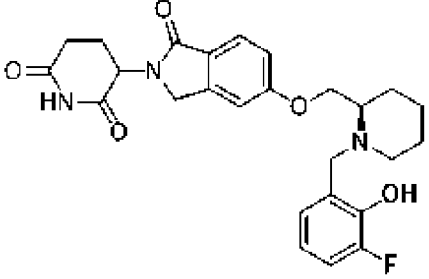
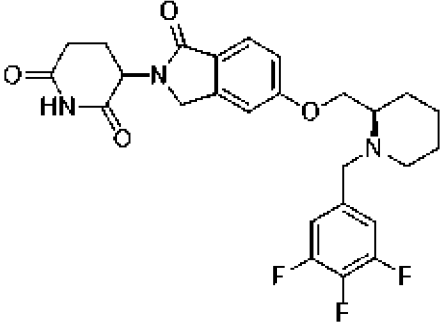
Пример 94. 3-(5-(((R)-1-(3-Фтор-4-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-142)

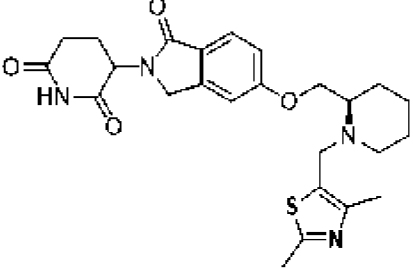
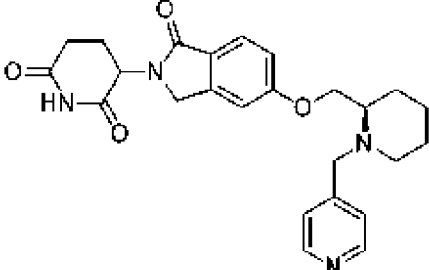
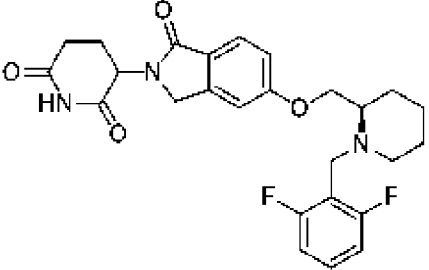


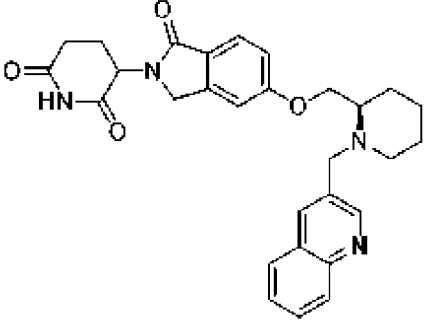
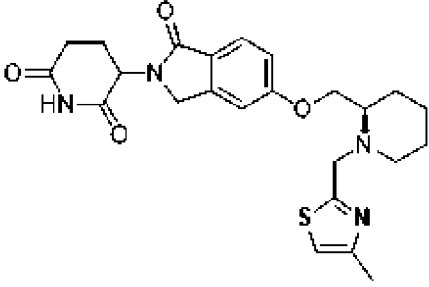
К перемешиваемому раствору 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (100 мг, 0,27 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 4-фтор-3-метоксибензальдегид (84 мг, 0,55 ммоль) и AcOH (0,01 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (116 мг, 0,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 50% насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органический слой концентрировали и неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (80% EtOAc в гексане) с получением 3-(5-(((R)-1-(3-фтор-4-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-142** (15 мг, 0,03 ммоль, выход 11,1%) в виде светло-желтого вязкого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 496,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,69 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,11-7,07 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,43-4,42 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,02 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,39 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,90-2,74 (m, 4H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,39 (m, 1H).

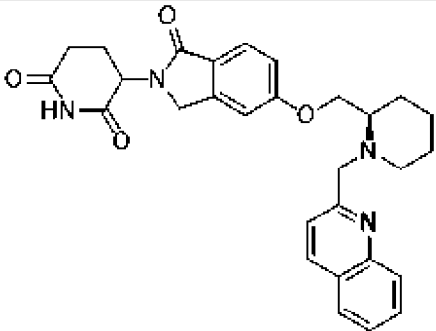
Следующие соединения получали в соответствии с **примером 94** на основе конечного продукта из **примера 24 (I-47)**.

№ соед.	Структура/данные ЯМР	LCMS [M+H]	LCMS Rt
---------	----------------------	---------------	------------

I-143	 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 4H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 3H).	482,20	0,4
I-144	 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16-7,04 (m, 4H), 5,14-4,88 (m, 1H), 4,44-4,43 (m, 2H), 4,22-4,20 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,01 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,46 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,83-1,40 (m, 6H).	502,2	0,45

I-145	 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,30 (brs, 1H), 7,71 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,44-4,43 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 3H), 3,86 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,31-2,30 (m, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 5H), 1,55-1,45 (m, 1H).	483,2	0,39
I-146	 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,39 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,41-4,40 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 3H), 3,55 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,90-2,78 (m, 4H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,84-1,46 (m, 6H).	449,2	0,36
I-147	 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 4H), 4,25-4,16 (m, 2H), 3,53 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,90-2,74 (m, 5H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H), ppm.	484,2	0,41

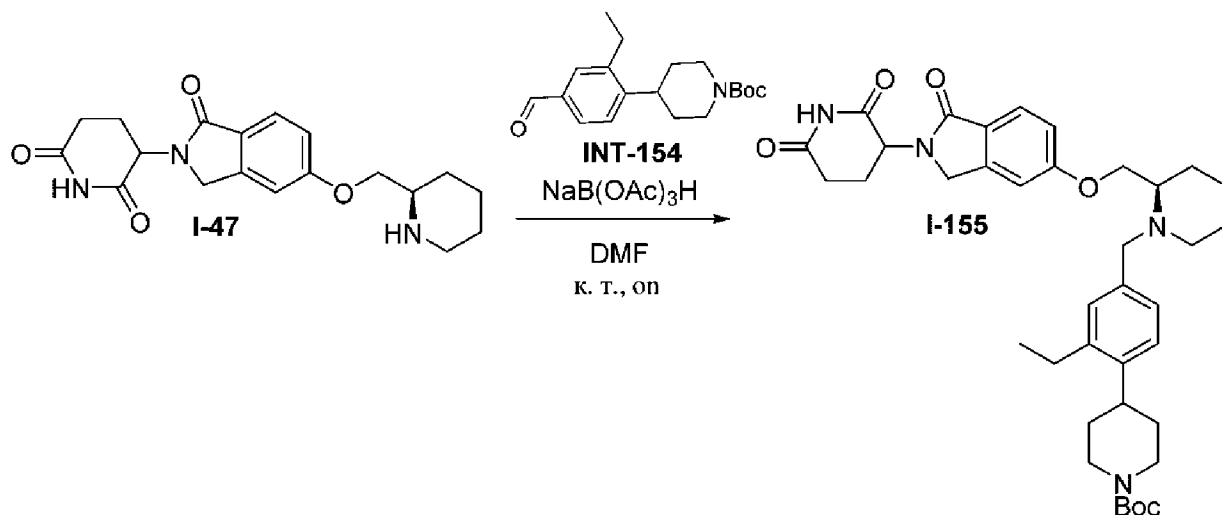
I-150	 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,67 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 5H), 3,81 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,98-2,78 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), ppm.	499,20	0,39
I-151	 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,41 (brs, 2H), 4,27-4,18 (m, 3H), 3,93 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,93-2,78 (m, 4H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H).	469,15	0,42

I-152	 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,50-7,46 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 5H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,95-2,45 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 1H) ppm.	499,2	0,42
--------------	--	-------	------

Пример 105. трет-Бутил-4-(2-этил-4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат (INT-154)

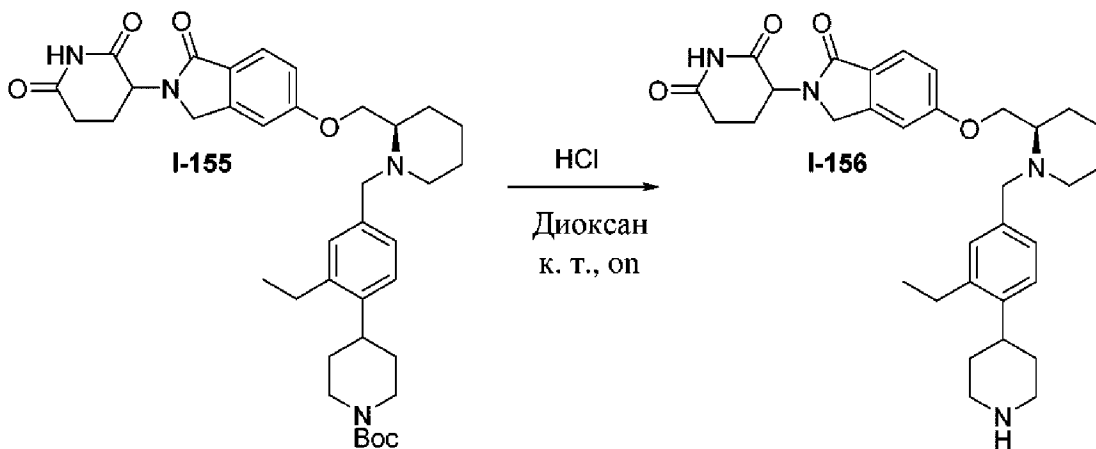
трет-Бутил-4-(2-этил-4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат **153** (147,6 мг, 0,462 ммоль) и диоксид марганца (415,7 мг, 4,78 ммоль) суспендировали в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью дихлорметана. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(2-этил-4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилата **INT-154** (157 мг, 0,485 ммоль, выход 105%) в виде прозрачной жидкости. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 9,94 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,37 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,25 (dp, $J=13,5$, 1,9 Гц, 2H), 2,98 (tt, $J=11,6$, 3,9 Гц, 1H), 2,90-2,72 (m, 4H), 1,80-1,55 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,32-1,25 (m, 3H).

Пример 106. трет-Бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-этилфенил)пиперидин-1-карбоксилат (I-155)



3-(1-Оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (57,8 мг, 0,162 ммоль) и трет-бутил-4-(2-этил-4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат **INT-154** (72,3 мг, 0,228 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (78,6 мг, 0,371 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением трет-бутил-4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-этилфенил)пиперидин-1-карбоксилата **I-155** (36,9 мг, 0,055 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 659,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,14-7,00 (m, 4H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 4,16-3,98 (m, 3H), 3,92 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,98-2,65 (m, 8H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,11 (t, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,71-1,29 (m, 17H), 1,16-1,07 (m, 3H).

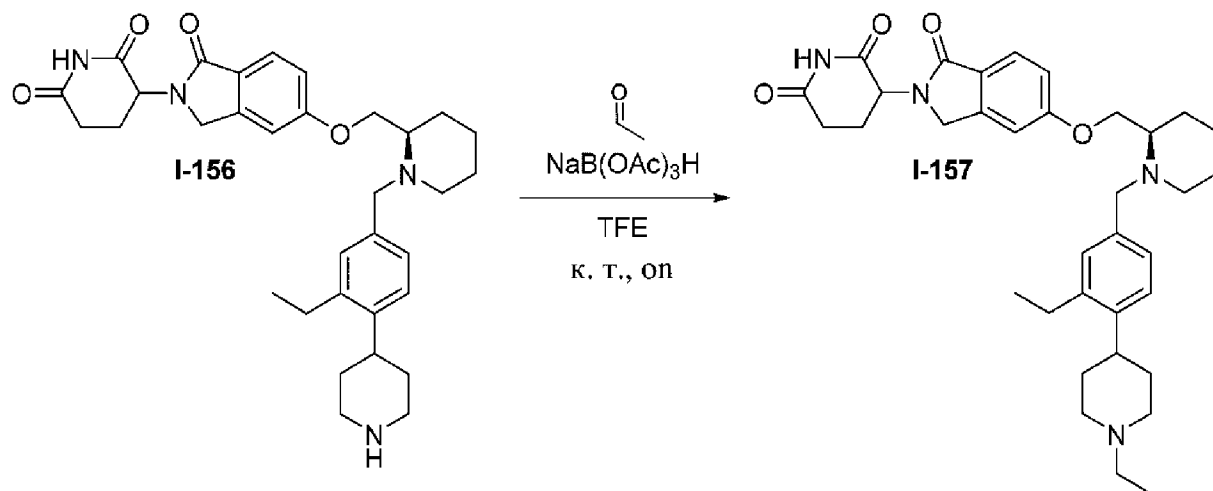
Пример 107. 3-(5-(((*R*)-1-(3-Этил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-156**)**



трет-Бутил-4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-этилфенил)пиперидин-1-карбоксилат **I-155** (30 мг, 0,046 ммоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и помещали в условия высокого вакуума на ночь с получением 3-(5-(((*R*)-1-(3-этил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-156** (25 мг, 0,038 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 559,8. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,32-10,07 (m, 1H), 8,83-8,59 (m, 2H), 7,69 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49-7,33 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,22-7,07 (m, 2H), 5,09 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,73-4,48 (m, 3H), 4,48-4,24 (m, 4H), 4,16 (dd, $J=13,2, 7,0$ Гц, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,13-2,88 (m, 5H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,44-2,36 (m,

1H), 2,11-1,65 (m, 10H), 1,19-1,13 (m, 3H).

Пример 108. 3-(5-(((R)-1-(3-Этил-4-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-157)



3-(5-(((R)-1-(3-Этил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-156** (25 мг, 0,040 ммоль) и ацетальдегид (3,11 мкл, 0,055 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтанол (0,5 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16,78 мг, 0,079 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-60% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением 3-(5-(((R)-1-(3-этил-4-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-157** (11,8 мг, 0,020 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 587,8. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,26-6,91 (m, 5H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,47-4,18 (m, 3H), 4,11 (dd, $J=10,3, 5,3$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,03-2,84 (m, 3H), 2,74 (dt, $J=8,9, 4,7$ Гц, 2H), 2,58 (q, $J=7,3$ Гц, 4H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,11 (ddd, $J=11,5, 8,6, 3,1$ Гц, 1H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,78 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,72-1,30 (m, 10H), 1,10 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,01 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 110. 4-(Пиперидин-1-ил)бензальдегид (INT-160)

Стадия 1. (4-(Пиперидин-1-ил)фенил)метанол (159)

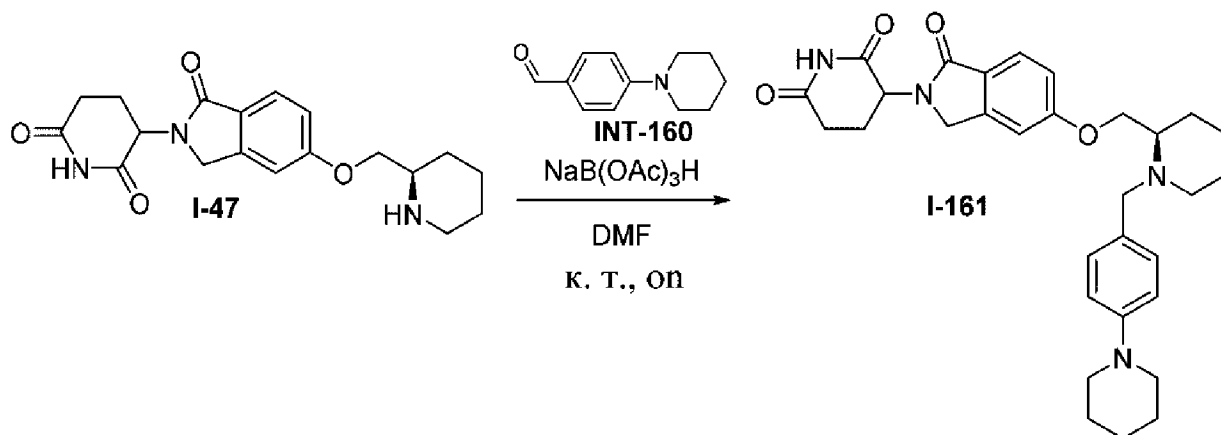
В смесь метил-4-(пиперидин-1-ил)бензоата (200 мг, 0,912 ммоль) в THF (4,5 мл) при 0°C добавляли 1 М DIBAL-H в толуоле (259 мг, 1,824 ммоль). Реакционную смесь нагревали медленно до комнатной температуры в течение 17 ч. Добавляли дополнительное количество 1 М DIBAL-H в толуоле (259 мг, 1,824 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором сегнетовой соли, дополнительно разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением (4-(пиперидин-1-ил)фенил)метанола **159** (90,5 мг, 0,473 ммоль, выход 52%) в виде прозрачного масла. LCMS [M+H]⁺: 192,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,59 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 1,71 (p, J=5,7 Гц, 4H), 1,58 (p, J=5,7, 5,3 Гц, 2H), 1,46 (t, J=5,7 Гц, 1H).

Стадия 2. 4-(Пиперидин-1-ил)бензальдегид (INT-160)

(4-(Пиперидин-1-ил)фенил)метанол **159** (90,5 мг, 0,473 ммоль) и диоксид марганца (411 мг, 4,73 ммоль) суспендировали в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и ополаскивали с помощью дихлорметана. Фильтрат концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) с получением 4-(пиперидин-1-ил)бензальдегида **INT-160** (73,9 мг, 0,387 ммоль, выход 82%) в виде прозрачной жидкости, которая кристаллизовалась в белое твердое вещество. LCMS [M+H]⁺: 190,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 9,74 (s, 1H), 7,81-7,66 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,47-3,33 (m, 4H), 1,80-1,61 (m, 6H).

Пример 111. 3-(1-Оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-161)



3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (26,5 мг, 0,074 ммоль) и 4-(пиперидин-1-ил)бензальдегид **INT-160** (16,6 мг, 0,088 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (44 мг, 0,208 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением

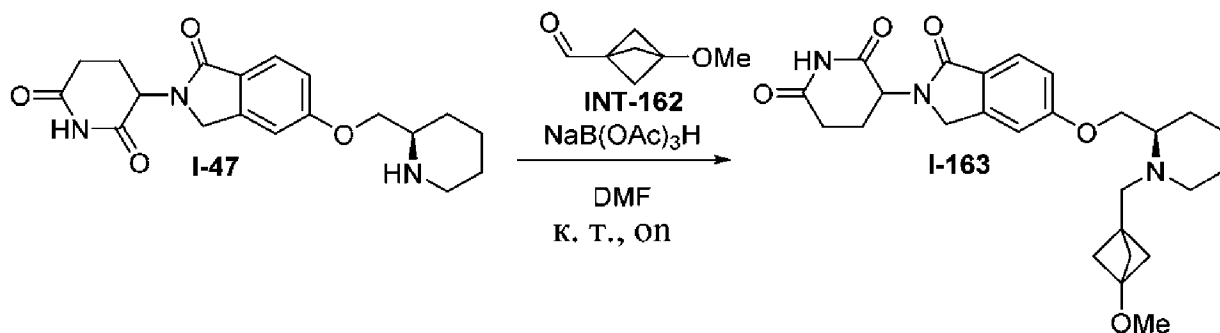
3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола **I-161** (15,9 мг, 0,029 ммоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 531,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ

10,96 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,06 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,46-4,18 (m, 3H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,87 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 3,06 (t, $J=5,4$ Гц, 4H), 2,91 (ddd, $J=18,0$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,59 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 2,38 (dd, $J=13,2$, 4,4 Гц, 1H), 2,08 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 1,97 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 1,76 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 1,70-1,43 (m, 10H), 1,35 (q, $J=11,8$ Гц, 2H).

Пример 112. 3-Метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид (INT-162)

Во флакон объемом 40 мл добавляли DCM (1,5 мл) с последующим добавлением оксалилхлорида (0,08 мл, 0,914 ммоль), затем охлаждали до -78°C . DMSO (0,15 мл, 2,11 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при -78°C в течение 30 мин. (3-Метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол (89,2 мг, 0,696 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при -78°C в течение 1 ч. Триэтиламин (500 мкл, 3,59 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением 3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегида **INT-162** (27,6 мг, 0,208 ммоль, выход 30%) в виде прозрачной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 9,71 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,13 (s, 6H).

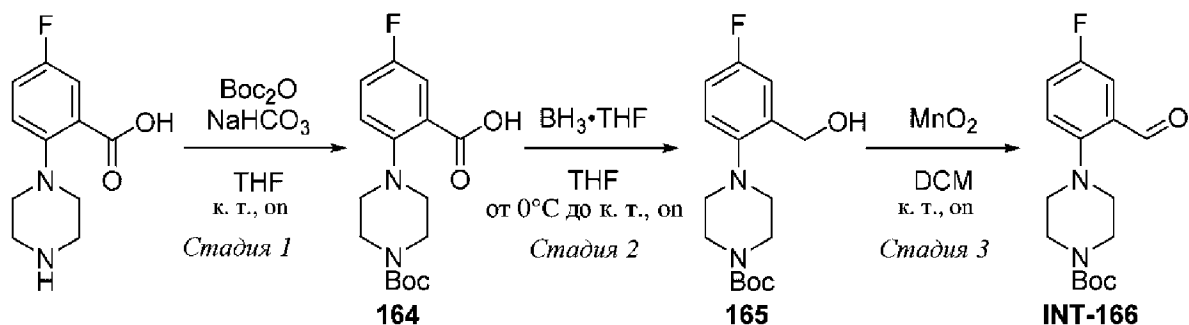
Пример 113. 3-(5-(((R)-1-((3-Метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-163)



3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (48,3 мг, 0,135 ммоль) и 3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид **INT-162** (27,6 мг, 0,219 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (93 мг, 0,439 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением 3-(5-(((R)-1-((3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-

ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-163** (33,6 мг, 0,070 ммоль, выход 52,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 468,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,44-4,22 (m, 2H), 4,14 (ddd, $J=10,1$, 4,7, 2,6 Гц, 1H), 3,99 (ddd, $J=10,0$, 5,4, 2,1 Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 7H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,57-1,25 (m, 4H).

Пример 114. трет-Бутил-4-(4-фтор-2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилат (INT-166)



Стадия 1. 2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензойная кислота (164)

5-Фтор-2-(пиперазин-1-ил)бензойную кислоту (300,9 мг, 1,342 ммоль), Вос-ангидрид (352,4 мг, 1,615 ммоль) и бикарбонат натрия (353,0 мг, 4,20 ммоль) суспендировали в THF (4,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и промывали с помощью DCM. Слой DCM отделяли и отбрасывали. Водный слой подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5 и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in-vacuo* с получением 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензойной кислотой **164** (46,0 мг, 0,140 ммоль, выход 10,5%) в виде белой пены. LCMS $[M+H]^+$: 325,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,72 (dd, $J=8,9$, 4,9 Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=9,1$, 3,1 Гц, 1H), 7,50 (ddd, $J=8,9$, 8,0, 3,2 Гц, 1H), 3,52 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,02 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (165)

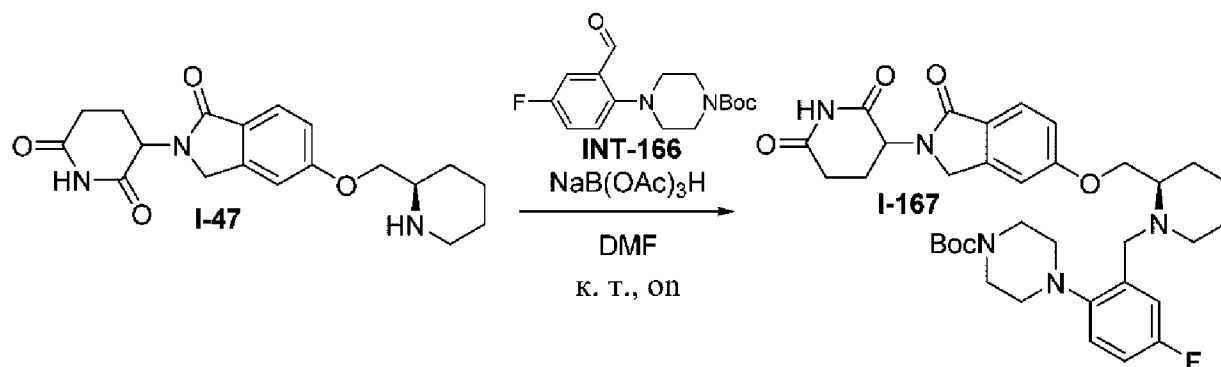
2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензойную кислоту **164** (46 мг, 0,142 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и тетрагидрофурана в THF (0,5 мл, 0,500 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом (0,3 мл). Раствор затем концентрировали до сухого состояния и восстанавливали в MeOH (1,000 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in-vacuo* и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(4-фтор-2-

(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата **165** (41,7 мг, 0,134 ммоль, выход 95%) в виде прозрачной вязкой жидкости. LCMS $[M+H]^+$: 311,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,22-7,12 (m, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,61 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,91 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил-4-(4-фтор-2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилат (INT-166)

трет-Бутил-4-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат **165** (41,7 мг, 0,134 ммоль) и диоксид марганца (122,4 мг, 1,408 ммоль) суспендировали в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали с использованием целита и ополаскивали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали *in-vacuo* и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(4-фтор-2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата **INT-166** (26,3 мг, 0,085 ммоль, выход 63,5%) в виде желтой вязкой смолы. LCMS $[M+H]^+$: 309,5. 1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 10,37 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,28 (ddd, $J=8,9, 7,7, 3,1$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,04-2,96 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

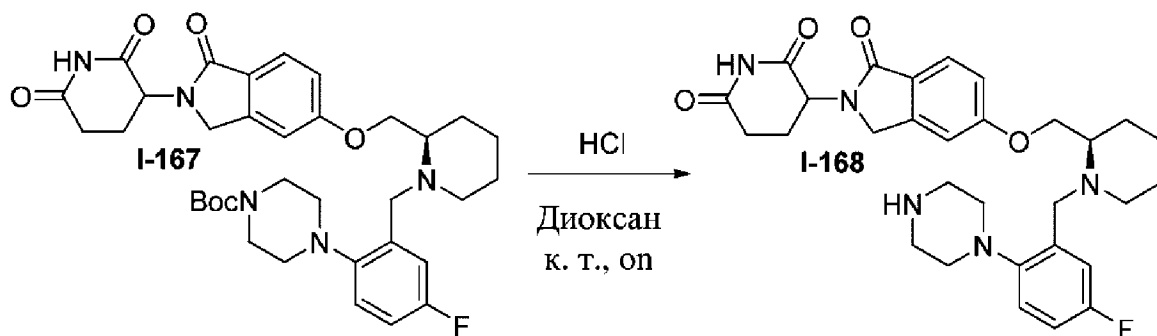
Пример 115. трет-Бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (I-167)



3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (25,8 мг, 0,072 ммоль) и трет-бутил-4-(4-фтор-2-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилат **INT-166** (26,3 мг, 0,085 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (50,6 мг, 0,239 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением трет-бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата **I-167** (20,3 мг, 0,030 ммоль, выход

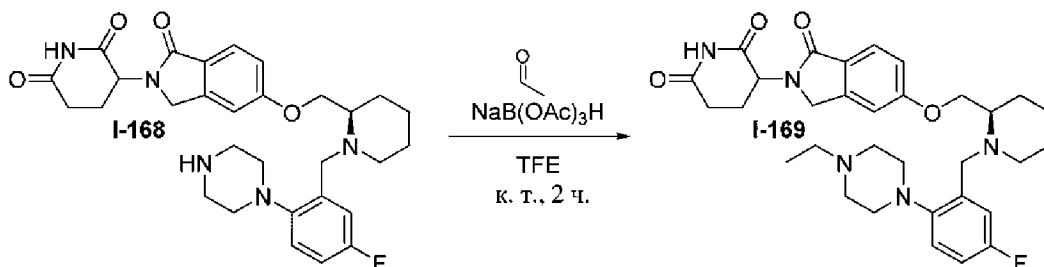
42,0%), выделяли в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 468,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,44-4,22 (m, 2H), 4,14 (ddd, $J=10,1, 4,7, 2,6$ Гц, 1H), 3,99 (ddd, $J=10,0, 5,4, 2,1$ Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 7H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,57-1,25 (m, 4H).

Пример 116. 3-(5-(((R)-1-(5-Фтор-2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-168)



трет-Бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат **I-167** (18,0 мг, 0,028 ммоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (0,8 мл, 3,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением соли HCl и 3-(5-(((R)-1-(5-фтор-2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-168** (14,8 мг, 0,024 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 550,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,12-9,72 (m, 1H), 9,06 (s, 2H), 7,77-7,57 (m, 2H), 7,43-7,22 (m, 3H), 7,21-7,09 (m, 1H), 5,10 (ddd, $J=13,2, 5,2, 2,2$ Гц, 1H), 4,65 (t, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,58-4,24 (m, 4H), 3,90 (d, $J=33,5$ Гц, 1H), 3,30-3,11 (m, 4H), 3,10-2,86 (m, 5H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,21-1,88 (m, 3H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 1H), 1,10 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

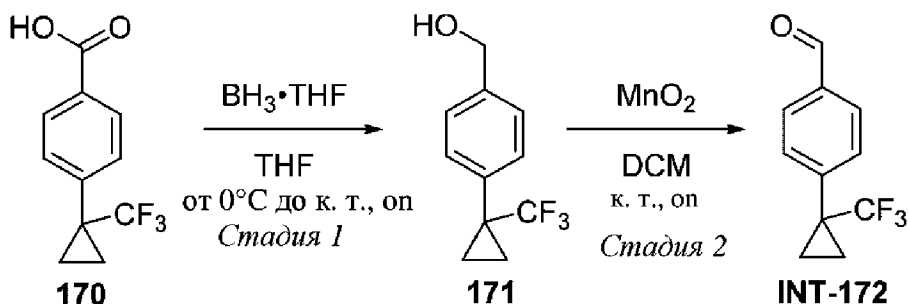
Пример 117. 3-(5-(((R)-1-(2-(4-Этилпиперазин-1-ил)-5-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-169)



3-(5-(((R)-1-(5-Фтор-2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-168** (13,5 мг, 0,023 ммоль) и ацетальдегид (1,81 мкл, 0,032 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтанол (0,5 мл) и перемешивали в течение 5

минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,76 мг, 0,046 ммоль) одной порцией и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-60% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением 3-(5-(((R)-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-169** (9,1 мг, 0,015 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 578,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (dd, $J=10,2, 3,2$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,07 (dd, $J=8,8, 5,3$ Гц, 1H), 7,04-6,88 (m, 2H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42-4,19 (m, 3H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,92 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 3,56 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 2,98-2,69 (m, 6H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,47-2,28 (m, 8H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,71-1,34 (m, 5H), 1,00 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 118. 4-(1-(Трифторметил)циклопропил)бензальдегид (INT-172)



170 получен по ACS medicinal chemistry letters, 2013, Vol.4(6), p.514-516; DOI: 10.1021/ml400045j

Стадия 1. 4-(1-(Трифторметил)циклопропил)фенил)метанол (171)

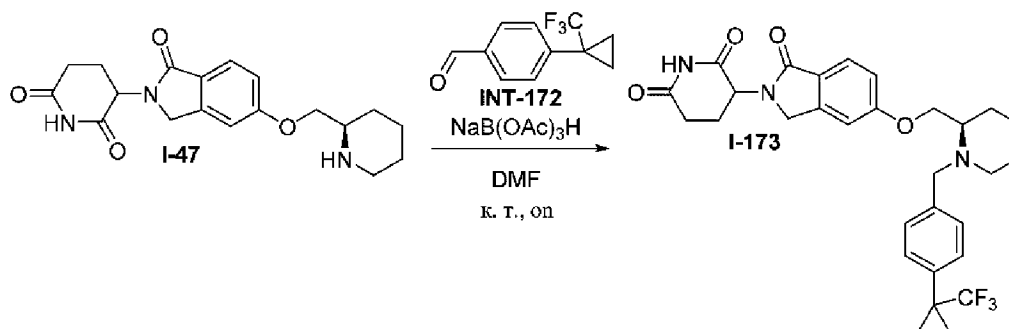
4-(1-(Трифторметил)циклопропил)бензойную кислоту **170** (257,4 мг, 1,118 ммоль) растворяли в THF (3,5 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и тетрагидрофурана в THF (3,1 мл, 3,10 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом (2,2 мл). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, восстанавливали в MeOH (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in-vacuo* и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в гептане) с получением 4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)метанола **171** (163,7 мг, 0,757 ммоль, выход 67,7%) в виде прозрачной жидкости. 1H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,50 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H).

Стадия 2. 4-(1-(Трифторметил)циклопропил)бензальдегид (INT-172)

4-(1-(Трифторметил)циклопропил)фенил)метанол **171** (163,7 мг, 0,757 ммоль) и диоксид марганца (659,7 мг, 7,59 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл). Перемешивали при

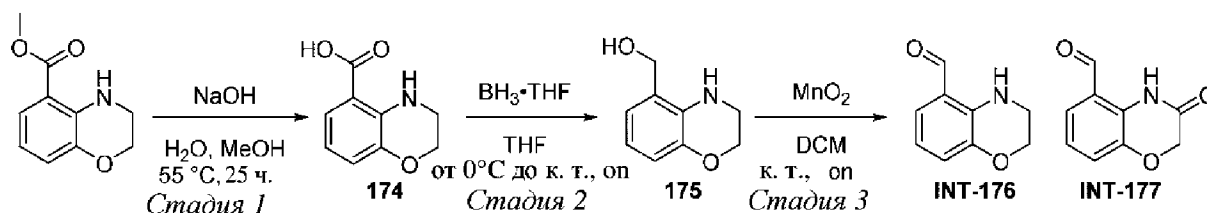
комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и ополаскивали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали *in-vacuo* и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) с получением 4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензальдегида **INT-172** (114,4 мг, 0,529 ммоль, выход 69,8%) в виде прозрачной жидкости. LCMS $[M+H]^+$: 215,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 10,02 (s, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H).

Пример 119. 3-(1-Оксо-5-(((R)-1-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-173)



3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (133,2 мг, 0,373 ммоль) и 4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензальдегид **INT-172** (114,4 мг, 0,534 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (246 мг, 1,161 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-173** (138,9 мг, 0,248 ммоль, выход 66,4%), выделяли в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 556,2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41-7,28 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,04 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 4,16-4,06 (m, 1H), 4,00 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,41 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 2,90 (ddd, $J=17,2, 13,4, 5,4$ Гц, 1H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,60-1,32 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 2H).

Пример 120. 3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид (INT-176) и 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид (INT-177)



Стадия 1. 3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбоновая кислота (174)

Метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбоксилат (207,6 мг, 1,08 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл) и воде (1 мл). Добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (2,2 мл, 2,200 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 25 ч. Реакционную смесь частично концентрировали с удалением метанола и затем подкисляли с помощью 1 М раствора HCl до pH ~2. Осадок собирали путем фильтрации и промывали с помощью диэтилового эфира с получением 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбоновой кислоты **174** (61,9 мг, 0,339 ммоль, выход 31,5%) в виде белого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺=180,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (s, 1H), 8,51-7,37 (m, 1H), 7,34 (dd, *J*=8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,83 (dd, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,43 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,18-4,02 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H).

Стадия 2. (3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метанол (175)

3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбоновую кислоту **174** (61,9 мг, 0,345 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и охлаждали до 0 °C. 1 М комплекс борана и тетрагидрофурана в THF (1 мл, 1,00 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь нагревали до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили метанолом (0,7 мл). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, восстанавливали в MeOH (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением (3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метанола **175** (62,5 мг, 0,341 ммоль, выход 99%) в виде непрозрачной вязкой жидкости. LCMS [M+H]⁺=166,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 6,73 (dd, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H).

Стадия 3. 3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид (INT-176) и 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид (INT-177)

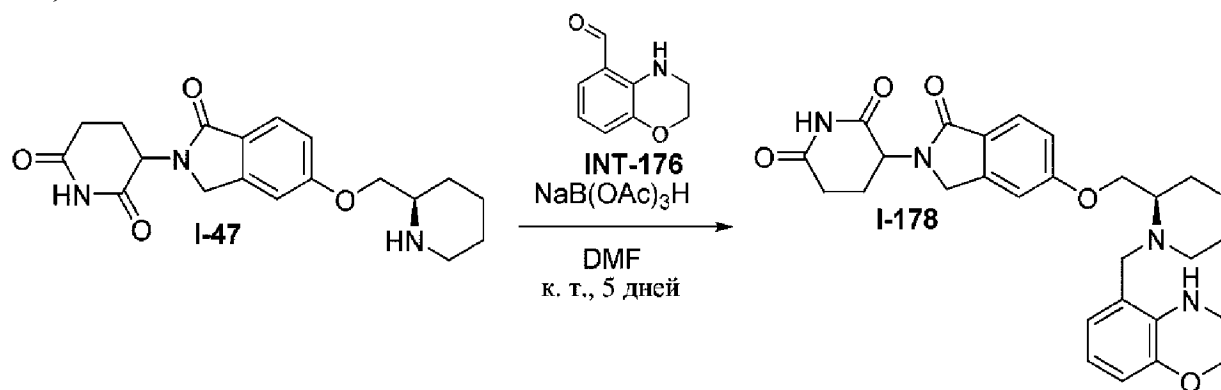
(3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метанол **175** (57,1 мг, 0,346 ммоль) и диоксид марганца (306,5 мг, 3,53 ммоль) суспендировали в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) с получением 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегида **INT-176** (11,5 мг, 0,070 ммоль, выход 20,2%) в виде желтой жидкости и 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегида **INT-177** (12,2 мг, 0,067 ммоль, выход 19,3%) в виде оранжевого твердого вещества.

3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид **INT-176:** LCMS

$[M+H]^+=164,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 9,86 (s, 1H), 8,57-7,27 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 6,64 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 2H).

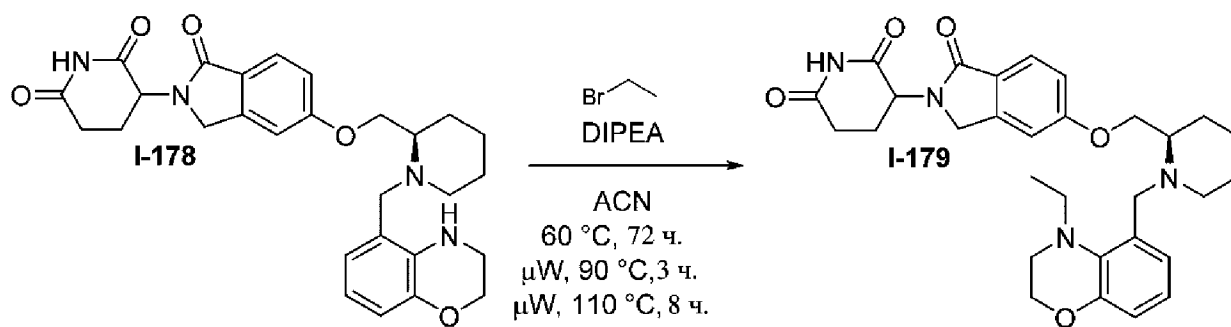
3-Оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид INT-177: LCMS $[M+H]^+=178,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 10,37 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=7,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,23 (ddd, $J=8,1$, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 4,66 (s, 2H).

Пример 121. 3-(5-(((R)-1-((3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-178)



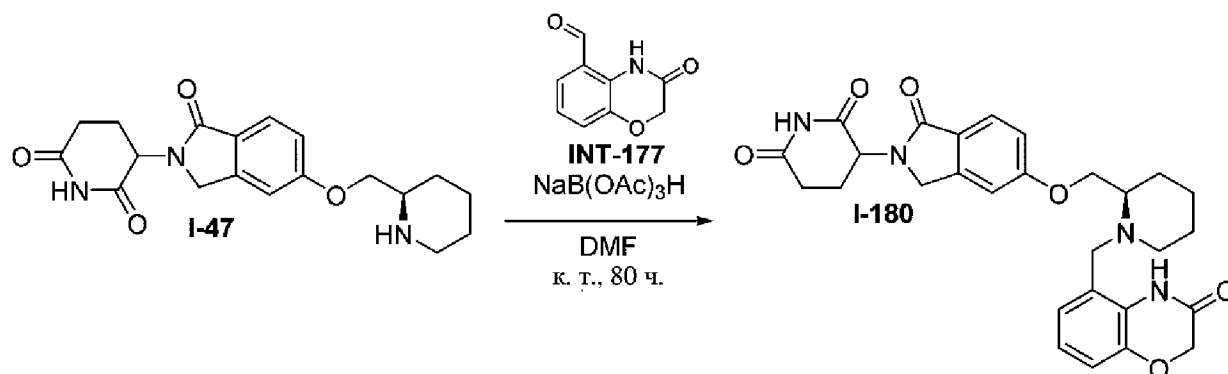
3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (18,3 мг, 0,051 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид **INT-176** (11,5 мг, 0,070 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (34,5 мг, 0,163 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в DCM) с получением 3-(5-(((R)-1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-178** (7,9 мг, 0,015 ммоль, выход 29,0%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 468,5. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 6,58 (ddd, $J=12,3$, 7,7, 1,5 Гц, 2H), 6,42 (dd, $J=8,0$, 7,3 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,49-4,18 (m, 4H), 4,15-3,93 (m, 3H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,23 (dd, $J=12,8$, 3,3 Гц, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,38 (dd, $J=13,2$, 4,5 Гц, 1H), 2,11-1,94 (m, 2H), 1,70 (dd, $J=21,6$, 11,9 Гц, 3H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 2H).

Пример 122. 3-(5-(((R)-1-((4-Этил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-179)



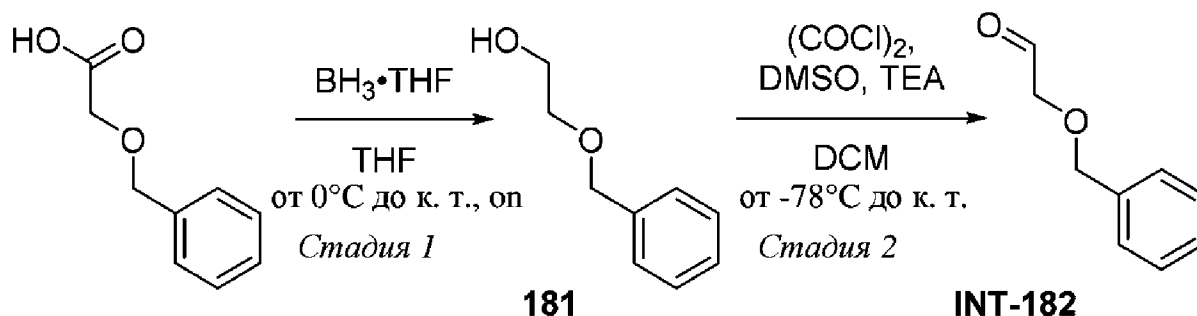
3-(5-(((*R*)-1-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-178** (9,5 мг, 0,019 ммоль) и бромэтан (2,46 мг, 0,023 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл). DIPEA (0,01 мл, 0,057 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Раствор переносили во флакон для микроволновой обработки и добавляли дополнительное количество бромэтана (2,46 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в условиях микроволнового излучения в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество бромэтана (2,46 мг, 0,023 ммоль) и DIPEA (0,01 мл, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в условиях микроволнового излучения в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в DCM) с получением 3-(5-(((*R*)-1-((4-этил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-179** (2,7 мг, 4,56 мкмоль, выход 24,23%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 533,8. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,85 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,42-4,21 (m, 3H), 4,12-3,97 (m, 4H), 3,87 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,50 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,59-1,33 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 3H).

Пример 123. 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-1-((3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-180**)



3-(1-Оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (26,8 мг, 0,075 ммоль) и 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбальдегид **INT-177** (12,2 мг, 0,069 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (44,7 мг, 0,211 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 80 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM) с получением 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-((3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-180** (3,1 мг, 5,80 мкмоль, выход 7,73%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 519,3. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,62 (s, 1H), 7,94 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,10 (dt, $J=8,5$, 1,9 Гц, 1H), 6,92-6,77 (m, 2H), 6,77-6,68 (m, 1H), 5,18 (ddd, $J=13,3$, 5,3, 1,5 Гц, 1H), 4,67-4,19 (m, 6H), 4,03 (ddd, $J=10,2$, 4,8, 3,2 Гц, 1H), 3,31 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,98-2,75 (m, 3H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,33 (qd, $J=13,1$, 5,0 Гц, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 2H).

Пример 124. 2-(Бензилокси)ацетальдегид (**INT-182**)



Стадия 1. 2-(Бензилокси)этан-1-ол (**181**)

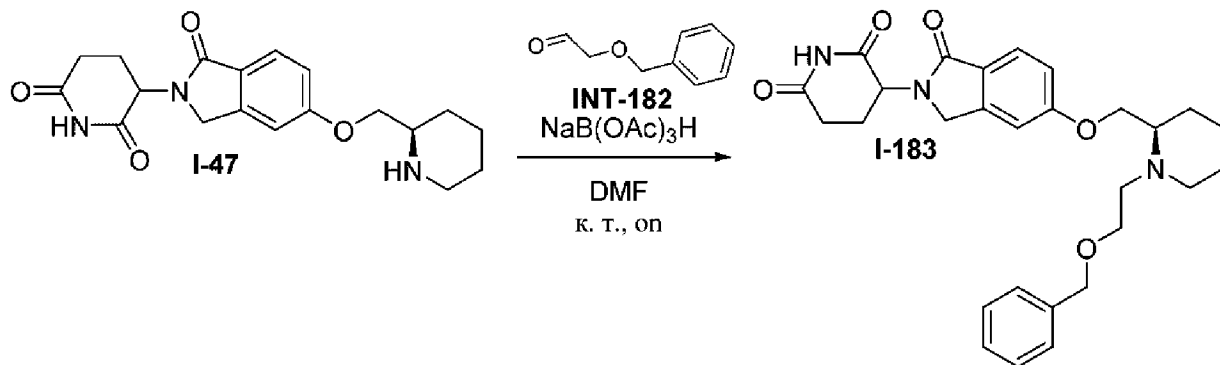
2-(Бензилокси)уксусную кислоту (319,6 мг, 1,923 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 1 М комплекс борана и тетрагидрофурана в THF (5,3 мл, 5,30 ммоль) и реакцию нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом (4 мл). Реакционную смесь

концентрировали до сухого состояния и восстанавливали в MeOH (8,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением 2-(бензилокси)этан-1-ола **181** в виде прозрачной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,39-7,25 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 2H).

Стадия 2. 2-(Бензилокси)ацетальдегид

Во флакон объемом 40 мл добавляли DCM (3,0 мл) с последующим добавлением оксалилхлорида (0,2 мл, 2,29 ммоль), затем охлаждали до -78°C . DMSO (0,4 мл, 5,64 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при -78°C в течение 30 мин. 2-(Бензилокси)этан-1-ол **181** (293 мг, 1,925 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при -78°C в течение 1 ч. Триэтиламин (1,3 мл, 9,33 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением 2-(бензилокси)ацетальдегида **INT-182** (57,0 мг, 0,380 ммоль, выход 19,7%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 9,71 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,13 (s, 6H).

Пример 125. 3-(5-(((R)-1-(2-(Бензилокси)этил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-183**)



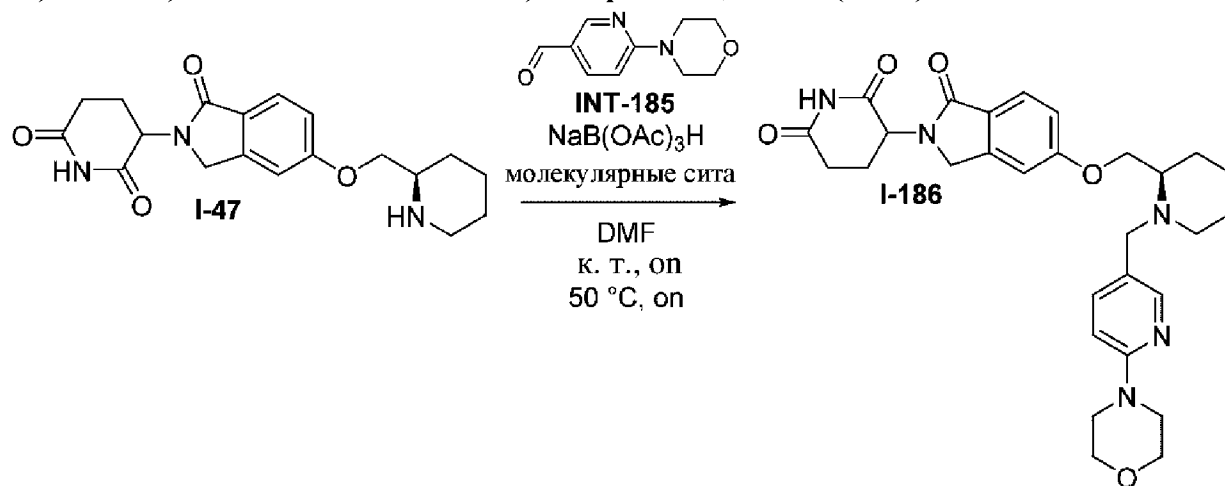
3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-47** (42,5 мг, 0,119 ммоль) и 2-(бензилокси)ацетальдегид **INT-182** (57,0 мг, 0,380 ммоль) растворяли в DMF (0,8 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (83,9 мг, 0,396 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в DCM) с получением 3-(5-(((R)-1-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-183** (33,3 мг, 0,065 ммоль, выход 54,7%) в

виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 492,7. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36-7,21 (m, 5H), 7,14 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42-4,15 (m, 3H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 3H), 2,78-2,55 (m, 3H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,58-1,36 (m, 3H), 1,36-1,22 (m, 1H).

Пример 127. 6-Морфолиноникотинальдегид (INT-185)

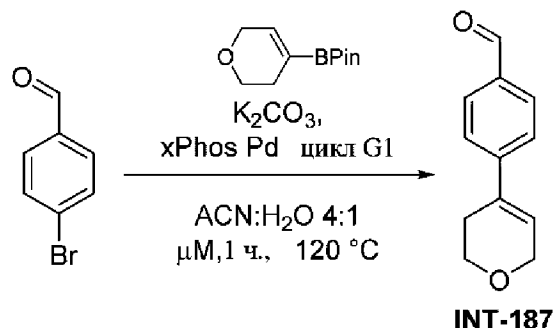
(6-Морфолинопиридин-3-ил)метанол (150 мг, 0,772 ммоль) растворяли в DCM (3,9 мл). MnO_2 (1,34 г, 15,45 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали *in-vacuo* с получением 6-морфолиноникотинальдегида **INT-185** (121,5 мг, 0,632 ммоль, выход 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 193,2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (s, 1H), 8,61 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,69 (s, 8H).

Пример 128. 3-(5-(((R)-1-((6-Морфолинопиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-186)



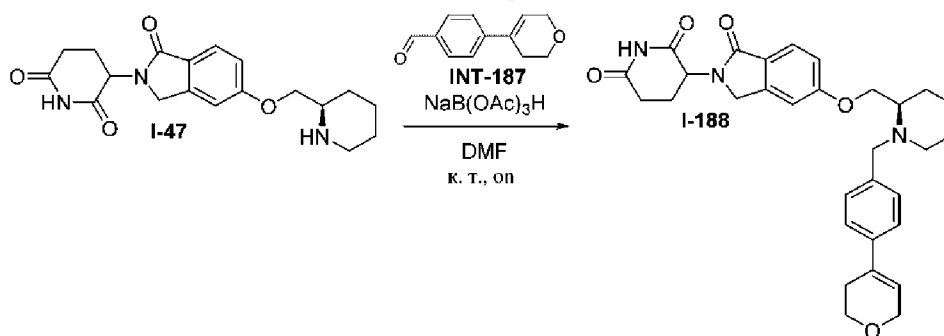
1H), 3,78 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,61 (dd, $J=5,7, 3,9$ Гц, 4H), 3,31 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,84 (ddd, $J=17,2, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 2H).

Пример 129. 4-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)бензальдегид (INT-187)



Во флакон для микроволновой обработки объемом 5 мл добавляли 4-бромбензальдегид (0,3 г, 1,62 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,511 г, 2,43 ммоль), K_2CO_3 (0,672 г, 4,86 ммоль) и XPhos Pd цикл G1 (0,120 г, 0,162 ммоль) и суспендировали в ацетонитриле (13 мл) и воде (3,24 мл). Реакционную смесь вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали три раза дихлорметаном. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в гептане) с получением 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензальдегида **INT-187** (290 мг, 1,541 ммоль, выход 95%) в виде черного масла. LCMS $[M+H]^+$: 189,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 6,34 (tt, $J=3,1, 1,6$ Гц, 1H), 4,39 (q, $J=2,8$ Гц, 2H), 3,98 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H).

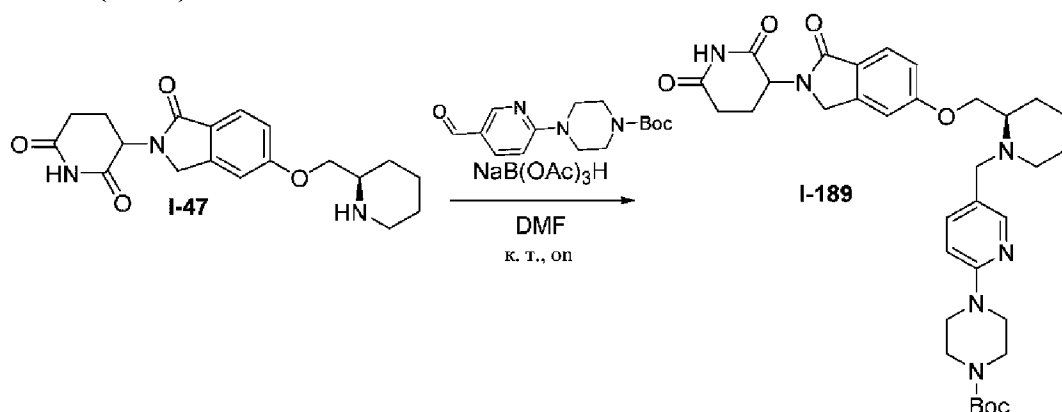
Пример 130. 3-(5-(((R)-1-(4-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-188)



Соединение **I-188** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола **I-47** (0,25 г, 0,699 ммоль) и 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензальдегида **INT-187** (0,197 г, 1,049

ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH:TEA в соотношении 3:1:0,01 в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-188** (159 мг, 0,300 ммоль, выход 42,9%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 530,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,23 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,10 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,33-4,09 (m, 5H), 4,06 (dd, *J*=10,3, 5,4 Гц, 1H), 3,91 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 3,74 (t, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,33 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 2,84 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 4H).

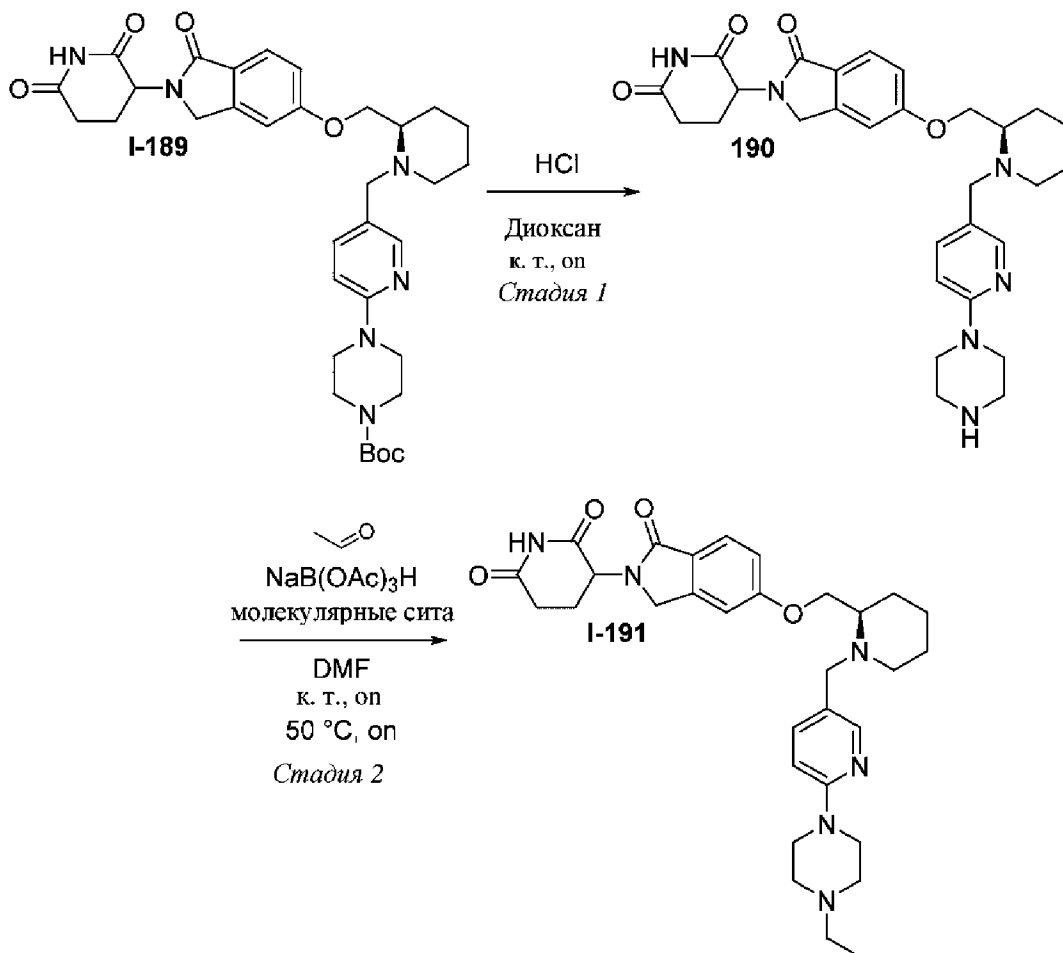
Пример 131. трет-Бутил-4-(5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**I-189**)



Соединение **I-189** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (0,121 г, 0,339 ммоль) и 4-(5-формилпиридин-2-ил)пиперазина, N1-boc-защищенного (0,148 г, 0,508 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH:TEA в соотношении 3:1:0,01 в гептане) с получением трет-бутил-4-(5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата **I-189** (104 мг, 0,164 ммоль, выход 48,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 633,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,23 (m, 4H), 4,14 (dd, *J*=10,3, 5,3 Гц, 1H), 3,85 (d,

$J=13,6$ Гц, 1H), 2,96-2,78 (m, 3H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 11H), 1,38-1,32 (m, 2H).

Пример 132. 3-(5-(((R)-1-((6-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-191)



Стадия 1. 3-(1-Оксо-5-(((R)-1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (190)

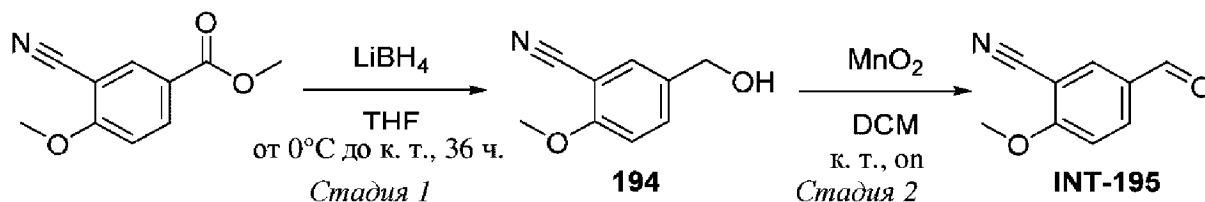
трет-Бутил-4-(5-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат **I-189** (0,104 г, 0,164 ммоль) суспендировали в диоксане (0,55 мл) и растворяли в трифторэтаноле (0,55 мл). Добавляли 4 М HCl в диоксане (0,25 мл, 0,986 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали 4 раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **190** в виде кремового твердого

вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 533,5.

Стадия 2. **3-(5-(((R)-1-((6-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-191)**

В раствор 3-(1-оксо-5-(((R)-1-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **190** (93,6 мг, 0,176 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (74 мг, 0,351 ммоль). Затем добавляли ацетальдегид (0,015 мл, 0,264 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 36 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-191** (61,4 мг, 0,108 ммоль, выход 61,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 561,6. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 7,93 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,00 (dd, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,36-4,14 (m, 3H), 4,06 (dd, $J=10,3, 5,4$ Гц, 1H), 3,76 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,40-3,30 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,84 (ddd, $J=17,2, 13,6, 5,5$ Гц, 1H), 2,64 (dt, $J=9,0, 4,5$ Гц, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 7H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,96 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 135. 5-Формил-2-метоксибензонитрил (INT-195)



Стадия 1. **5-(Гидроксиметил)-2-метоксибензонитрил, (3-(аминометил)-4-метоксифенил)метанол (194)**

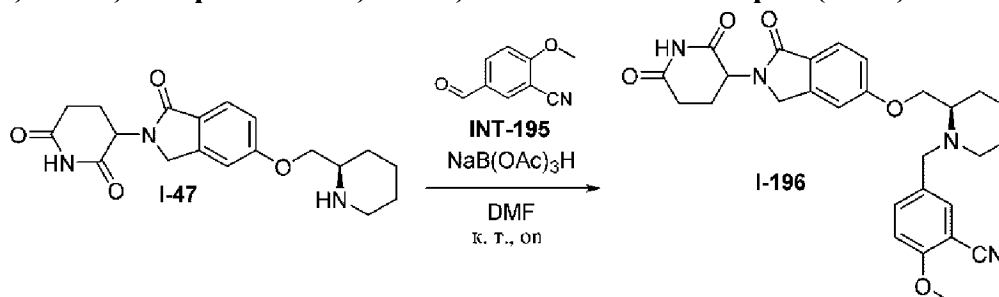
Метил-3-циано-4-метоксибензоат (0,15 г, 0,785 ммоль) растворяли в THF (3,92 мл) и охлаждали до 0°C. 2 М LiBH₄ в THF (1,57 мл, 3,14 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением 5-(гидроксиметил)-2-метоксибензонитрила **194** в виде прозрачного светло-желтого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,53-7,42 (m, 2H), 7,02 (d,

$J=8,6$ Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Стадия 2. 5-Формил-2-метоксибензонитрил (INT-195)

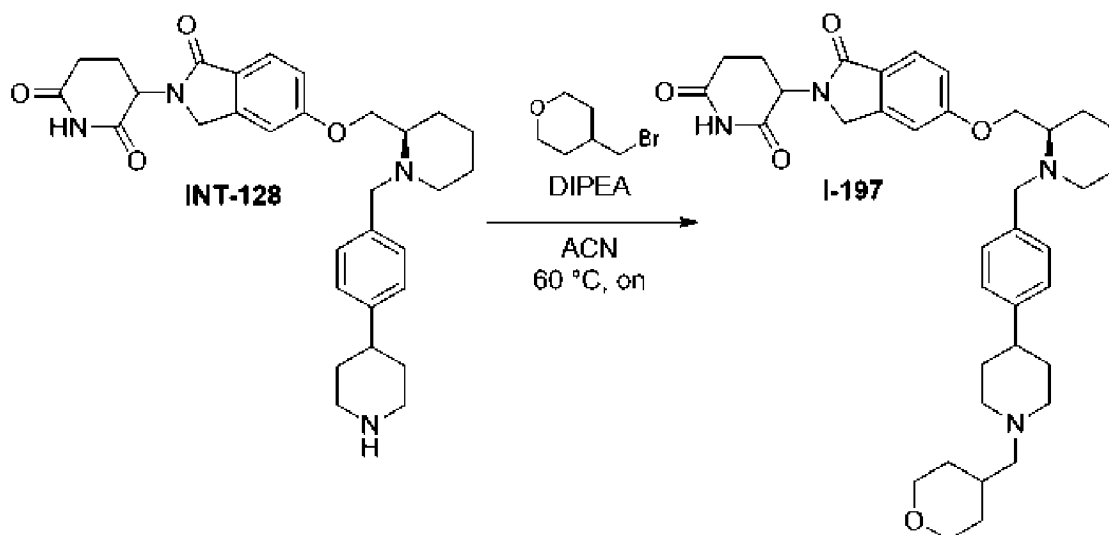
5-(Гидроксиметил)-2-метоксибензонитрил **194** (0,137 г, 0,840 ммоль) растворяли в DCM (4,2 мл). MnO_2 (1,46 г, 16,79 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 5-формил-2-метоксибензонитрила **INT-195** (101 мг, 0,627 ммоль, выход 74,6%) в виде светло-кремового твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,83 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

Пример 136. 5-(((2R)-2-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метоксибензонитрил (I-196)



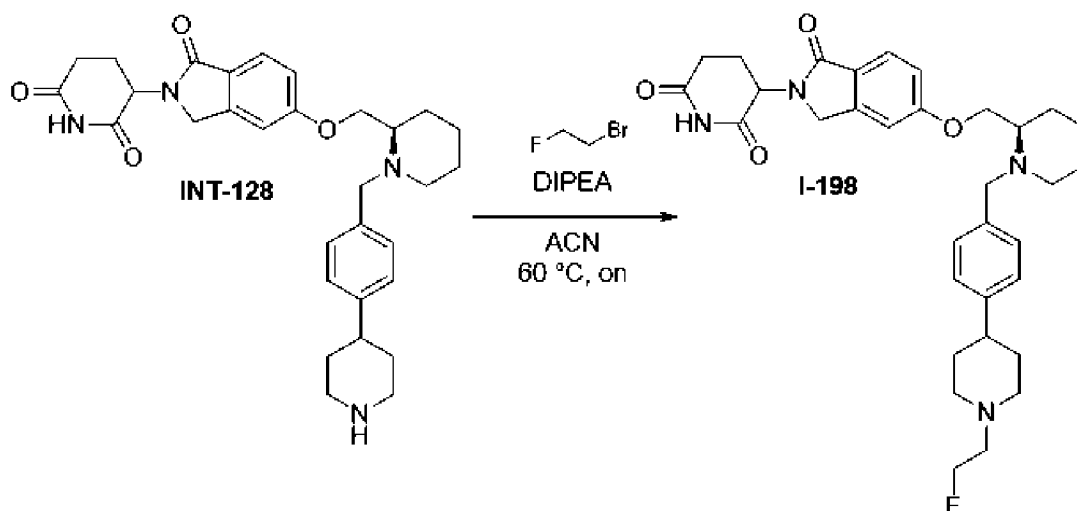
Соединение **I-196** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (0,17 г, 0,476 ммоль) и 5-формил-2-метоксибензонитрила **INT-195** (0,101 г, 0,627 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 5-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метоксибензонитрила **I-196** (60,8 мг, 0,121 ммоль, выход 25,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503,2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 7,61-7,45 (m, 3H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,97 (dt, $J=8,3$, 2,4 Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3$, 5,0 Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,26-4,13 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,85 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,79 (d, $J=1,5$ Гц, 3H), 3,33 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 2,84 (ddd, $J=17,2$, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 4H).

Пример 137. 3-(1-Оксо-5-(((R)-1-(4-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-197)



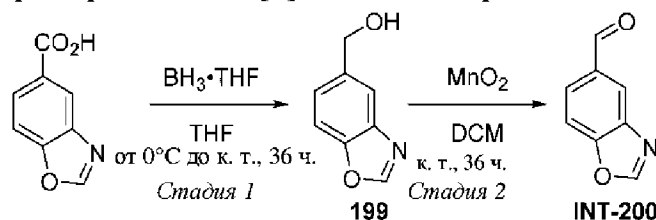
В суспензию 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-128** (75 мг, 0,141 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран (0,028 мл, 0,212 ммоль). Добавляли DIPEA (0,074 мл, 0,424 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(4-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-197** (22,6 мг, 0,033 ммоль, выход 23,40%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 629,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,98 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,34-4,10 (m, 3H), 4,05 (dd, $J=10,3, 5,3$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 3H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,77-1,24 (m, 14H), 1,06 (dd, $J=12,7, 8,5$ Гц, 2H).

Пример 138. 3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(2-Фторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-198**)**



В суспензию 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-128** (75 мг, 0,141 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 1-бром-2-фторэтан (0,016 мл, 0,212 ммоль). Затем добавляли DIPEA (0,074 мл, 0,424 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-198** (48,9 мг, 0,083 ммоль, выход 58,8%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 577,6. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,12-7,05 (m, 3H), 6,98 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,53 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,41 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,36-4,14 (m, 3H), 4,05 (dd, $J=10,3, 5,3$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,95-2,78 (m, 3H), 2,72-2,57 (m, 3H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,76-1,23 (m, 11H).

Пример 139. Бензо[d]оксазол-5-карбальдегид (**INT-200**)



Стадия 1. Бензо[d]оксазол-5-илметанол (**199**)

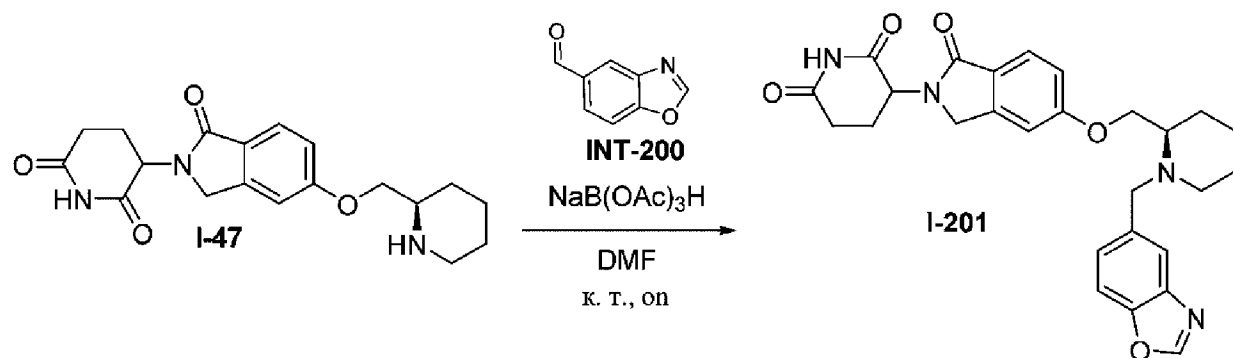
Бензо[d]оксазол-5-карбоновую кислоту (0,1 г, 0,613 ммоль) растворяли в THF (2,04 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и тетрагидрофурана в THF (1,84 мл, 1,84 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (1,5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, затем повторно растворяли в метаноле (5 мл). Реакционную смесь оставляли

перемешиваться при к. т. в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением бензо[d]оксазол-5-илметанола **199** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки, предполагая количественный выход. LCMS $[M+H]^+$: 150,1.

Стадия 2. Бензо[d]оксазол-5-карбальдегид (INT-200)

Бензо[d]оксазол-5-илметанол **199** (91 мг, 0,613 ммоль) растворяли в DCM (3,9 мл). MnO_2 (1,07 г, 12,3 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением бензо[d]оксазол-5-карбальдегида **INT-200** (46,5 мг, 0,316 ммоль, выход 51,6%) в виде красно-коричневого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 148,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,05 (s, 1H), 8,26 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (dd, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,5$ Гц, 1H).

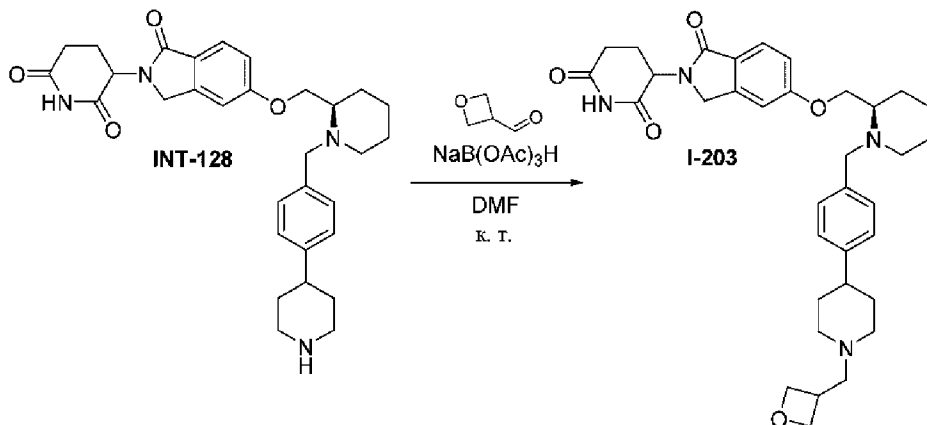
Пример 140. 3-(5-(((R)-1-(Бензо[d]оксазол-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-201**)



Соединение **I-201** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (0,08 г, 0,224 ммоль) и бензо[d]оксазол-5-карбальдегида **INT-200** (46,5 мг, 0,316 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH:TEA в соотношении 3:1:0,01 в гептане). Продукт дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (25-50% ACN в H_2O с 5 mM NH_4OH в качестве модификатора). Фракции содержали 3 капли муравьиной кислоты до сбора образцов. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-201** (3,17 мг, 5,63 мкмоль, выход 2,52%) в виде светло-бежевого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 489,4. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 8,61 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,24-3,98 (m, 3H), 3,47 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,56-2,49 (m,

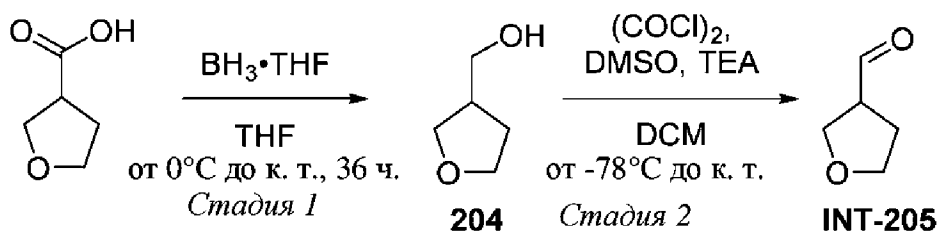
1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,51-1,27 (m, 4H).

Пример 142. 3-(5-(((R)-1-(4-(1-(Оксетан-3-илметил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-203)



Соединение **I-203** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-128** (0,078 г, 0,147 ммоль) и оксетан-3-карбальдегида (0,015 мл, 0,220 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-(4-(1-(оксетан-3-илметил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-203** (40,2 мг, 0,066 ммоль, выход 45,1%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 601,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,21-7,10 (m, 3H), 7,06 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=7,8, 5,8$ Гц, 2H), 4,42-4,21 (m, 5H), 4,12 (dd, $J=10,2, 5,3$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 3H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,72-1,30 (m, 10H).

Пример 143. Тетрагидрофуран-3-карбальдегид (INT-205)



Стадия 1. (Тетрагидрофуран-3-ил)метанол (204)

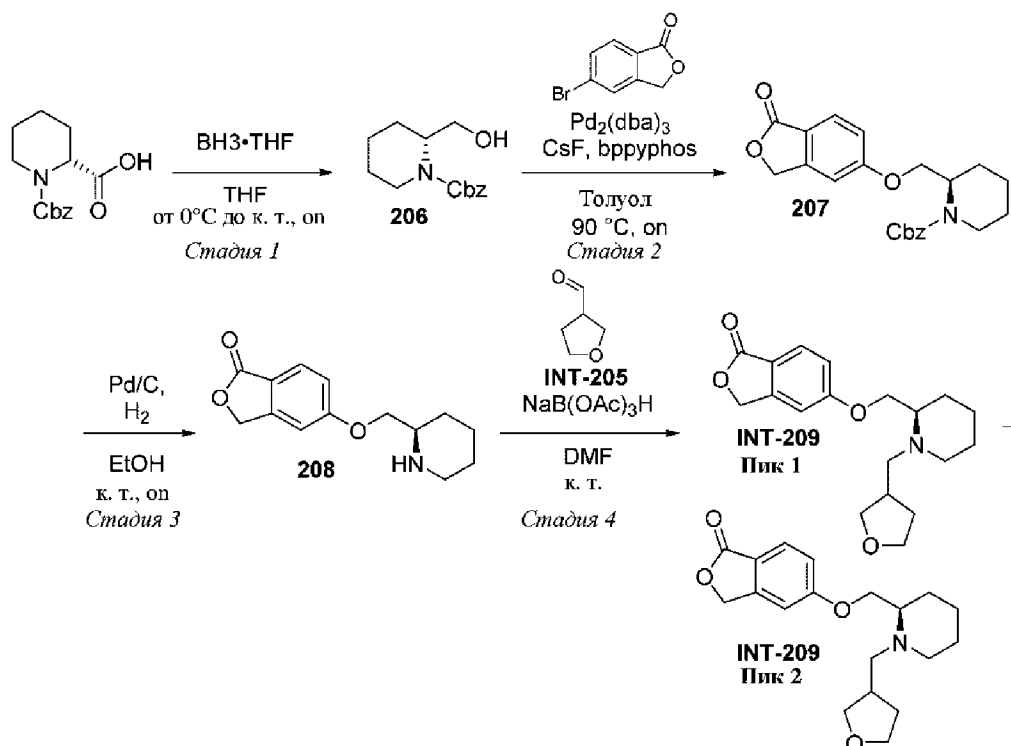
Тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту (304 мг, 2,62 ммоль) растворяли в THF (4

мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 1 М комплекс борана и тетрагидрофурана в THF (7,9 мл, 7,90 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом (5 мл). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, восстанавливали в MeOH (8,00 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH:TEA в соотношении 3:1:0,01 в дихлорметане) с получением (тетрагидрофуран-3-ил)метанола **204** (162,2 мг, 1,59 ммоль, выход 60,6%) в виде прозрачной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,91-3,80 (m, 2H), 3,74 (ddd, *J*=8,5, 7,6, 6,9 Гц, 1H), 3,68-3,54 (m, 3H), 2,55-2,37 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,64 (dddd, *J*=12,5, 8,0, 7,0, 5,6 Гц, 1H).

Стадия 2. Тетрагидрофуран-3-карбальдегид (INT-205)

Во флакон объемом 40 мл добавляли DCM (2,0 мл) с последующим добавлением оксалилхлорида (0,18 мл, 2,056 ммоль), затем охлаждали до -78°C. DMSO (0,35 мл, 4,93 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при -78°C в течение 30 мин. (Тетрагидрофуран-3-ил)метанол **204** (162,2 мг, 1,59 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь продолжали перемешивать при -78°C в течение 1 ч. Добавляли триэтиламин (1,1 мл, 7,89 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением тетрагидрофуран-3-карбальдегида **INT-205** в виде желтой жидкости с белым осадком. Материал переносили на следующую стадию без очистки.

Пример 144. Диастереомеры 5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3*H*)-она (INT-209)



Стадия 1. Бензил-(*R*)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (206)

В раствор (*R*)-1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (5 г, 19 ммоль) в THF (76 мл) при 0-5°C добавляли 1 М комплекс боран-тетрагидрофурана в THF (3,1 г, 36,1 ммоль) по каплям, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение ночи. Лед медленно добавляли в реакционную смесь и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением бензил-(*R*)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **206** (4,15 г, 16,7 ммоль, выход 88%) в виде масла. LCMS [M+H]⁺: 250,2.

Стадия 2. Бензил-(*R*)-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (207)

CsF (1,23 г, 8,06 ммоль), brruphos (68 мг, 0,134 ммоль), Pd₂dba₃ (62 мг, 0,067 ммоль) и 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (687 мг, 3,22 ммоль) суспендировали в толуоле (13,4 мл) и продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90°C до видимого изменения цвета. Бензил-(*R*)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат **206** (670 мг, 2,69 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-60% EtOAc в гептане) с получением бензил-(*R*)-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата **207** (880 мг, 2,31 ммоль, выход 86%). LCMS [M+H]⁺: 382,4.

Стадия 3. (*R*)-5-(Пиперидин-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-он (208)

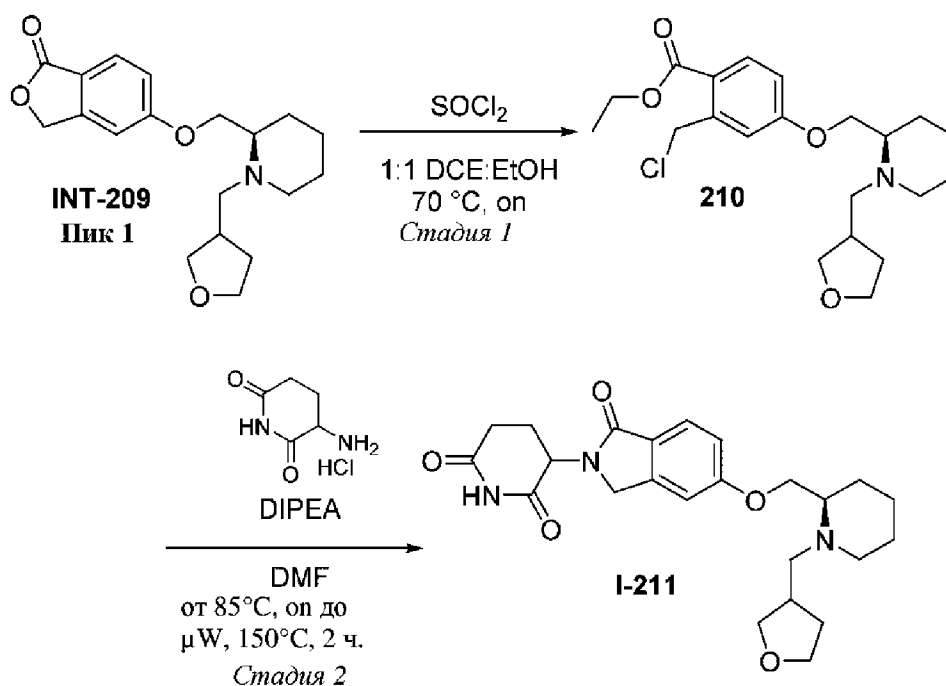
Бензил-(*R*)-2-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат **207** (0,880 г, 2,307 ммоль) растворяли в EtOH (23,1 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли 10% Pd на угле во влажном состоянии (0,246 г, 0,231 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью баллона с водородом в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. с использованием баллона с водородом, установленного наверху. Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, затем пропускали через слой целита, промывая с помощью DCM. Фильтрат концентрировали с получением (*R*)-5-(пиперидин-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-она **208** (556,7 мг, 2,251 ммоль, выход 98%) в виде кремового твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 248,3.

Стадия 4. Диастереомеры 5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-209)

(*R*)-5-(Пиперидин-2-илметокси)изобензофуран-1(3H)-он **208** (112,6 мг, 0,455 ммоль)

и тетрагидрофуран-3-карбальдегид **INT-205** (325,8 мг, 1,627 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (280 мг, 1,321 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на целите. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением смеси диастереомеров 5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-209** (187,1 мг, 0,565 ммоль) в виде желтой жидкости. LCMS $[M+H]^+$: 332,2. Смесь диастереомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка Chiralcel OJ-H 21×250 мм, 5 мкм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 10-30% MeOH с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 125 бар] с получением диастереомеров. **Пик 1.** Диастереомер 1 5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3*H*)-она (30,5 мг, 0,092 ммоль). Хиральная SFC, Rt 1,35 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,86-7,71 (m, 1H), 7,16-6,89 (m, 2H), 5,27-5,19 (m, 2H), 4,24-4,09 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,87-3,61 (m, 3H), 3,61-3,09 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,79-2,59 (m, 2H), 2,52-2,15 (m, 3H), 2,10-1,82 (m, 2H), 1,81-1,34 (m, 5H). **Пик 2.** Диастереомер 2 5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3*H*)-она (28,6 мг, 0,086 ммоль). Хиральная SFC, Rt 1,43 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,77 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,13-6,87 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,83-3,61 (m, 3H), 3,49-3,36 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,83-2,63 (m, 2H), 2,49-2,22 (m, 3H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 5H), 1,47-1,34 (m, 1H).

Пример 145. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-211**)



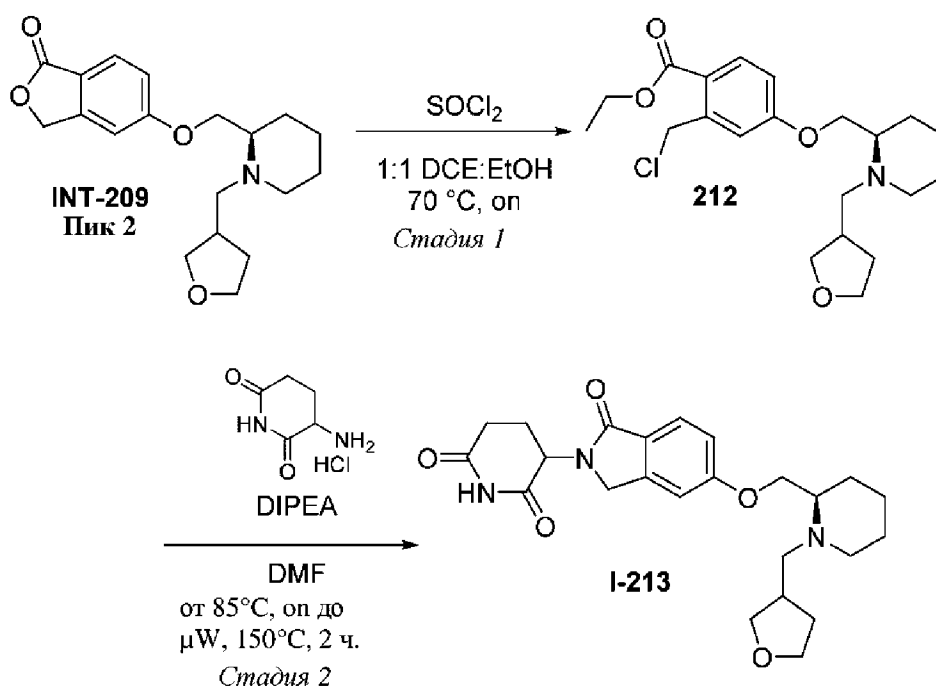
Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)бензоата (210)

Соединение **210** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-209**, пик **1** (30,5 мг, 0,092 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом 3 раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)бензоата (36,4 мг, 0,092 ммоль, выход 100%) **210** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки, предполагая количественный выход. LCMS $[M+H]^+$: 396,3.

Стадия 2. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-211)

Соединение **I-211** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)бензоата **210** (36,4 мг, 0,092 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением диастереомера 3-(1-оксо-5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-211** (18,2 мг, 0,039 ммоль, выход 42,6%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 442,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,49 (q, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,31 (dd, $J=8,3, 5,8$ Гц, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,61-2,49 (m, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,49-1,23 (m, 5H).

Пример 146. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(((2*R*)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-213)



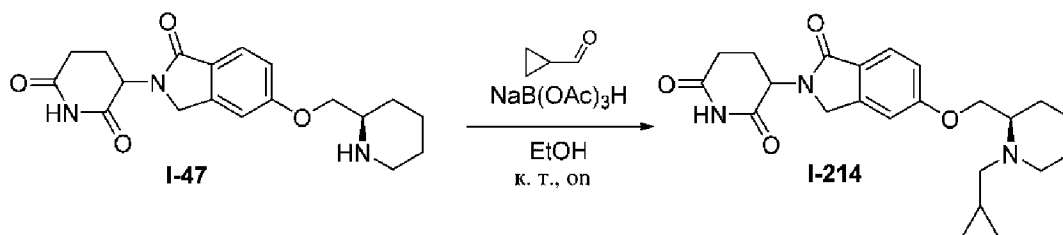
Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(((2R)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)бензоата (212)

Соединение **212** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(((2R)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-209, пик 2** (28,6 мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом 3 раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(((2R)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)бензоата **212** (34 мг, 0,086 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки, предполагая количественный выход. LCMS $[M+H]^+$: 396,5.

Стадия 2. Диастереомер 3-(1-оксо-5-(((2R)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-213)

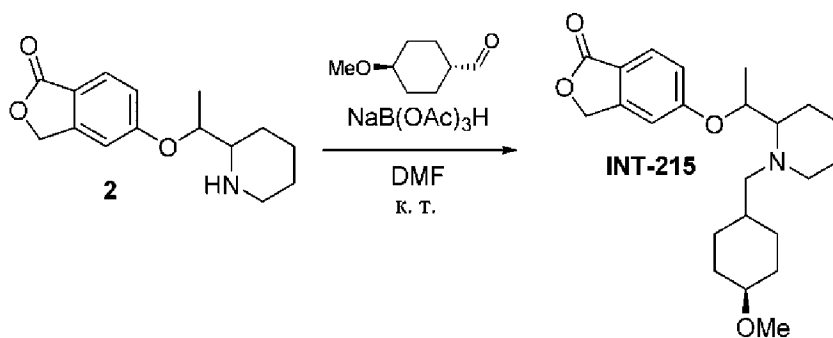
Соединение **I-213** получали в соответствии с общим способом V на основе отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(((2R)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)бензоата **212** (34,0 мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением диастереомера 3-(1-оксо-5-(((2R)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-213** (17,6 мг, 0,038 ммоль, выход 44,0%) в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 442,4. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,75-3,52 (m, 3H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,76-1,45 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 1H).

Пример 147. 3-(5-(((R)-1-(Циклопропилметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-214)



В раствор 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (100 мг, 0,280 ммоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (119 мг, 0,560 ммоль), затем циклопропанкарбальдегид (29 мг, 0,420 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т., и через 1 ч. добавляли дополнительное количество циклопропанкарбальдегида (14 мг, 0,167 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество EtOH (1 мл) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (80 мг, 0,377 ммоль) и циклопропанкарбальдегида (14 мг, 0,167 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в DCM). Продукт концентрировали, разбавляли с помощью смеси вода:ацетонитрил в соотношении 1:1 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-214** (67 мг, 0,155 ммоль, выход 55,3%). LCMS $[M+H]^+=412,7$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,44-4,21 (m, 2H), 4,17 (ddd, $J=10,3, 4,8, 2,2$ Гц, 1H), 4,02 (dd, $J=10,2, 5,3$ Гц, 1H), 3,05-2,83 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,43-2,25 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,65 (dt, $J=8,8, 4,3$ Гц, 1H), 1,55 (dt, $J=8,3, 4,1$ Гц, 1H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 1H), 0,91-0,77 (m, 1H), 0,43 (dt, $J=7,7, 3,5$ Гц, 2H), 0,05 (q, $J=4,0$ Гц, 2H).

Пример 148. 5-(1-(1-(((1r,4r)-4-Метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-он (INT-215)

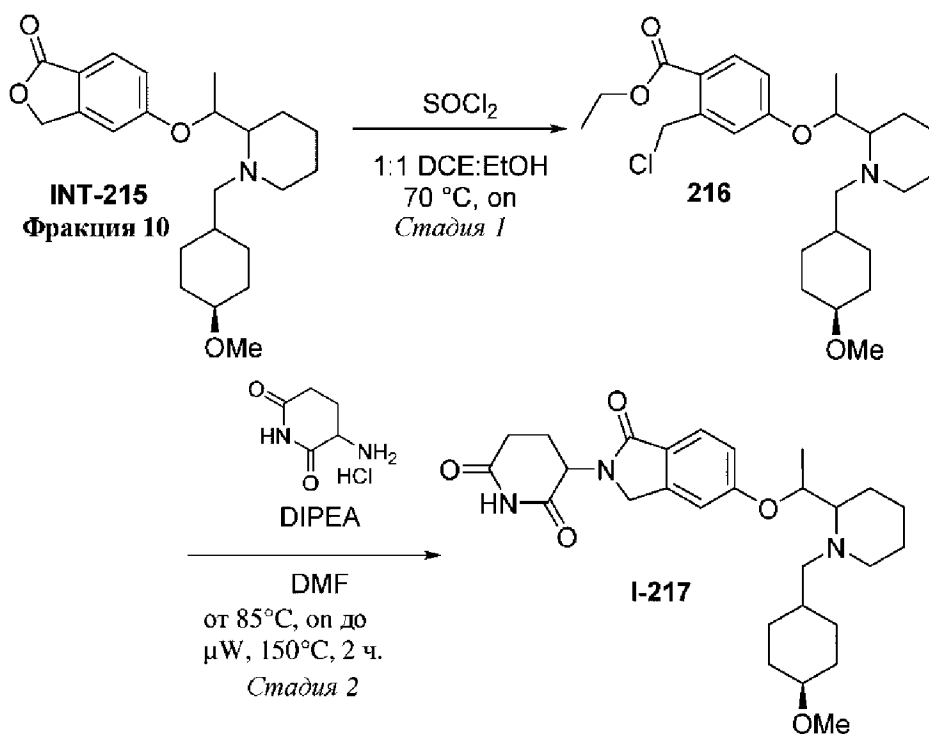


Соединение **INT-215** получали в соответствии с общим способом III на основе 5-(1-(пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она **2** (0,62 г, 1,19 ммоль) и (1r,4r)-4-метоксициклогексан-1-карбальдегида (0,227 г, 1,596 ммоль). Неочищенный материал

очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в гептане) с получением смеси диастереомеров 5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она из основного пика **INT-215** (227 мг, 0,586 ммоль, выход 49,4%) в виде оранжевого масла и смеси диастереомеров 5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она из второстепенного пика (32,5 мг, 0,084 ммоль, выход 7,07%) в виде оранжевого масла. LCMS $[M+H]^+$: 388,6.

Смесь диастереомеров из основного пика сначала разделяли посредством хиральной SFC [колонок Chiralpak IB 5 мкм, 21×250 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 15% MeOH с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 125 бар] с получением двух пиков. Пик 1 дополнительно разделяли посредством хиральной SFC [колонок ChiralPak IA 21×250 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 10% 1:1 MeOH:IPA с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 125 бар] с получением диастереомеров. **Фракция 10.** Диастереомер 1 5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (32,5 мг, 0,084 ммоль). Хиральная SFC, Rt 1,72 мин. **Фракция 12.** Диастереомер 2 5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (29,6 мг, 0,076 ммоль). Хиральная SFC, Rt 1,79 мин. Пик 2 дополнительно разделяли посредством хиральной SFC [колонок ChiralPak IG 21×250 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 15% 1 MeOH с 10 mM NH₄OH; при 80 г/мин. при 125 бар] с получением диастереомеров. **Фракция 5.** Диастереомер 3 5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (11,1 мг, 0,029 ммоль). Хиральная SFC, Rt 2,44 мин. **Фракция 7.** Диастереомер 4 5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)изобензофуран-1(3H)-она (11,3 мг, 0,029 ммоль). Хиральная SFC, Rt 2,55 мин.

Пример 149. Диастереомеры 3-(5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-217)



Стадия 1. Отдельный диастереомер этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокс)бензоата (216)

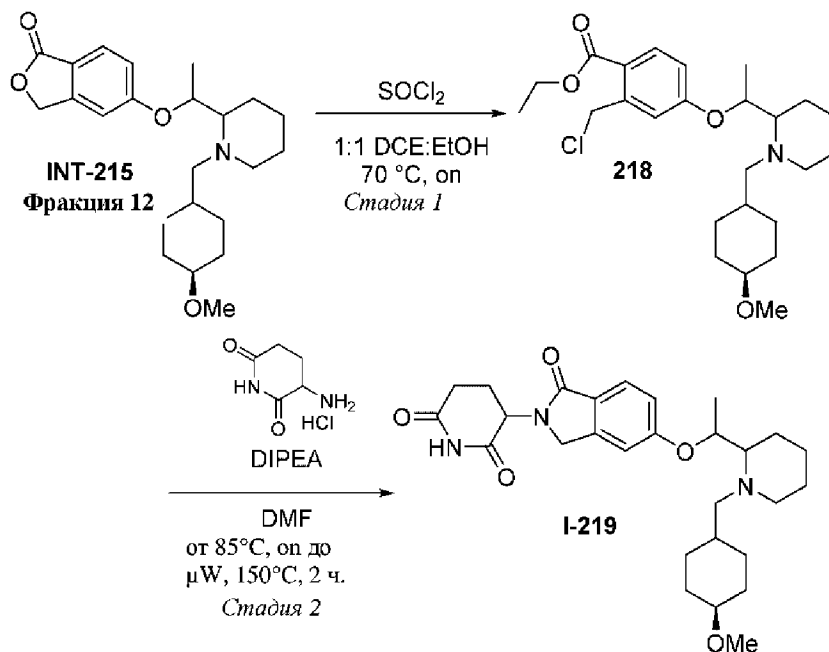
Соединение **216** получали в соответствии с общим способом IV на основе 5-(1-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокс)изобензофуран-1(3H)-она **INT-215, фракция 10** (32,5 г, 0,084 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом 3 раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением отдельного диастереомера этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокс) **216** (38 мг, 0,084 ммоль) в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки, предполагая количественный выход. LCMS $[M+H]^+$: 452,2.

Стадия 2. Диастереомеры 3-(5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокс)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-217)

Соединение **I-217** получали в соответствии с общим способом V на основе этил-2-(хлорметил)-4-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокс)бензоата **216** (38,0 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% смесь этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% триэтиламина в гептане) с получением неочищенного продукта. Материал дополнительно очищали с помощью осуществляемой в основных условиях HPLC с обращенной фазой с регулированием по массе (с помощью 35-60% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Тестовые пробирки перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли диастереомеров 3-(5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокс)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

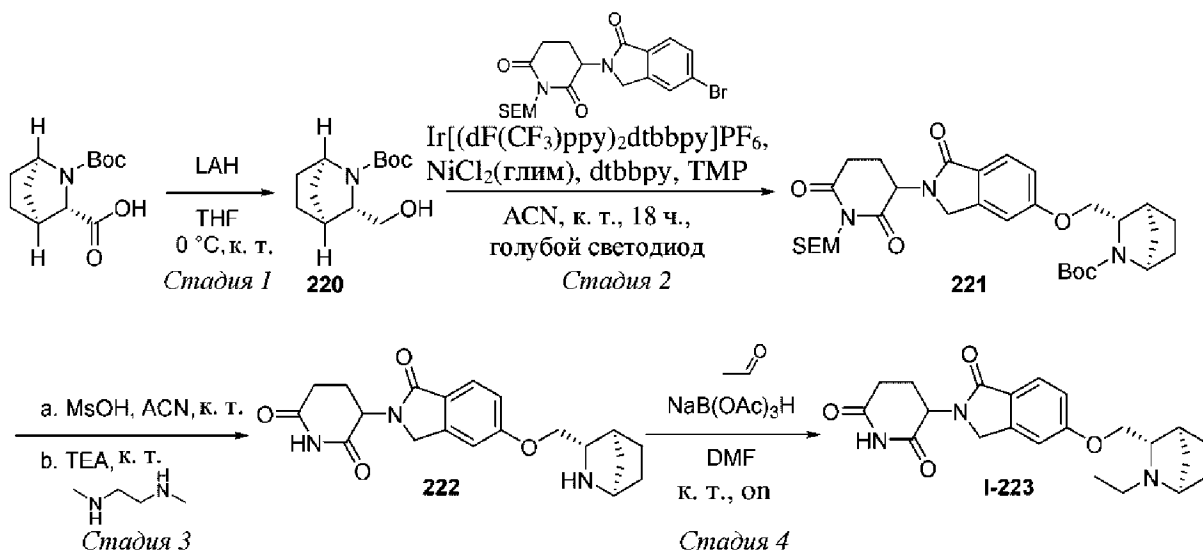
2,6-диона **I-217** (8,07 мг, 0,015 ммоль, выход 17,38%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 498,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,70 (p, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,31 (dd, $J=17,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,19 (dd, $J=17,3, 3,3$ Гц, 1H), 2,99-2,75 (m, 3H), 2,61-2,48 (m, 3H), 2,37-2,24 (m, 4H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 3H), 1,79-1,52 (m, 4H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 6H), 1,01-0,86 (m, 2H), 0,85-0,63 (m, 2H).

Пример 150. Диастереомеры 3-(5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-219)



Соединение **I-219** получали таким же способом, как и **пример 149**, на основе **INT-215**, **фракция 12**. Реакционную смесь со стадии 2 концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% смесь этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% триэтиламина в качестве модификатора в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(1-(1-((4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-219** (15,8 мг, 0,030 ммоль, выход 39,7%) в виде серого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 498,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,70 (p, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,31 (dd, $J=17,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,19 (dd, $J=17,4, 3,4$ Гц, 1H), 2,99-2,78 (m, 3H), 2,71-2,48 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 3H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,78-1,53 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 6H), 1,01-0,87 (m, 2H), 0,83-0,64 (m, 2H).

Пример 151. 3-(5-(((1R,3S,4S)-2-Этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-223)



Стадия 1. трет-Бутил-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (220)

(1*R*,3*S*,4*S*)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновую кислоту (0,113 г, 0,468 ммоль) растворяли в THF (1,56 мл) и охлаждали до 0 °С. 2 М алюмогидрид лития в THF (0,35 мл, 0,702 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором сегнетовой соли и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали 3 раза с помощью DCM и 2 раза с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата **220** (98 мг, 0,431 ммоль, выход 92%) в виде прозрачного масла.

Стадия 2. трет-Бутил-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (221)

Соединение **221** получали в соответствии с общим способом VI на основе 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона (0,12 г, 0,265 ммоль) и трет-бутил-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата **220** (98 мг, 0,431 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата **221** (134 мг, 0,223 ммоль, выход 84%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H-156,3(\text{TMSCH}_2\text{CH}_2, \text{третбутил})]^+$: 444,4.

Стадия 3. 3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-Азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (222)

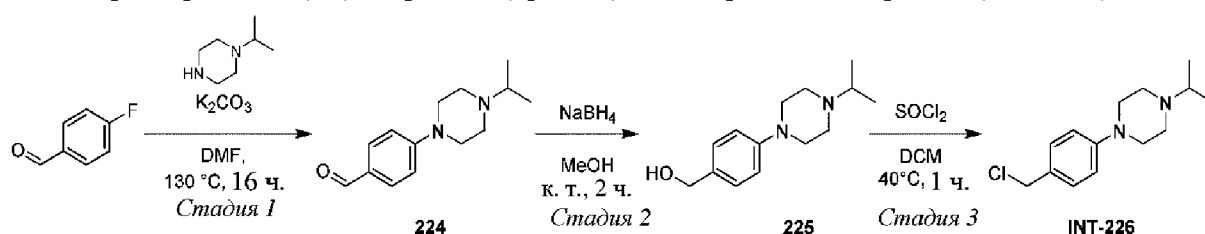
Соединение **222** получали в соответствии с общим способом VII на основе трет-бутил-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-

1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата **221** (134 мг, 0,223 ммоль). Реакционную смесь гасили 50% насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1 четыре раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением 3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **222** (105 мг, 0,284 ммоль, выход 127%) в виде желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 370,4.

Стадия 4. 3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-Этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-223)

Соединение **I-223** получали в соответствии с общим способом III на основе 3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-(гидроксиметил)пиперидин-2,6-диона **222** (105 мг, 0,284 ммоль) и ацетальдегида (0,08 мл, 1,42 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия в воде и экстрагировали 4 раза смесью дихлорметан:изопропанол в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% ТЕА в гептане). Фракции объединяли, концентрировали и выдерживали в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением продукта с незначительным содержанием примесей. Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (с помощью 25-50% ACN в воде с 5 mM NH_4OH в качестве модификатора). Тестовые пробирки перед сбором образцов содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-223** (4,95 мг, 10,60 мкмоль, выход 3,73%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 398,3. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 2,84 (ddd, $J=17,1, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,60 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,26-1,10 (m, 4H), 0,92 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 152. 1-(4-(Хлорметил)фенил)-4-изопропилпиперазин (INT-226)



Стадия 1. 4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)бензальдегид (224)

В раствор 4-фторбензальдегида (1,00 г, 8,06 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1-изопропилпиперазин (1,24 г, 9,67 ммоль), K_2CO_3 (1,67 г, 12,09 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (40 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo* с получением 4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензальдегида **224** в виде желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 9,71 (s, 1H), 7,76-7,60 (m, 2H), 7,02 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 4H), 0,99 (d, *J*=6,4 Гц, 6H).

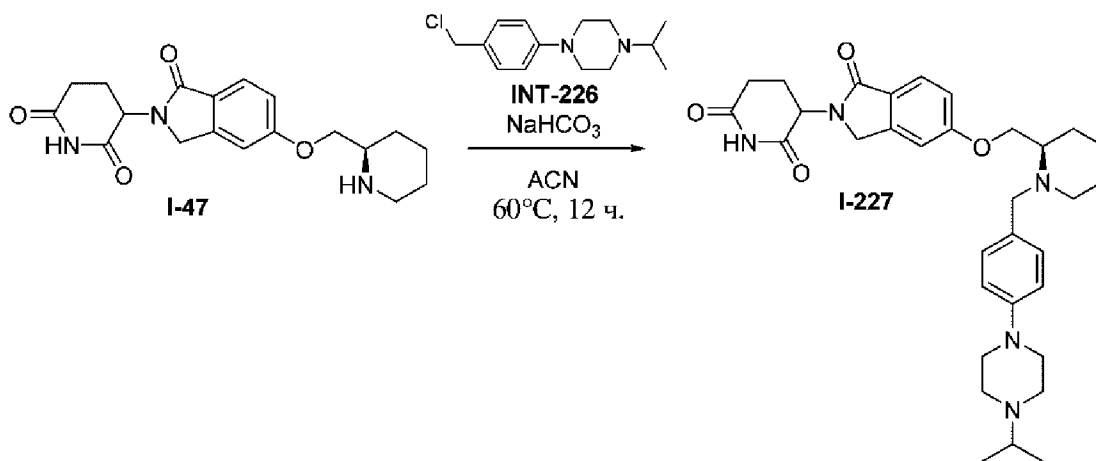
Стадия 2. (4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил)метанол (225)

В раствор 4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензальдегида **224** (500 мг, 2,15 ммоль) в MeOH (5 мл) медленно добавляли NaBH₄ (122,1 мг, 3,23 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь помещали при к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением нерастворимого материала и концентрировали *in-vacuo* с получением (4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)метанола **225** (0,5 г, 2,13 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS [M+H]⁺: 235,2.

Стадия 3. 1-(4-(Хлорметил)фенил)-4-изопропилпиперазин (INT-226)

В раствор (4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)метанола **225** (500 мг, 2,13 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли SOCl₂ (0,76 мл, 10,67 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-(хлорметил)фенил)-4-изопропилпиперазина **INT-226** (0,5 г, 1,98 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Пример 153. 3-(5-(((R)-1-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона(I-227)



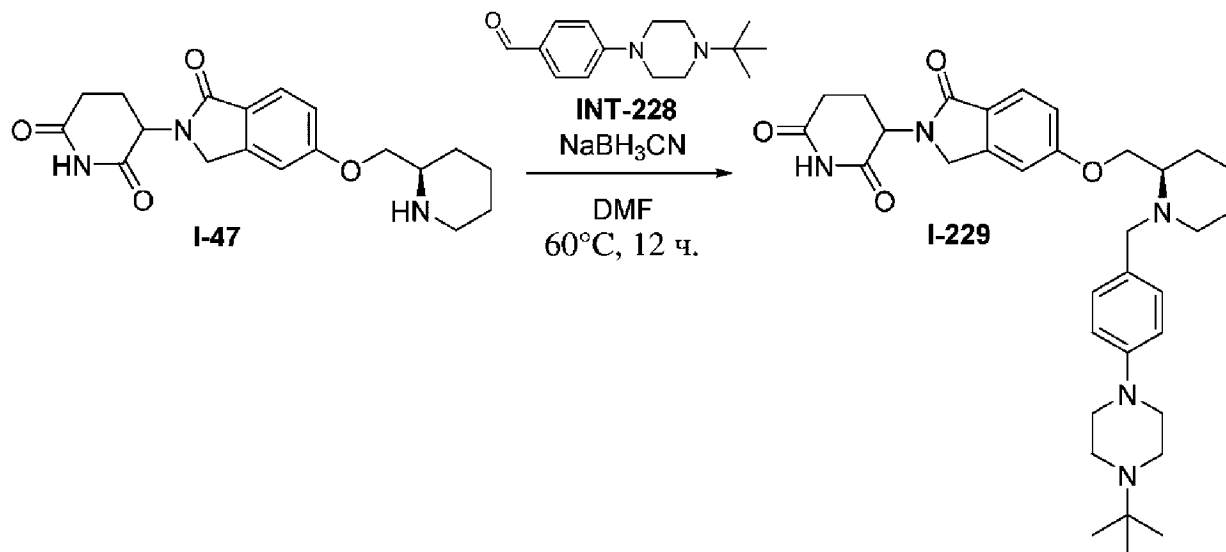
В раствор 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (200 мг, 0,7 ммоль) и 1-(4-(хлорметил)фенил)-4-изопропилпиперазина **INT-226** (283 мг, 1,12 ммоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли NaHCO₃ (199 мг, 2,3 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь

фильтровали с удалением нерастворимого материала. Фильтрат концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкМ; подвижная фаза: А для H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и В для ацетонитрила; градиент: В 35%-65% за 10 мин. линейно; скорость потока: 25 мл/мин.; температура колонки: к. т. длина волны: 220 нм/254 нм) с получением формиатной соли 3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-227** (42,31 мг, 0,08 ммоль, выход 27%, чистота 100%). LCMS [M+H]⁺: 574,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=10,97 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,77-2,69 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,4 Гц, 6H).

Пример 154. 4-(4-(трет-Бутил)пиперазин-1-ил)бензальдегид (INT-228).

В раствор 4-фторбензальдегида (1,00 г, 8,06 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1-(трет-бутил)пиперазин (1,65 г, 12,0 ммоль), K₂CO₃ (1,67 г, 12,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (40 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo* с получением 4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)бензальдегида **INT-228** (1,5 г, 6,09 ммоль, выход 76,1%) в виде желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. ¹HЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ =9,70 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,02 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,36 (br s, 4H), 2,64-2,57 (m, 4H), 1,04 (s, 9H).

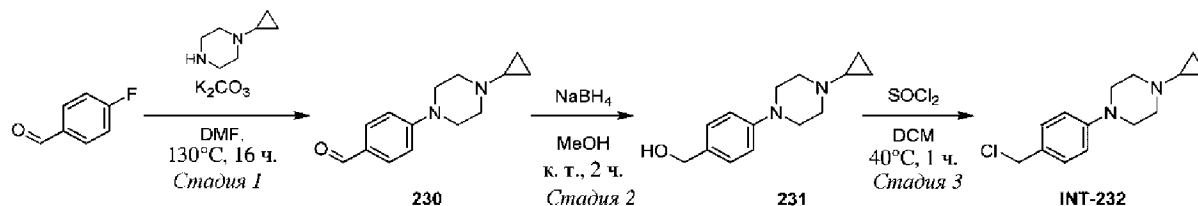
Пример 155. 3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(трет-Бутил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-229)



В раствор 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (200 мг, 0,55 ммоль, соль муравьиной кислоты) и 4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)бензальдегида **INT-228** (275 мг, 1,12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли

NaBH₃CN (70 мг, 1,12 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (прибор: ACS-WH-GX-F; колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,225% FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 6%-36% за 10 мин. линейно; скорость потока: 25 мл/мин.; температура колонки: к. т. длина волны: 220 нм/254 нм) с получением 3-(5-(((R)-1-(4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-229 S0-EE-STCJ** (59,33 мг, 0,10 ммоль, выход 18%) в виде желтого масла. LCMS [M+H]⁺: 588,7. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37-8,24 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,41-4,21 (m, 4H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 6H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,82 -1,72 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,55-1,28 (m, 4H), 1,04 (s, 9H).

Пример 156. 1-(4-(Хлорметил)фенил)-4-циклопропилпиперазин (INT-232)



Стадия 1. 4-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)бензальдегид (230).

В раствор 4-фторбензальдегида (1,00 г, 8,06 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1-циклопропилпиперазин (1,22 г, 9,67 ммоль), K₂CO₃ (1,67 г, 12,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (40 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал растирали с петролейным эфиром (10 мл), фильтровали и осадок на фильтре промывали дополнительным количеством петролейного эфира. Осадок на фильтре собирали с получением 4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензальдегида **230** (1,1 г, 4,73 ммоль, выход 58,7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,69 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,35-3,26 (m, 4H), 2,71-2,62 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 4H).

Стадия 2. (4-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)метанол (231)

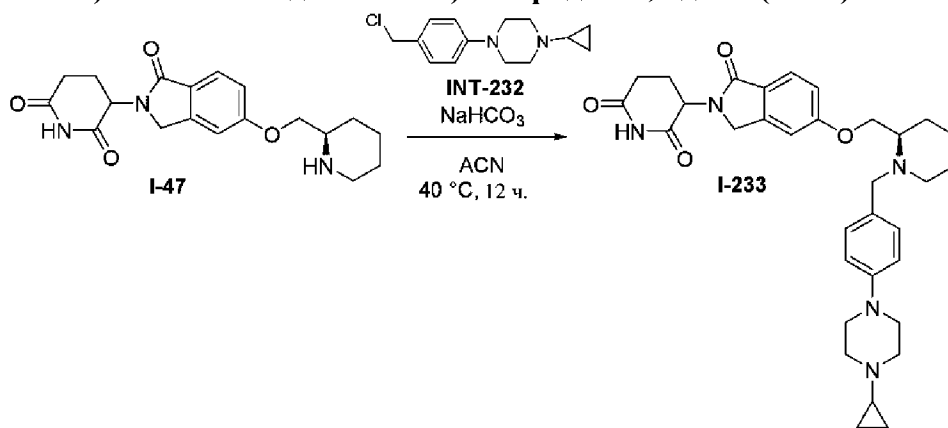
В раствор 4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензальдегида **230** (500 мг, 2,17 ммоль) в MeOH (5 мл) медленно добавляли NaBH₄ (164 мг, 4,34 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь помещали при к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали с удалением нерастворимого материала и концентрировали *in-vacuo* с

получением (4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)метанола **231** (0,5 г, 2,15 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[M+H]^+$: 233,2.

Стадия 3. 1-(4-(Хлорметил)фенил)-4-циклопропилпиперазин (INT-232)

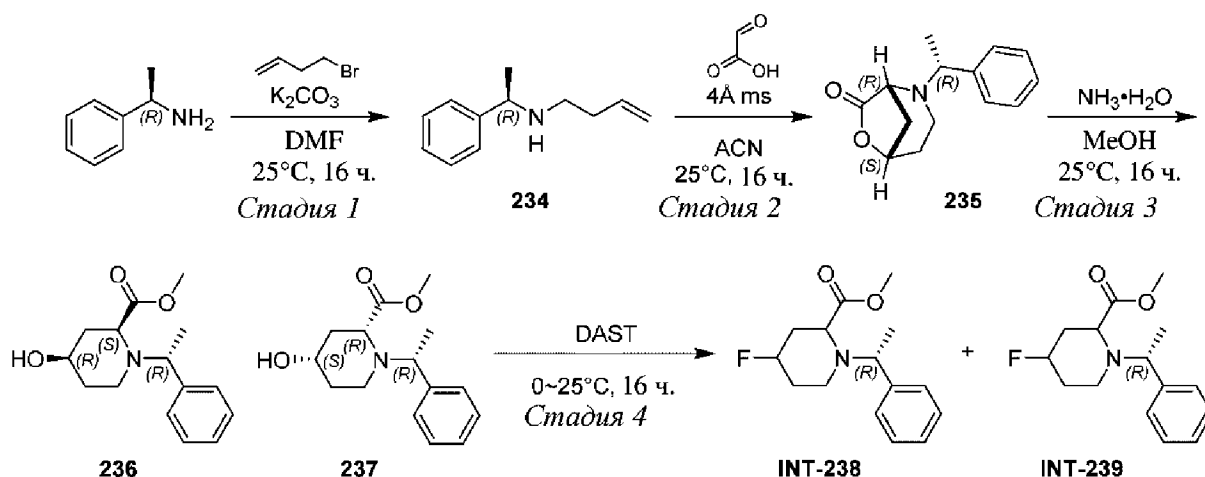
В раствор (4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)метанола **231** (400 мг, 1,72 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли $SOCl_2$ (1,02 мл, 8,61 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-(хлорметил)фенил)-4-циклопропилпиперазина **INT-232** (0,4 г, 1,60 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Пример 157. 3-(5-(((R)-1-(4-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-233)



В раствор 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-47** (200 мг, 0,55 ммоль) и 1-(4-(хлорметил)фенил)-4-циклопропилпиперазина **INT-232** (280 мг, 1,12 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли $NaHCO_3$ (188 мг, 2,24 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 38% - 68%, 10 мин.) и дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонок: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45% - 75%, 10 мин.) с получением 3-(5-(((R)-1-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-233 S0-EE-STEN** (21,3 мг, 0,037 ммоль, выход 6,65%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 572,4. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ =8,28 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,12-2,07 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 0,47-0,41 (m, 2H), 0,34 (m, 2H).

Пример 158. Метил-(2R,4R)-4-фтор-1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилат (INT-238) и метил-(2S,4S)-4-фтор-1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилат (INT-239)



Стадия 1. (R)-N-(1-Фенилэтил)бут-3-ен-1-амин (234)

В раствор (R)-1-фенилэтан-1-амина (15 г, 123,8 ммоль) в DMF (123 мл) добавляли 4-бромбут-1-ен (16,7 г, 45,4 ммоль) и K_2CO_3 (17,1 г, 123,8 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия три раза, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–40% этилацетата в петролейном эфире) с получением (R)-N-(1-фенилэтил)бут-3-ен-1-амина **234** (14,4 г, 80,5 ммоль, выход 65%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 176,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ =7,34–7,26 (m, 4H), 7,23–7,15 (m, 1H), 5,82–5,72 (m, 1H), 5,03–4,91 (m, 2H), 3,70–3,65 (m, 1H), 2,46–2,27 (m, 2H), 2,17–2,09 (m, 2H), 1,92–1,81 (m, 1H), 1,23 (d, J =6,4 Гц, 3H).

Стадия 2. (1R,5S)-2-((R)-1-Фенилэтил)-6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-7-он (235).

В раствор (R)-N-(1-фенилэтил)бут-3-ен-1-амина **234** (18,8 г, 107,3 ммоль) в ACN (188 мл) добавляли 2-оксоуксусную кислоту (25,4 г, 171,6 ммоль) и 4 Å молекулярные сита (10 г). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетата в петролейном эфире) с получением (1R,5S)-2-((R)-1-фенилэтил)-6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-7-она **235** (18,50 г, 72,0 ммоль, выход 67,1%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 232,3.

Стадия 3. Метил-(2R,4S)-4-гидрокси-1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилат (236) и метил-(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилат (237).

В раствор (1R,5S)-2-((R)-1-фенилэтил)-6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-7-она **235** (18,5 г, 80,0 ммоль) в MeOH (185 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (4,62 мл, 120 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in-vacuo* и

очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-(2*R*,4*S*)-4-гидрокси-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата **236** (8,20 г, 30,1 ммоль, выход 37,7%) в виде желтого масла и метил-(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата **237** (9,90 г, 37,6 ммоль, выход 46,2%) в виде желтого масла.

Метил-(2*R*,4*S*)-4-гидрокси-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилат (236)
LCMS [M+H]⁺: 264,3, Rt 1,073 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,44-7,40 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,72 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 3H). Вращение плоскости поляризации света: удельное вращение =+87,207°, C=1 г/100 мл CHCl₃ при 25°C

Метил-(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилат (237):
ссылка для присвоения стереохимии: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 6, No. 8, pp. 963-966, 1996. LCMS [M+H]⁺: 264,3, Rt 1,009 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,36-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,8 Гц, 3H). Вращение плоскости поляризации света: удельное вращение =+13,951°, C=1 г/100 мл CHCl₃ при 25°C

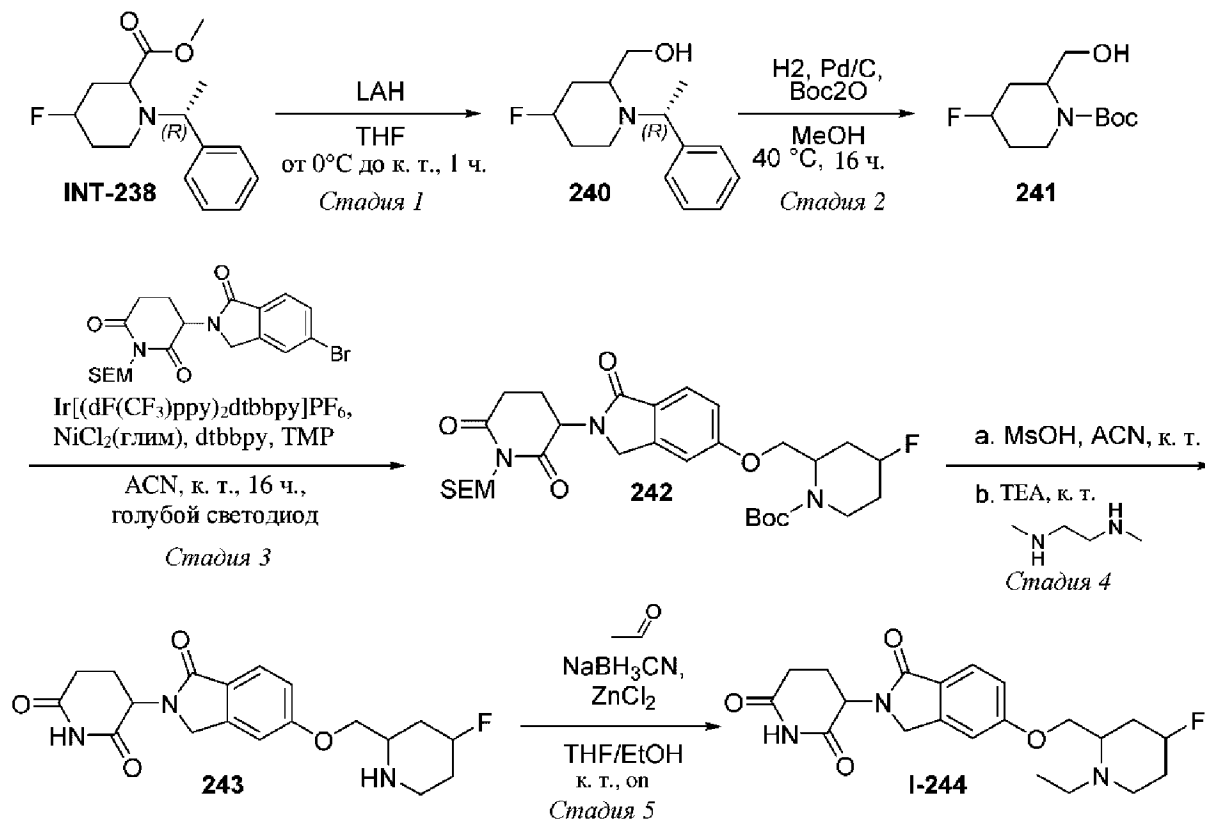
Стадия 4. Отдельный диастереомер метил-4-фтор-1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата (INT-238) и отдельный диастереомер метил-4-фтор-1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата (INT-239)

В раствор метил-(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата **237** (5,0 г, 19,0 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DAST (6,98 мл, 57,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in-vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 мм * 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 45% - 75%, 20 мин.). Фракции, содержащие необходимые продукты, концентрировали с удалением органических растворителей, затем лиофилизировали с получением отдельного диастереомера метил-(2*S*,4*S*)-4-фтор-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата **INT-239** (1,2 г, 4,50 ммоль, выход 23,7%) в виде желтого масла и отдельного диастереомера метил-(2*R*,4*R*)-4-фтор-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата **INT-238** (0,62 г, 2,34 ммоль, выход 12,3%) в виде желтого масла.

Отдельный диастереомер метил-4-фтор-1-((R)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата (INT-239) LCMS [M+H]⁺: 266,3, Rt 1,287 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=7,36-7,27 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 4,83-4,65 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,48-2,21 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,21 (m, 1H).

Отдельный диастереомер метил-4-фтор-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата (INT-238) LCMS $[M+H]^+$: 266,3, Rt 1,191 мин. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =7,39-7,28 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 1H), 1,24 (d, J =6,8 Гц, 3H).

Пример 159. 3-(5-(((2*R*,4*R*)-1-Этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-244)



Стадия 1. (4-Фтор-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-ил)метанол (240)

В раствор метил-4-фтор-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-карбоксилата **INT-238** (620 мг, 2,34 ммоль) в THF (12 мл) добавляли LAH (133 мг, 3,51 ммоль) по частям при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали дважды с помощью этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in-vacuo* с получением (4-фтор-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-ил)метанола **240** в виде бесцветного масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 238,2.

Стадия 2. трет-Бутил-4-фтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (241)

В раствор (4-фтор-1-((*R*)-1-фенилэтил)пиперидин-2-ил)метанола **240** (620 мг, 2,61 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли Boc_2O (627 мг, 2,87 ммоль) и 10% Pd/C (150 мг, 0,141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). Суспензию фильтровали через слой целита и трижды промывали

этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали *in-vacuo* с получением трет-бутил-4-фтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **241** (550 мг, 2,35 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо другой очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,98-4,66 (m, 1H), 4,48-4,31 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,19-1,97 (m, 2H), 1,84-1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 3. **трет-Бутил-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (242)**

Смесь трет-бутил-4-фтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **241** (550 мг, 2,36 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона (356 мг, 0,79 ммоль), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})(\text{PF}_6)$ (9 мг, 0,008 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (15 мг, 0,039 ммоль), хинуклидина (9 мг, 0,079 ммоль), ТМР (217 мг, 1,58 ммоль) в MeCN (10 мл) дегазировали три раза в атмосфере N_2 . Затем реакционный флакон запечатывали парапленкой, помещали на расстоянии 2 см от одного синего светодиода и облучали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре трижды промывали ACN. Объединенные фильтраты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0~100% этилацетата в петролейном эфире). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **242** (320 мг, 0,528 ммоль, выход 67,2%) в виде ярко-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 5,11-4,88 (m, 3H), 4,73-4,59 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,29-4,13 (m, 3H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,86-2,71 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,89-0,77 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Стадия 4. **3-(5-((4-Фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (243)**

В раствор трет-бутил-2-(((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **242** (320 мг, 0,53 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли MsOH (0,34 мл, 5,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Триэтиламин (0,94 мл, 6,87 ммоль) и DMEDA (0,23 мл, 2,11 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт растворяли с помощью H_2O (2 мл) и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: 26,8*125 мм, 40 г XB-C18, 20-40 мкм, 120 Å; подвижная фаза: А для H_2O (0,1% FA об./об.) и В для ацетонитрила; градиент: В 0%-40% за 15 мин.; скорость потока: 25~40 мл/мин.; температура колонки: к. т. длина волны: 220 нм/254 нм). Элюент концентрировали

с удалением ACN и лиофилизировали с получением 3-(5-((4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **243** (120 мг, 0,32 ммоль, выход 60,5%) в виде желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 376,2.

Стадия 5. 3-(5-((1-Этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-244)

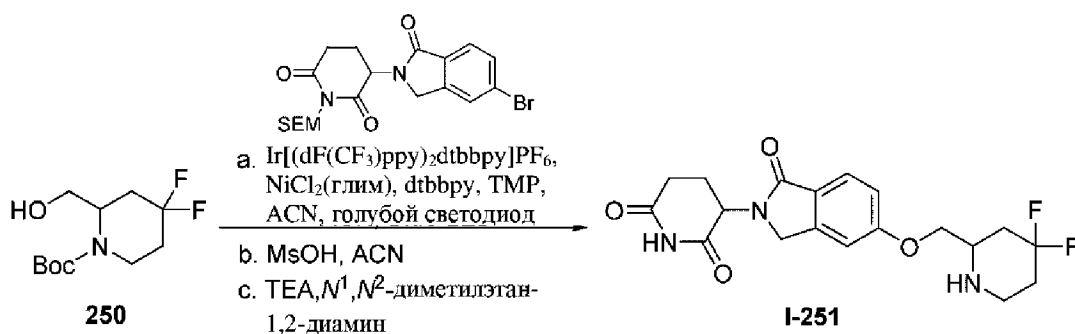
В раствор 3-(5-((4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **243** (120 мг, 0,32 ммоль) и ацетальдегида (176 мг, 1,6 ммоль) в THF (0,6 мл) и EtOH (0,6 мл) добавляли 2 М $ZnCl_2$ в THF (218 мг, 0,8 мл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа, затем добавляли $NaBH_3CN$ (58 мг, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали, очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15% - 45%, 9 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали с удалением органических растворителей и остаточный водный раствор лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-((1-этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-244** (42,1 мг, 0,104 ммоль, выход 32,6%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 404,4. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ =10,96 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7,24-7,02 (m, 2H), 5,11-5,03 (m, 1H), 5,03-4,84 (m, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 4,17-4,04 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,88-1,66 (m, 3H), 0,98 (t, J =7,2 Гц, 3H),

Пример 160. 3-(5-(((2S,4S)-1-Этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-249)

Пример 160 получали аналогично примеру 159 за исключением того, что отдельный диастереомер **INT-239** применяли вместо **INT-238**.

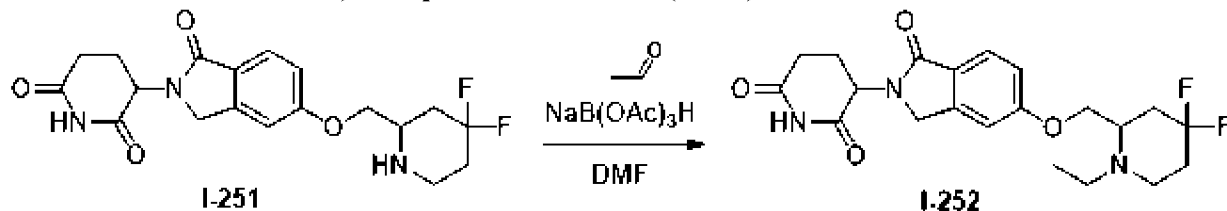
3-(5-((1-Этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-249**, полученный на стадии 5, очищали посредством HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15% - 45%, 9 мин.). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали с удалением органических растворителей и остаточный водный раствор лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-((1-этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-249** (80,9 мг, 0,20 ммоль, выход 62,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 404,3. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,95 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7,22-7,02 (m, 2H), 5,11-5,03 (m, 1H), 5,02-4,85 (m, 1H), 4,41-4,24 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 3H), 0,98 (t, J =7,2 Гц, 3H).

Пример 161. 3-(5-((4,4-Дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-251)



Окислительно-восстановительный катализ под действием света между 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-дионом (907 мг, 2,00 ммоль) и трет-бутил-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилатом **250** (получен как описано в WO2013/127913 A1) (553 мг, 2,19 ммоль) с применением общего способа VI, с последующим общим удалением защитной группы (общий способ VII) и очисткой посредством хроматографии на силикагеле (15-100% EtOH в DCM, с 1% TEA в качестве модификатора) обеспечивал получение 3-(5-((4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-251** (556 мг, 1,41 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394,4. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,04 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,01 (dd, $J=9,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,91 (dd, $J=9,1, 7,0$ Гц, 1H), 3,20 (td, $J=7,7, 7,2, 3,6$ Гц, 1H), 3,10 (ddt, $J=12,7, 5,4, 2,7$ Гц, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H), 2,26 (qd, $J=12,8, 5,6$ Гц, 1H), 2,18-1,93 (m, 3H), 1,93-1,61 (m, 2H).

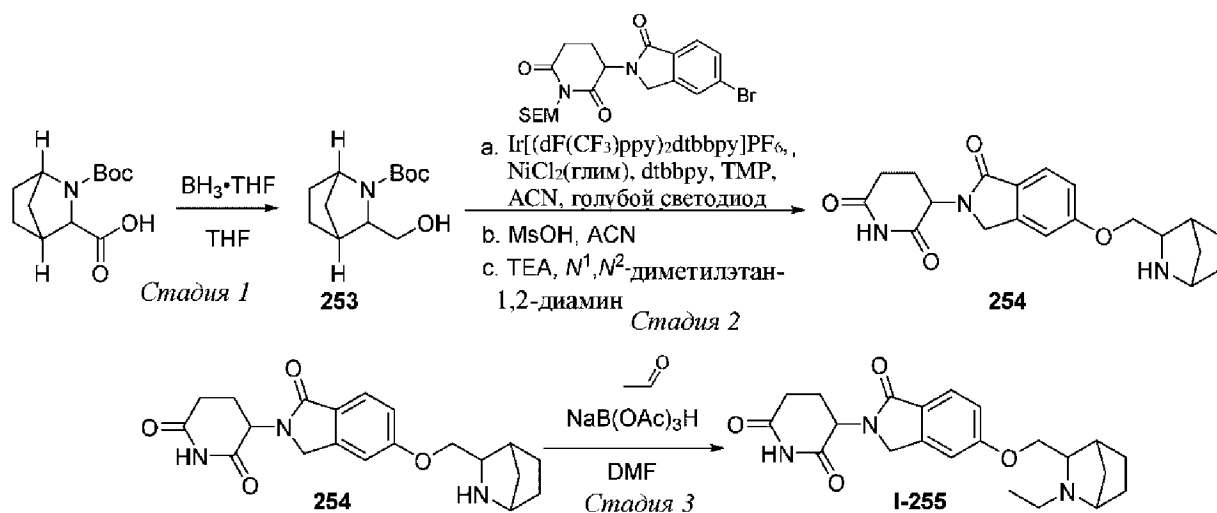
Пример 162. Диастереомеры 3-(5-((1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-252)



3-(5-((4,4-Дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-251** (200 мг, 0,51 ммоль) и ацетальдегид (0,09 мл, 1,53 ммоль) подвергали восстановительному аминированию с применением общего способа III. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (силикагель, насыщенный Et_3N , 15-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 в гептане) с получением смеси изомеров 3-(5-((1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-252** (130 мг, 0,31 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422,4. Смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка Chiralpak IC 21×250 мм, использующийся с CO_2 соразтворитель - 50% смесь ACN:EtOH в соотношении 3:1; при 70 г/мин. при 100 бар] с получением двух пиков. **Пик 1** дополнительно очищали посредством хиральной SFC [колонка Chiralpak AD-H 21×250 мм, использующийся с CO_2 соразтворитель - 45% 1:1 ACN:EtOH; при 70 г/мин. при 100 бар] с

получением двух изомеров. **Изомер 1** 3-(5-((1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (6,4 мг, 0,02 ммоль) в виде белого твердого вещества; хиральная SFC, Rt 1,8 мин. [колонок Chiralpak AD-H 4,6×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 40% 1:1 ACN:EtOH; при 4 мл/мин. при 125 бар]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J=6,6 Гц, 2H), 5,17-5,07 (m, 1H), 4,39 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,24-2,95 (m, 1H), 2,94-2,72 (m, 4H), 2,75-2,56 (m, 1H), 2,35 (qd, J=12,9, 5,6 Гц, 1H), 2,20 (dtd, J=13,0, 5,0, 2,8 Гц, 2H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,74-1,42 (m, 2H), 1,43-1,01 (m, 3H). **Изомер 2** 3-(5-((1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (6,0 мг, 0,01 ммоль) в виде белого твердого вещества; Хиральная SFC, Rt 2,3 мин. [колонок Chiralpak AD-H 4,6×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 40% 1:1 ACN:EtOH; при 4 мл/мин. при 125 бар]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,16-5,03 (m, 1H), 4,40 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,28-3,99 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 1H) 2,35 (qd, J=12,9, 5,5 Гц, 2H), 2,20 (dtd, J=13,0, 5,1, 2,7 Гц, 2H), 1,99 (d, J=29,1 Гц, 1H), 1,64-1,38 (m, 2H), 1,31-0,98 (m, 3H). **Пик 2** дополнительно очищали посредством хиральной SFC [колонок Chiralpak AD-H 21×250 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 35% изопропанола; при 70 г/мин. при 100 бар] с получением двух изомеров. **Изомер 3** 3-(5-((1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (7,0 мг, 0,02 ммоль) в виде белого твердого вещества; хиральная SFC, Rt 2,1 мин. [колонок Chiralpak AD-H 4,6×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 35% изопропанола; при 4 мл/мин. при 125 бар]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,21-6,81 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,39 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,94-2,74 (m, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,35 (qd, J=12,9, 5,6 Гц, 1H), 2,20 (dtd, J=13,2, 5,2, 2,9 Гц, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,09 (s, 3H). **Изомер 4** 3-(5-((1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (6,0 мг, 0,01 ммоль) в виде белого твердого вещества; хиральный SFC Rt 3,1 мин. [колонок Chiralpak AD-H 4,6×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 35% изопропанола; при 4 мл/мин. при 125 бар]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16-6,89 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,21-4,00 (m, 2H), 3,11-2,93 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 3H), 2,75-2,50 (m, 2H), 2,35 (qd, J=12,8, 5,5 Гц, 1H), 2,20 (dtd, J=13,0, 5,1, 2,8 Гц, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,73-1,42 (m, 2H), 1,08 (s, 3H).

Пример 163. Диастереомеры 3-(5-((индо-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-255)



Стадия 1. трет-Бутил-(эндо)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (253)

Рацемат *эндо*-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (0,30 г, 1,24 ммоль) растворяли в THF (6 мл) и охлаждали до 0°C. 1 М комплекс борана и THF в THF (2,6 мл, 2,60 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью метанола (1,0 мл, 24,7 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, затем повторно растворяли в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением рацемической смеси трет-бутил-(эндо)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата **253** (256 мг, 1,13 ммоль, выход 91%) в виде прозрачного масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. 3-(5-((Эндо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (254)

Окислительно-восстановительный катализ под действием света между рацематом трет-бутил-эндо-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата **253** (1,65 г, 7,28 ммоль) и 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 6,62 ммоль) с применением общего способа VI с последующим общим удалением защитной группы (общий способ VII) и очисткой посредством хроматографии на силикагеле (15-100% EtOH в DCM, 1% TEA в качестве модификатора) обеспечивали получение 3-(5-((эндо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **254** (1,07 г, 2,90 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 370,4.

Стадия 3. Диастереомеры 3-(5-((эндо-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-255)

3-(5-((Эндо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **254** (200 мг, 0,54 ммоль) и ацетальдегид (0,09 мл, 1,62 ммоль) подвергали восстановительному аминированию с применением общего способа III.

Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (силикагель, насыщенный ТЕА, 15-80% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 в гептане) с получением смеси изомеров 3-(5-((эндо-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-255** (103 мг, 0,26 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 398,3. Смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка Chiralpak IC 21×250 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 50% смесь ACN:EtOH в соотношении 3:1 с 0,25% ТЕА; при 80 г/мин. при 100 бар] с получением двух пиков. **Пик 1** дополнительно очищали посредством хиральной HPLC [колонка Chiralpak ID 30×250 мм, смесь TBME:EtOH в соотношении 3:1 с 0,05% ТЕА, при 20 мл/мин.] с получением двух изомеров. **Изомер 3** 3-(5-((эндо-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (5,5 мг, 0,01 ммоль) в виде белого твердого вещества; хиральная SFC, Rt 3,9 мин. [колонка Chiralpak IA-3 3×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 30% MeOH с 0,1% NH₄OH; при 2,5 мл/мин. при 1800 фунтах/кв. дюйм]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,40 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,33 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,94-2,72 (m, 3H), 2,36 (qd, J=12,9, 5,6 Гц, 1H), 2,19 (dtd, J=13,1, 5,3, 2,9 Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,84-1,40 (m, 9H). **Изомер 4** 3-(5-((эндо-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (5,6 мг, 0,01 ммоль) в виде белого твердого вещества; Хиральная SFC, Rt 4,5 мин. [колонка Chiralpak IA-3 3×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 30% MeOH с 0,1% NH₄OH; при 2,5 мл/мин. при 1800 фунтах/кв. дюйм]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 5,21-5,02 (m, 1H), 4,38 (d, J=16,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,21-3,79 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,04-2,74 (m, 3H), 2,74-2,45 (m, 2H), 2,35 (qd, J=12,9, 5,8 Гц, 1H), 2,19 (dtd, J=13,1, 5,1, 2,8 Гц, 1H), 1,85-0,92 (m, 11H). **Пик 2** дополнительно разделяли посредством хиральной SFC [колонка Chiralpak AD-H 21×250 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 35% изопропанола с 0,25% ТЕА; при 70 г/мин. при 100 бар] с получением двух изомеров. **Изомер 1** 3-(5-((эндо-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (13 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества; хиральная SFC, Rt 3,4 мин. [колонка Chiralpak IA-3 3×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 30% MeOH с 0,1% NH₄OH; при 2,5 мл/мин. при 1800 фунтах/кв. дюйм]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-6,90 (m, 2H), 5,19-5,02 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,40 (d, J=16,3 Гц, 1H), 4,33 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,97-2,72 (m, 3H), 2,36 (qd, J=12,9, 5,5 Гц, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,87-1,36 (m, 9H). **Изомер 2** 3-(5-((эндо-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (3,0 мг, 0,01 ммоль) в виде белого твердого вещества; Хиральная SFC, Rt 3,8 мин. [колонка Chiralpak IA-3 3×100 мм, использующийся с CO₂ соразтворитель - 30% MeOH с 0,1% NH₄OH; при 2,5 мл/мин. при 1800 фунтах/кв. дюйм]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J=9,2 Гц, 2H), 5,18-5,02 (m, 1H), 4,39 (d,

$J=16,0$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,97-2,72 (m, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,35 (qd, $J=12,9$, 5,6 Гц, 1H), 2,28-2,11 (m, 1H), 1,90-0,97 (m, 11H).

Биологические данные

Сокращения

AMO олигонуклеотид, специфический в отношении miRNA

BSA бычий сывороточный альбумин

Cas9 CRISPR-ассоциированный белок 9

CRISPR короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами
crRNA РНК CRISPR

DMEM среда Игла в модификации Дульбекко

DMSO диметилсульфоксид

DTT дитиотреитол

EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота

eGFP усиленный зеленый флуоресцентный белок

FACS активируемая флуоресценцией сортировка клеток

FBS фетальная бычья сыворотка

FITC флюоресцеин

Flt3L лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3, Flt3L

HbF фетальный гемоглобин

HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)

IMDM среда Дульбекко в модификации Искова

KCl хлорид калия

mPB мобилизованная периферическая кровь

PBS фосфатно-солевой буферный раствор

rhEPO рекомбинантный человеческий эритропоэтин

rhIL-3 рекомбинантный человеческий интерлейкин-3

rhIL-6 рекомбинантный человеческий интерлейкин-6

rhSCF рекомбинантный человеческий фактор стволовых клеток

rhTPO рекомбинантный человеческий тромбопоэтин

RNP рибонуклеопротеин

shRNA короткая шпилечная РНК

tracrRNA транскрибирующая crRNA

WIZ белок, содержащий расположенные на больших интервалах цинковые пальцы

Материалы и способы

Пример 55. Количественное определение уровней белка WIZ в анализе с использованием слитого белка, содержащего метку HiBit

Система Hibit от Promega использовалась для разработки высокопроизводительных и количественных анализов для измерения изменений уровней белка WIZ в ответ на соединения. Метка HiBit была получена из расщепленной нанолюциферазы и характеризуется следующей белковой последовательностью: VSGWRLFKKIS (SEQ ID No:

1). Комплементарный фрагмент нанолюциферазы (известный как LgBit от Promega) добавляли к метке HiBit с образованием активного фермента нанолюциферазы, активность которого можно точно измерить. Благодаря этому можно количественно определить уровни содержания слитого белка с меткой HiBit в клеточных лизатах.

Конструировали лентивирусные векторы на основе остова pLenti6.2/V5-DEST от Invitrogen™, в которых метка HiBit размещалась выше WIZ, а слитый белок экспрессировался под контролем промотора HSVTK.

Для обеспечения умеренной и устойчивой экспрессии слитого белка HiBit-WIZ во всех клетках в популяции клеток, были сконструированы стабильные линии клеток на основе клеток, содержащих одну копию конструкции. Лентивирус с упакованными в нем конструкциями получали с помощью набора ViraPower™ от Invitrogen™. Клетки 293T из ATCC (номер по каталогу: CRL-3216), инфицировали вирусом при низкой множественности инфицирования и отбирали с помощью 5 мкг/мл бластицидина в культуральной среде в течение 2 недель.

Уровни содержания слитых белков HiBit-WIZ с меткой в линиях клеток, обработанных соединениями, измеряли следующим образом.

В день 1 клетки разбавляли до $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в нормальной среде для роста. В каждую лунку непрозрачного белого 384-луночного планшета высевали по 20 мкл суспензии клеток. Планшеты инкубировали в течение ночи в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37°C и 5% CO₂.

В день 2 получали серийные разведения соединений в 384-луночных планшетах. В планшетах с соединениями DMSO распределяли в колонки 1, 2, 23, 24 и серии 10-точечных разбавлений соединения - в колонки 3-12 и колонки 13-22. 10 мМ исходный раствор соединения помещали в колонку 3 или 13 и проводили серийные разведения 1:5 до тех пор, пока не получали 10-точечную серию разбавлений для каждого соединения. 50 нл разбавленных соединений переносили в высевные клетки с помощью системы звукового переноса Echo® (Labcyte). Наивысшая концентрация соединения составляла 25 мкМ. Планшеты инкубировали в течение ночи (приблизительно 18 часов) в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37°C и 5% CO₂.

В день 3 планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали их уравнивание при комнатной температуре в течение 60 минут. Субстрат HiBit (литическая система обнаружения Nano-Glo® HiBit, номер по каталогу Promega: N3050) был добавлен в соответствии с протоколами производителей. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут и считывали люминесценцию с помощью ридера EnVision® (PerkinElmer®). Данные анализировали и визуализировали с помощью программного пакета Spotfire®.

Активность соединений в отношении разрушения WIZ (таблица 1)

В таблице 1 показана активность соединений по настоящему изобретению в отношении разрушения WIZ в анализе WIZ с использованием HiBit в клетках 293T. Amax WIZ отражает нормализованное по DMSO, аппроксимированное по кривой процентное

содержание WIZ-HiBit, остающееся при 25 мкМ. Его рассчитывали путем нормализации контролей DMSO до 100%, аппроксимации параметрической кривой для данных доза-ответ (10-точечная кривая с 5-кратным разведением) с последующим расчетом ответа при 25 мкМ с использованием уравнения аппроксимации (nd=не определено).

Таблица 1

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-5	0,029	2,1	97,9
I-17	>25	73,6	26,4
I-19	>25	65,3	34,7
I-25	>25	53,4	46,6
I-27	>25	84,4	15,6
I-44	>25	89,7	10,3
I-45	>25	78,7	21,3
I-50	0,277	9,9	90,1
I-50a	>25	47,8	52,2
I-50aa	0,412	4,9	95,1
I-50ab	>25	49,2	50,8
I-50ac	0,578	7,7	92,3
I-50ae	>25	46,9	53,1
I-50af	21,067	42,8	57,2
I-50ag	15,218	37,2	62,8
I-50ah	>25	55,6	44,4
I-50ai	0,591	22,2	77,8
I-50aj	0,016	1,0	99,0
I-50ak	0,347	18,7	81,3
I-50al	>25	45,9	54,1
I-50am	>25	60,0	40,0
I-50an	1,713	17,8	82,2

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-50ao	0,089	3,2	96,8
I-50ap	>25	69,9	30,1
I-50aq	>25	84,6	15,4
I-50ar	1,144	21,8	78,2
I-50as	0,327	15,7	84,3
I-50at	>25	90,2	9,8
I-50au	>25	75,8	24,2
I-50av	0,784	25,5	74,5
I-50aw	>25	75,5	24,5
I-50ax	0,149	7,5	92,5
I-50ay	>25	74,3	25,7
I-50b	1,483	17,0	83,0
I-50bb	18,323	43,2	56,8
I-50bc	0,058	6,6	93,4
I-50bd	>25	58,9	41,1
I-50be	>25	58,1	41,9
I-50bf	>25	49,1	50,9
I-50bg	0,031	2,0	98,0
I-50bh	0,005	0,1	99,9
I-50bi	0,848	28,0	72,0
I-50bj	>25	74,2	25,8
I-50bl	>25	82,4	17,6

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-50bm	>25	64,0	36,0
I-50bn	0,897	23,8	76,2
I-50bo	20,761	42,6	57,4
I-50bp	6,999	34,1	65,9
I-50bq	1,195	27,9	72,1
I-50br	0,044	5,9	94,1
I-50bs	0,018	5,5	94,5
I-50bt	4,268	33,9	66,1
I-50bv	0,001	0,1	99,9
I-50bw	0,150	4,0	96,0
I-50bx	21,031	43,6	56,4
I-50by	>25	74,3	25,7
I-50bz	0,172	14,8	85,2
I-50c	>25	61,9	38,1
I-50ca	0,239	23,7	76,3
I-50cb	5,800	25,5	74,5
I-50cc	5,972	28,3	71,7
I-50cd	3,743	30,3	69,7
I-50ce	>25	56,1	43,9
I-50cf	>25	61,9	38,1
I-50cg	0,043	7,3	92,7
I-50ch	9,241	40,9	59,1
I-50ci	0,306	16,8	83,2
I-50cj	0,757	28,2	71,8
I-50ck	0,766	16,8	83,2

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-50cl	0,644	22,3	77,7
I-50cm	1,768	32,8	67,2
I-50cn	>25	75,7	24,3
I-50co	0,081	7,7	92,3
I-50cp	3,532	34,8	65,2
I-50cq	>25	92,7	7,3
I-50cr	>25	47,1	52,9
I-50cs	4,412	28,9	71,1
I-50ct	0,133	19,8	80,2
I-50cv	>25	57,4	42,6
I-50cw	>25	61,0	39,0
I-50cx	0,143	7,4	92,6
I-50cy	0,922	11,0	89,0
I-50cz	>25	50,2	49,8
I-50d	0,784	21,7	78,3
I-50da	5,126	34,9	65,1
I-50dc	>25	60,2	39,8
I-50dd	>25	60,4	39,6
I-50de	18,436	41,5	58,5
I-50df	11,129	44,1	55,9
I-50dg	>25	83,9	16,1
I-50dh	6,534	33,1	66,9
I-50di	1,176	21,0	79,0
I-50dj	2,450	0,3	99,7
I-50dk	0,147	13,0	87,0

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-50dl	>25	56,0	44,0
I-50dm	0,007	0,0	100,0
I-50dn	>25	78,8	21,2
I-50do	0,002	0,1	99,9
I-50dp	6,841	34,5	65,5
I-50dq	0,770	28,8	71,2
I-50dr	0,097	14,5	85,5
I-50ds	3,041	29,2	70,8
I-50dt	2,735	33,0	67,0
I-50du	4,264	21,6	78,4
I-50dv	2,987	35,0	65,0
I-50dw	0,008	1,0	99,0
I-50dx	0,002	2,0	98,0
I-50dy	0,019	3,4	96,6
I-50dz	3,271	37,2	62,8
I-50e	>25	58,9	41,1
I-50ea	0,651	19,0	81,0
I-50eb	0,002	1,5	98,5
I-50ec	0,017	0,0	100,0
I-50ed	0,100	7,7	92,3
I-50ee	0,287	7,6	92,4
I-50ef	1,457	14,8	85,2
I-50eg	0,004	0,4	99,6
I-50eh	0,013	2,8	97,2
I-50ei	>25	68,6	31,4

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-50ej	>25	82,8	17,2
I-50ek	0,004	0,9	99,1
I-50el	>25	69,7	30,3
I-50em	19,395	48,1	51,9
I-50en	0,004	0,2	99,8
I-50eo	0,074	6,0	94,0
I-50ep	>25	87,6	12,4
I-50eq	0,272	11,6	88,4
I-50er	0,920	10,2	89,8
I-50es	0,003	0,5	99,5
I-50et	>25	50,9	49,1
I-50eu	0,003	0,7	99,3
I-50ev	0,051	2,0	98,0
I-50ew	0,026	0,7	99,3
I-50f	0,816	17,4	82,6
I-50g	0,097	11,1	88,9
I-50h	13,621	40,6	59,4
I-50i	>25	71,2	28,8
I-50j	3,490	34,6	65,4
I-50k	>25	65,3	34,7
I-50l	1,882	28,9	71,1
I-50m	>25	53,4	46,6
I-50n	0,022	1,7	98,3
I-50o	12,511	41,6	58,4
I-50p	0,047	6,8	93,2

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-50q	>25	95,5	4,5
I-50r	>25	65,6	34,4
I-50s	3,797	15,7	84,3
I-50t	0,269	14,8	85,2
I-50u	2,635	29,9	70,1
I-50v	0,345	17,4	82,6
I-50w	>25	74,1	25,9
I-50x	>25	78,0	22,0
I-50y	0,179	14,8	85,2
I-50z	3,204	20,8	79,2
I-52	2,125	30,4	69,6
I-53	1,085	20,4	79,6
I-58	>25	73,9	26,1
I-60	2,036	32,7	67,3
I-64	>25	78,5	21,5
I-72a	>25	88,8	11,2
I-72ad	17,426	47,2	52,8
I-72ae	>25	85,3	14,7
I-72af	>25	92,3	7,7
I-72ag	>25	94,6	5,4
I-72ah	>25	77,1	22,9
I-72ai	>25	58,4	41,6
I-72ak	0,686	21,1	78,9
I-72an	13,803	46,2	53,8
I-72ao	>25	91,7	8,3

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-72ar	2,567	28,2	71,8
I-72au	>25	60,1	39,9
I-72av	>25	75,7	24,3
I-72aw	8,518	39,6	60,4
I-72ay	>25	82,4	17,6
I-72bc	>25	97,0	3,0
I-72be	>25	88,2	11,8
I-72bi	>25	96,1	3,9
I-72bm	>25	87,0	13,0
I-72by	19,758	48,0	52,0
I-72bz	>25	53,3	46,7
I-72c	>25	79,4	20,6
I-72ca	>25	89,8	10,2
I-72cf	>25	65,0	35,0
I-72cg	>25	97,8	2,2
I-72cp	>25	87,9	12,1
I-72cq	>25	68,9	31,1
I-72cy	>25	84,8	15,2
I-72d	1,896	28,4	71,6
I-72dd	>25	80,5	19,5
I-72dg	>25	78,9	21,1
I-72dm	>25	88,5	11,5
I-72do	>25	76,7	23,3
I-72dp	>25	69,5	30,5
I-72dt	>25	52,8	47,2

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-72du	>25	76,4	23,6
I-72dv	>25	86,7	13,3
I-72e	>25	82,9	17,1
I-72ed	>25	95,4	4,6
I-72eg	2,250	27,9	72,1
I-72ek	>25	79,0	21,0
I-72eo	>25	95,2	4,8
I-72ep	1,346	22,2	77,8
I-72ew	14,609	45,1	54,9
I-72ez	>25	100,0	0,0
I-72f	>25	99,1	0,9
I-72fa	>25	94,9	5,1
I-72fe	>25	81,5	18,5
I-72fi	2,047	29,8	70,2
I-72fj	3,913	36,3	63,7
I-72fn	>25	97,4	2,6
I-72fp	>25	90,5	9,5
I-72fq	>25	99,7	0,3
I-72fv	>25	98,9	1,1
I-72fz	>25	90,9	9,1
I-72gb	>25	76,1	23,9
I-72gc	10,088	41,7	58,3
I-72gd	0,919	19,9	80,1
I-72gg	>25	76,0	24,0
I-72gh	>25	89,1	10,9

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушения WIZ (100- A _{max})
I-72gi	>25	85,1	14,9
I-72gj	>25	97,7	2,3
I-72gk	>25	93,5	6,5
I-72gm	>25	93,2	6,8
I-72gn	>25	73,6	26,4
I-72gp	>25	85,6	14,4
I-72gs	7,391	42,1	57,9
I-72gu	>25	99,8	0,2
I-72gw	>25	80,9	19,1
I-72gy	>25	55,9	44,1
I-72gz	>25	86,3	13,7
I-72hf	>25	93,2	6,8
I-72hi	>25	86,2	13,8
I-72hj	>25	99,3	0,7
I-72hk	>25	90,8	9,2
I-72hq	>25	86,7	13,3
I-72hx	>25	94,9	5,1
I-72id	>25	89,0	11,0
I-72ij	2,765	31,3	68,7
I-72ir	>25	64,3	35,7
I-72is	>25	99,1	0,9
I-72it	>25	94,1	5,9
I-72iu	2,000	28,3	71,7
I-72iv	>25	97,8	2,2
I-72ix	>25	87,0	13,0

№ соед.	AC₅₀ WIZ (мкМ)	Amax WIZ	% разрушения WIZ (100- Amax)
I-72j	>25	78,5	21,5
I-72jb	>25	99,7	0,3
I-72jf	>25	65,8	34,2
I-72jk	>25	92,8	7,2
I-72jq	>25	88,3	11,7
I-72ju	>25	85,5	14,5
I-72jx	>25	93,9	6,1
I-72jy	>25	88,7	11,3
I-72kc	>25	90,6	9,4
I-72m	>25	91,6	8,4

№ соед.	AC₅₀ WIZ (мкМ)	Amax WIZ	% разрушения WIZ (100- Amax)
I-72n	>25	76,6	23,4
I-72s	0,962	21,8	78,2
I-72t	1,474	30,1	69,9
I-72x	>25	100,0	0,0
I-72y	>25	97,1	2,9
I-73	0,014	2,2	97,8
I-81	>25	58,9	41,1
I-83	>25	83,2	16,8
I-84	>25	78,8	21,2

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушени я WIZ (100- A _{max})
I-97	0,14	8,17	91,83
I-100	0,41	17,77	82,23
I-101	0,072	3,95	96,05
I-102	0,24	17,27	82,73
I-104	0,54	12,90	87,1
I-105	0,055	5,23	94,77
I-106	2,56	19,92	80,08
I-107	0,016	0,21	99,79
I-108	0,025	1,93	98,07
I-109	1,50	29,86	70,14
I-110	0,0086	0,48	99,52
I-111	0,011	9,30	90,7
I-112	0,059	3,13	96,87
I-113	0,0038	0,64	99,36
I-114	0,018	5,54	94,46
I-115	0,17	10,49	89,51
I-118	0,38	14,57	85,43
I-119	0,01	2,56	97,44
I-122	0,051	12,43	87,57
I-124	0,040	5,61	94,39
I-127	0,0019	6,64	93,36
I-129	0,046	32,26	67,74
I-131	0,00052	11,06	88,94
I-133	0,0088	16,7	83,3
I-135	0,034	18,22	81,78
I-137	0,0015	10,02	89,98
I-141a, I-141b	2,46	27,64	72,36

№ соед.	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	A _{max} WIZ	% разрушени я WIZ (100- A _{max})
I-142	0,081	0,90	99,1
I-143	137,28	62,57	37,43
I-144	0,076	6,3	93,7
I-145	0,019	2,68	97,32
I-146	2,20	31,34	68,66
I-147	1,08	28,36	71,64
I-148	0,02	5,51	94,49
I-149	11,38	43,12	56,88
I-150	0,017	1,39	98,61
I-151	3,43	34,89	65,11
I-152	0,048	2,52	97,48
I-155	0,02	24,85	75,15
I-156	na	na	na
I-157	0,16	37,01	62,99
I-158	0,000083	5,93	94,07
I-161	0,00037	8,45	91,55
I-163	0,029	29,5	70,5
I-167	na	na	na
I-168	na	na	na
I-169	0,034	15,43	84,57
I-173	0,00022	5,71	94,29
I-178	0,02	21,27	78,73
I-179	0,0057	26,10	73,9
I-180	0,02	84,72	15,28
I-183	0,004	13,90	86,1
I-184	0,00047	7,28	92,72
I-186	0,0043	19,15	80,85

I-188	0,00035	13,44	86,56
I-189	0,0043	26,77	73,23
I-191	0,15	32,85	67,15
I-192	0,025	37,78	62,22
I-193	0,49	44,32	55,68
I-196	0,0042	21,18	78,82
I-197	0,056	48,25	51,75
I-198	0,013	32,02	67,98
I-201	0,019	19,49	80,51
I-202	0,083	41,27	58,73
I-203	0,00092	32,48	67,52
I-211	0,15	46,10	53,9
I-213	0,12	44,32	55,68
I-214	0,032	17,15	82,85
I-217	0,0	99,6	0,4
I-219	1,40	26,07	73,93
I-223	0,072	17,15	82,85

I-227	0,058	35,84	64,16
I-229	0,002	26,55	73,45
I-233	0,00073	18,86	81,14
I-244	na	na	na
I-249	na	na	na
I-251	0,50	21,7	78,3
I-252 (Изомер 1)	0,05	41,9	58,1
I-252 (Изомер 2)	0,011	22,9	77,1
I-252 (Изомер 3)	0,045	44,9	55,1
I-255 (Изомер 1)	0,012	26,8	73,2
I-255 (Изомер 2)	0,098	71,2	28,8
I-255 (Изомер 3)	0,36	73,5	26,5
I-255 (Изомер 4)	0,034	27,0	73,0

na=не измерено

Пример 56. Анализ индукции низкомолекулярного HbF

Криоконсервированные первичные человеческие CD34⁺ гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники были получены от AllCells, LLC. Клетки

CD34⁺ выделяли из периферической крови здоровых доноров после мобилизации путем введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Обеспечивали дифференцировку клеток *ex vivo* в направлении эритроидного ростка с использованием двухфазного метода культивирования. На первом этапе клетки культивировали в бессывороточной среде для размножения StemSpan™ (SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.) с добавлением rhSCF (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhIL-6 (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhIL-3 (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.) и rhFlt3L (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.) и 1X антибиотического-противогрибкового средства (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific) в течение 6 дней при 37°C с 5% CO₂. На втором этапе клетки культивировали в среде для эритроидной дифференцировки при концентрации 5000 клеток/мл в присутствии соединения в течение 7 дней при 37°C с 5% CO₂. Среда для эритроидной дифференцировки состоит из IMDM (Life Technologies) с добавлением инсулина (10 мкг/мл, Sigma Aldrich), гепарина (2 ед./мл Sigma Aldrich), голотрансферрина (330 мкг/мл, Sigma Aldrich), сыворотки человека АВ (5%, Sigma Aldrich), гидрокортизона (1 мкМ, STEMCELL Technologies), rhSCF (100 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhIL-3 (5 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhEPO (3 ед./мл, Peprotech®, Inc.) и 1X антибиотического-противогрибкового средства. Все соединения растворяли и разбавляли в диметилсульфоксиде (DMSO) и добавляли к культуральной среде до конечной концентрации 0,3% DMSO для тестирования в 7-точечной серии разведений 1:3, начиная с 30 мкМ.

Окрашивание и проточная цитометрия

Для анализа жизнеспособности образцы промывали и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) и окрашивали с помощью набора LIVE/DEAD™ Fixable Violet Dead Cell Stain (Life Technologies, L34963) в течение 20 минут. Затем клетки снова промывали с помощью PBS и ресуспендировали в PBS с добавлением 2% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и 2 мМ EDTA для подготовки к анализу маркеров клеточной поверхности. Клетки метили антителами к CD235a, конъюгированными с аллофикоцианином (1:100, BD Biosciences, 551336), и антителами к CD71, конъюгированными с Brilliant Violet (1:100, BD Biosciences, 563767), в течение 20 минут. Для анализа цитоплазматического фетального гемоглобина (HbF) клетки фиксировали и подвергали пермеабиллизации с использованием буфера для фиксации (BioLegend®, 420801) и промывочного буфера для пермеабиллизации (BioLegend®, 421002) в соответствии с протоколом производителя. На этапе пермеабиллизации клетки окрашивали HbF-специфическим антителом, конъюгированным с фикоэритрином или FITC (1:10-1:25, Invitrogen™, MHFH04-4) в течение 30 минут. Окрашенные клетки промывали фосфатно-солевым буфером перед анализом на проточном цитометре FACSCanto™ II или LSRFortessa™ (BD Biosciences). Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения FlowJo™ (BD Biosciences).

Активность соединений в отношении индукции HbF (таблица 2)

mPB CD34⁺ клетки размножали в течение 6 дней, затем обеспечивали их эритроидную дифференцировку в присутствии соединения в течение 7 дней. Клетки

фиксировали, окрашивали и анализировали с помощью проточной цитометрии. В таблице 2 показана активность соединений в отношении индукции HbF. Amax HbF=наиболее высокий процент клеток, окрашивающихся положительно на HbF (% HbF+ клеток) на аппроксимированной кривой доза-ответ. Базовый уровень % HbF+ клеток для клеток, обработанных DMSO, составляет приблизительно 30-40%.

Таблица 2

№ соед.	AC50 HbF (мкМ)	Amax HbF
I-5	0,080	78,3
I-47	4,163	77,1
I-49	0,542	69,3
I-50	9,436	68,2
I-50bi	>30	48,1
I-50bt	>30	39,3
I-50cn	>30	33,9
I-50co	>30	66,8
I-50dl	0,730	82,6
I-50ee	>30	56,0
I-50em	0,045	90,5
I-52	>30	45,5
I-53	0,122	78,1
I-58	>30	39,2
I-60	0,864	80,6
I-81	>30	54,3

Пример 57. Культура клеток для анализа shRNA и CRISPR

Клетки HEK293T поддерживали в полной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы с пируватом натрия, заменимыми аминокислотами, 10% FBS, 2 mM L-глутамин, 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина, 25 mM HEPES. Если не указано иное, все реагенты для культивирования клеток HEK293T были получены от Invitrogen™.

Мобилизованные CD34+ клетки периферической крови (mPB) (AllCells, LLC) поддерживали в бессывороточной среде для размножения StemSpan™ (SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.) с добавлением 50 нг/мл каждого из rhTPO, rhIL-6, rhFLT3L, rhSCF в течение 2-3 дней до внедрения shRNA путем трансдукции или нацеленного рибонуклеопротеина (RNP), нацеленного на WIZ, путем электропорации. Все цитокины были получены от Peprotech®, Inc. Культуры клеток поддерживали при 37°C и 5% CO₂ во влажном инкубаторе для тканевых культур.

Образование лентивирусных клонов shRNA, нацеленных на WIZ

5'-Фосфорилированные смысловые и антисмысловые комплементарные

однонитевые ДНК-олигонуклеотиды соответствующей shRNA, специфической в отношении WIZ, были синтезированы компанией Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT). Каждый ДНК-олигонуклеотид был сконструирован с рестрикционными выступами PmeI/AscI на 5'- и 3'-концах соответственно для обеспечения пригодности для последующего лигирования в остов лентивирусного вектора. Эквимольные количества каждого из комплементарных олигонуклеотидов отжигали в буфере NEB Buffer 2 (New England Biolabs® Inc.) путем нагревания на нагревательном блоке при 98°C в течение 5 минут с последующим охлаждением до комнатной температуры в рабочих условиях. Отожженные двухнитевые ДНК-олигонуклеотиды лигировали в лентивирусный остов pHAGE, расщепленный с помощью PmeI/AscI, с использованием набора ДНК-лигазы T4 (New England Biolabs). Реакции лигирования трансформировали в химически компетентные клетки Stbl3 (Invitrogen™) в соответствии с протоколом производителя. Положительные клоны были проверены с использованием праймера для секвенирования (5'-ctacattttacatgatagg-3'), и плазмиды были очищены компанией Alta Biotech LLC.

Частицы лентивируса для соответствующих конструкций shRNA были получены путем совместной трансфекции клеток HEK293T с помощью плазмид pCMV-dR8.91 и pCMV-VSV-G, экспрессирующей белок оболочки, с использованием реагента липофектамин 3000 в чашках Петри размером 150 мм для культуры тканей в соответствии с инструкциями производителя (Invitrogen™). Надосадочную жидкость, содержащую лентивирус, собирали через 48 часов после совместной трансфекции, фильтровали через фильтр с размером пор 0,45 мкм (Millipore) и концентрировали с использованием Amicon Ultra 15 с мембраной Ultracel-100 (Millipore). Значение инфекционных единиц для каждой частицы лентивируса определяли с помощью проточной цитометрии с использованием экспрессии eGFP в качестве маркера трансдукции после серийного разведения и инфицирования клеток HEK293T.

Последовательности shRNA являются следующими.

shWIZ_№1 5'-AGCCCACAATGCCACGGAAAT-3' (SEQ ID NO: 2);

shWIZ_№2 5'-GCAACATCTACACCCTCAAAT-3' (SEQ ID NO: 3);

shWIZ_№4 5'-TGACCGAGTGGTACGTCAATG-3' (SEQ ID NO: 4);

shWIZ_№5 5'-AGCGGCAGAACATCAACAAAT-3' (SEQ ID NO: 5).

Опосредованная лентивирусом трансдукция shRNA и FACS mPB CD34+ клеток

Трансдукцию mPB CD34+ проводили на покрытых ретронектином не обработанных для тканевых культур 96-луночными планшетами с плоским дном (Corning, Inc.). Вкратце, планшеты покрывали 100 мкл RetroNectin® (1 мкг/мл) (TAKARABIO, Inc.), герметично закрывали и инкубировали при 4°C в течение ночи. Затем RetroNectin® удаляли и планшеты инкубировали с BSA (бычий сывороточный альбумин) (1%) в PBS в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем аспирировали BSA (бычий сывороточный альбумин), заменяли его 100 мкл концентрата лентивируса и центрифугировали при 2000xg в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем осторожно пипеткой удаляли остаточную надосадочную жидкость, которая была готова для трансдукции mPB CD34+ клеток. Десять

тысяч клеток высевали в 150 мкл бессывороточной среды для размножения StemSpan™ (SFEM) с добавлением 50 нг/мл каждого из rhTPO, rhIL-6, rhFLT3L, rhSCF для инициации трансдукции. Клетки культивировали в течение 72 часов перед оценкой эффективности трансдукции с использованием экспрессии eGFP в качестве маркера.

eGFP-положительные клетки сортировали на FACS Aria™ III (BD Biosciences). Вкратце, популяцию трансдуцированных mPB CD34+ клеток промывали и ресуспендировали в буфере для FACS, содержащем 1x сбалансированного солевого раствора Хенкса, EDTA (1 mM) и FBS (2%). Отсортированные eGFP-положительные клетки использовали для анализа с помощью эритроидной дифференцировки.

Опосредованный CRISPR нацеленный нокаут WIZ

Alt-R CRISPR-Cas9 crRNA и tracrRNA (5'-AGCAUAGCAAGUUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACC GAGUCGGUGCUUU -3'; SEQ ID NO: 6) были приобретены у Integrated DNA Technologies, Inc. Эквимоллярное количество tracrRNA отжигали с нацеленной на WIZ crRNA (таблица 3) в Tris-буфере (10 mM, pH 7,5) путем нагревания при 95°C в течение 5 минут с использованием прибора для полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Bio-Rad) с последующим охлаждением до комнатной температуры в рабочих условиях. Затем был создан комплекс рибонуклеопротеина (RNP) путем смешивания отоженной tracrRNA:crRNA с 6 мкг Cas9 при 37°C в течение 5 минут в 1x буфере, содержащем HEPES (100 mM), KCl (50 mM), MgCl₂ (2,5 mM), глицерин (0,03%), DTT (1 mM) и Tris с pH 7,5 (2 mM).

Электропорацию с использованием комплекса RNP проводили на 4D-Nucleofector™ (Lonza) в соответствии с рекомендациями производителя. Вкратце, 50000 mPB CD34+ клеток, ресуспендированных в буфере P3 для первичных клеток с добавкой (Lonza), предварительно смешивали с 5 мкл комплекса RNP на лунку в нуклео-кюветах и инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем смесь подвергали электропорации с использованием программы CM-137. Клетки культивировали в течение 72 часов после электропорации с использованием RNP до инициации эритроидной дифференцировки. Последовательности crRNA показаны в таблице 3 ниже.

Таблица 3.

Название	Последовательность (5'-3')	Целевая геномная область	Нить	SEQ ID NO
rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTCGCA A	Случайная направляющая, неацеливающаяся		7
WIZ_6	AACATCTTTCGGGCCGTAG G	chr19:15427143-15427163	(+)	8
WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGTTCT G	chr19:15427488-15427510	(-)	9
WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCAGAG C	chr19:15425751-15425773	(-)	10
WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATCAAG A	chr19:15425571-15425593	(-)	11
WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGCAGT T	chr19:15424942-15424964	(-)	12
WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTTACA G	chr19:15423169-15423191	(-)	13

Эритроидная дифференцировка mPB CD34+ клеток, в которые были внедрены shRNA путем трансдукции или RNP путем электропорации

Эритроидную дифференцировку инициировали путем посева eGFP+ mPB CD34+ клеток, в которые путем электропорации были внедрены RNP или которые были отсортированы посредством FACS, в количестве 8000 клеток на лунку в 96-луночном планшете для культур тканей. Базовая среда для дифференцировки состоит из IMDM (среда Дульбекко в модификации Искова), человеческой сыворотки АВ (5%), трансферрина (330 мкг/мл), инсулина (10 мкг/мл) и гепарина (2 МЕ/мл). В среду для дифференцировки добавляли rhSCF (100 нг/мл), rhIL-3 (10 нг/мл), rhEPO (2,5 ед./мл) и гидрокортизон (1 мкМ). Через 4 дня дифференцировки клетки разделяли (1:4) в свежей среде для поддержания оптимальной плотности роста. Клетки культивировали в течение дополнительных 3 дней и использовали для оценки экспрессии фетального гемоглобина (HbF).

Анализ экспрессии гена HbF с помощью секвенирования РНК

Два независимых нацеленных опосредованных CRISPR/Cas9 нокаута (KO) WIZ были выполнены с использованием gRNA WIZ_6 и WIZ_18 или отрицательного контроля, представляющего собой ненацеленную рандомизированную gRNA, в mPB CD34+ HSC. Клетки, полученные в результате KO и с использованием отрицательного контроля, затем культивировали в течение 7 дней для обеспечения эритроидной дифференцировки и использовали для выделения общей РНК (Zymo Research, № по каталогу R1053). Качество выделенной РНК определяли перед секвенированием с использованием набора Agilent RNA 6000 Pico (Agilent, № по каталогу 5067-1513).

Библиотеки секвенирования РНК получали с использованием протокола получения образцов нити мРНК Illumina TruSeq и секвенировали с использованием платформы Illumina NovaSeq6000 (Illumina). Образцы секвенировали до длины 2×76 пар оснований. Для каждого образца применяли инструмент Salmon версии 0.8.2 (Patro et al. 2017; doi: 10.1038/nmeth.4197) для сопоставления секвенированных фрагментов с аннотированными

транскриптами в эталонном геноме человека hg38, предоставленном в базе данных ENSEMBL. Уровни экспрессии каждого гена были получены путем суммирования количества для количества на уровне транскриптов с использованием tximport (Soneson et al. 2015; doi: 10.12688/f1000research.7563.1). DESeq2 использовали для нормализации различий в размере библиотеки и длине транскриптов и для проверки наличия отличий в экспрессии между образцами, обработанными gRNA, нацеленными на WIZ, и образцами, обработанными контролями, представляющими собой рандомизированную gRNA (Love et al. 2014; doi: 10.1186/s13059-014-0550-8). Данные были визуализированы с помощью ggplot2 (Wickham H (2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4; <https://ggplot2.tidyverse.org>).

Внутриклеточное окрашивание HbF

Аликвоты по 100000 клеток помещали в 96-луночный планшет с U-образным дном и окрашивали в течение 20 мин. в темноте разбавленным фиолетовым фиксируемым красителем для определения жизнеспособности LIVE/DEAD в соответствии с рекомендациями производителя (Invitrogen). Клетки промывали буфером для окрашивания для FACS и затем окрашивали антителом к CD71-BV711 (BD Biosciences) и антителом к CD235a-APC (BD Biosciences) в течение 20 мин. в темноте. После двух циклов промывания тремя объемами 1x PBS клетки фиксировали и пермеабилizировали с использованием 1X BD Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences) в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте. Затем клетки дважды промывали тремя объемами 1x буфера для пермеабилзации/промывочного буфера (BD Biosciences). Антитело к HbF-FITC (ThermoScientific) разбавляли (1:25) в 1x буфера для пермеабилзации/промывочного буфера, добавляли к пермеабилizированным клеткам и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте. Затем клетки дважды промывали тремя объемами 1x буфера для пермеабилзации/промывочного буфера и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием LSR Fortessa (BD Biosciences). Данные анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo.

Результаты

КО WIZ обеспечивает повышение уровня экспрессии HBG1/2 при эритроидной дифференцировке

Нацеленный КО WIZ с использованием двух независимых gRNA (WIZ_6 и WIZ_18) продемонстрировал обеспечение повышения экспрессии генов фетального гемоглобина (HBG1/2), как показано на фиг. 1A.

Потеря WIZ индуцирует экспрессию фетального гемоглобина в эритроидных клетках, происходящих из mPB CD34⁺

Для подтверждения того, является ли WIZ отрицательным регулятором экспрессии HbF, были использованы подходы функциональной генетики с нокдауном и нокаутом, опосредованными shRNA и CRISPR-Cas9. mPB CD34⁺ клетки обрабатывали реагентами shRNA или CRISPR-Cas9 и обеспечивали их эритроидную дифференцировку в течение 7 дней перед анализом с помощью проточной цитометрии. Нацеленный нокдаун транскрипта

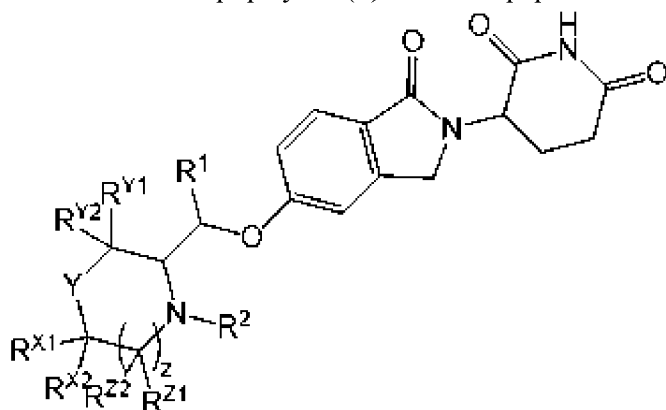
WIZ приводит к получению 78-91% HbF⁺ клеток по сравнению с 40% в случае рандомизированной shRNA отрицательного контроля. Планки погрешностей представляют стандартную ошибку двух биологических повторов с тремя техническими повторами каждый (фиг. 1B). Нацеленная потеря WIZ, опосредованная CRISPR/Cas9, приводит к получению 62-88% HbF⁺ клеток по сравнению с 39% в случае случайной направляющей crRNA. Планки погрешностей представляют стандартную ошибку одного биологического образца с четырьмя техническими повторами (фиг. 1C). Подводя итог, результаты показывают, что потеря WIZ обеспечивает индуцирование HbF в первичных эритроидных клетках человека. Таким образом, фактор транскрипции с цинковыми пальцами, представляющий собой белок с расположенными на больших интервалах мотивами цинковых пальцев (WIZ), был идентифицирован в качестве новой мишени для индукции HbF. Эти данные предоставляют генетические доказательства того, что WIZ является регулятором экспрессии фетального гемоглобина и представляет собой новую мишень для лечения серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Таким образом, после описания нескольких аспектов нескольких вариантов осуществления специалистам в данной области техники должны быть понятны различные изменения, модификации и улучшения. Подразумевается, что такие изменения, модификации и улучшения являются частью настоящего изобретения и находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, вышеприведенное описание и графические материалы приведены только в качестве примера.

Специалистам в данной области техники будут понятны многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, или же путем проведения не более чем обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль,



(I'),

где

Y выбран из O, CH₂, CF₂ и CHF;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

оба из R^{Z1} и R^{Z2} представляют собой водород,

или

1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C₁-C₂алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₁₀алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и -O-(R^{2a}),

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{2a} представляет собой C₁-C₆алкил, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила;

R³ выбран из -CH=CR^{3a}R^{3b}, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкильное кольцо;

каждый R^{3c} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)-R^{3d}, NR^{3e}R^{3f}, C₁-

С₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, С₁-С₆арил-С₆-С₁₀алкил-О-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и С₃-С₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-О- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и С₁-С₆алкила;

каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из С₆-С₁₀арила, -O-C₆-С₁₀арила, С₁-С₆арил-С₆-С₁₀алкил-О-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, С₁-С₁₀алкила, С₁-С₆алкоксила, С₁-С₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, С₁-С₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(С₁-С₆алкил) и С₃-С₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-О-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкоксила, гидроксила и С₁-С₆галогеналкила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, С₁-С₆алкоксила, С₁-С₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и С₃-С₆циклоалкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из С₁-С₆алкила, ди(С₁-С₆алкил)амино-С₁-С₆алкила, -CN, С₁-С₆алкоксила и С₁-С₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, галогена, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-ОН, С₁-С₆алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, С₃-С₈циклоалкила, С₂-С₄алкинила и С₆-С₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, С₁-С₆галогеналкила и С₁-С₆алкила;

R^{4c} выбран из С₆-С₁₀арила, гидроксила, NH₂ и галогена;

R⁵ выбран из С₁-С₆алкила, С₆-С₁₀арила и С₆-С₁₀арил-С₁-С₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

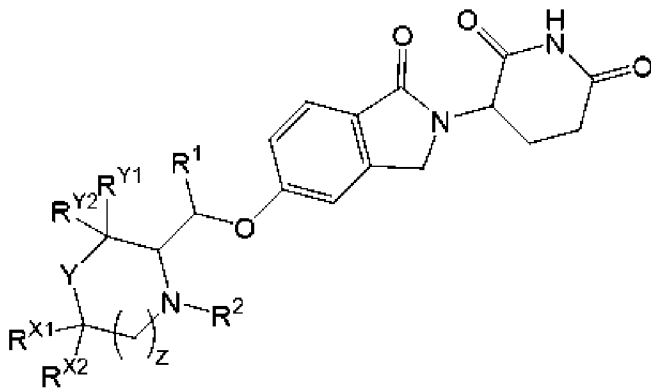
или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероцикл замещен 0-2 R^{6c} ;

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C_6 - C_{10} арил- C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил), $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкил), оксо и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-CN$ и 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

2. Соединение формулы (I') по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C_1 - C_2 алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

3. Соединение формулы (I') по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где z равняется 1; и 1 из R^{Z1} и R^{Z2} и 1 из R^{Y1} и R^{Y2} вместе образуют C_1 алкиленовую мостиковую группу, и оба другие из R^{Z1} и R^{Z2} и R^{Y1} и R^{Y2} представляют собой водород.

4. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

Y выбран из O, CH_2 и CF_2 ;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из водорода, $-C(=O)-R^3$, C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_{10} алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила,

где каждый арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 ;

R^3 выбран из $-CH=CR^{3a}R^{3b}$, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла,

содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкильное кольцо;

каждый R^{3c} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)-R^{3d}, NR^{3e}R^{3f}, C₁-C₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый из R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила и гидроксила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-OH, C₁-C₆алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома,

независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, гидроксила, NH₂ и галогена;

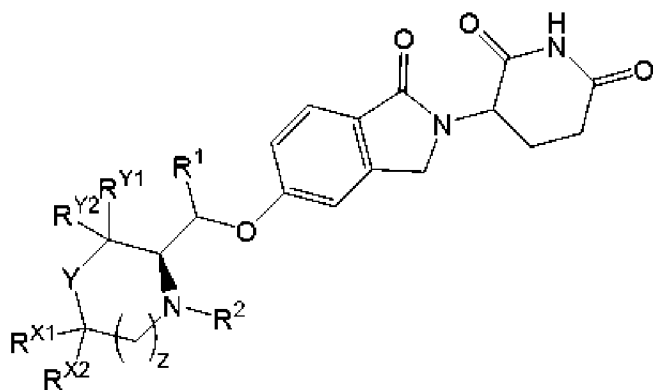
R⁵ выбран из C₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероцикл замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN и 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

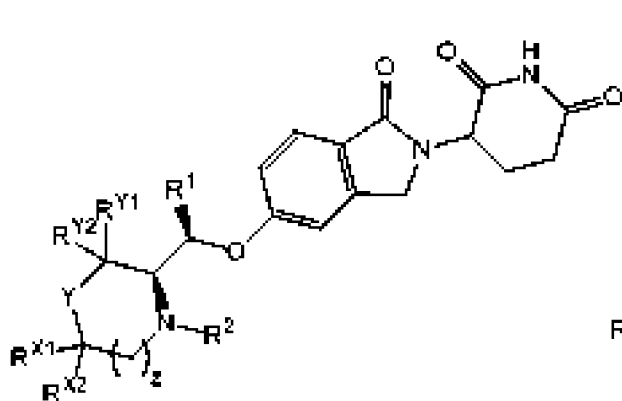
5. Соединение по п. 1 или п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-i),



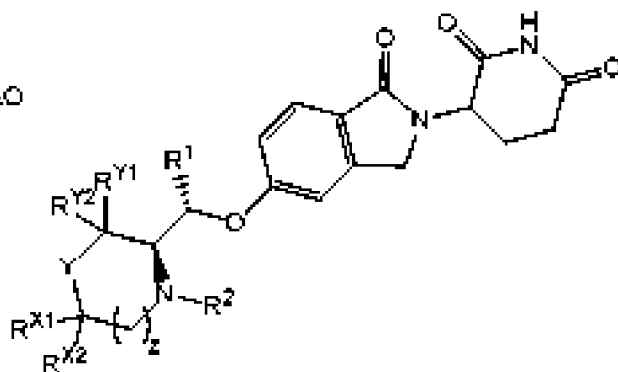
(I-i),

где Y, R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R¹, R², z определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

6. Соединение по любому из п. 1, п. 4 или п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-i-a) или (I-i-b),



(I-i-a)

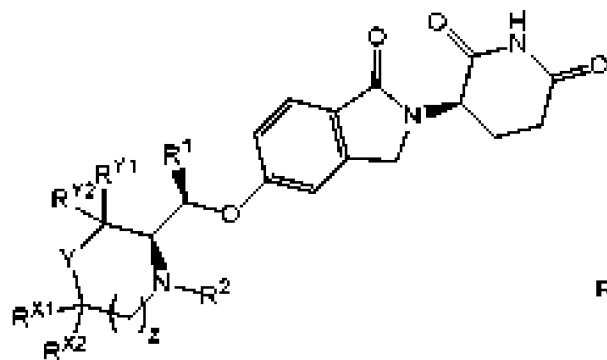


(I-i-b),

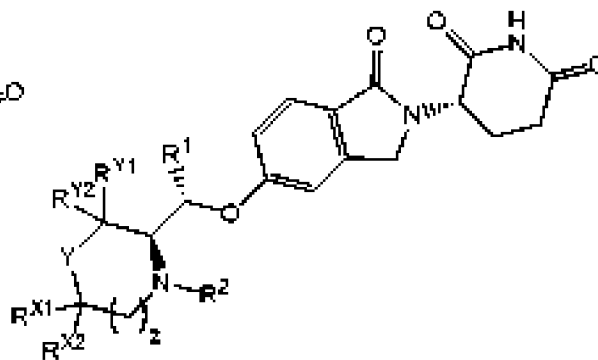
где Y, R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R¹, R², z определены в соответствии с любым из

предыдущих пунктов.

7. Соединение по любому из п. 1, пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-i-c) или (I-i-d),



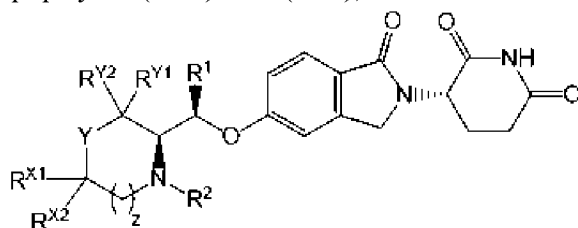
(I-i-c)



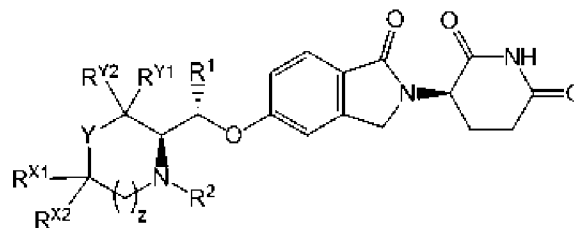
(I-i-d),

где Y , R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 , z определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

8. Соединение по любому из п. 1, пп. 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-i-e) или (I-i-f),



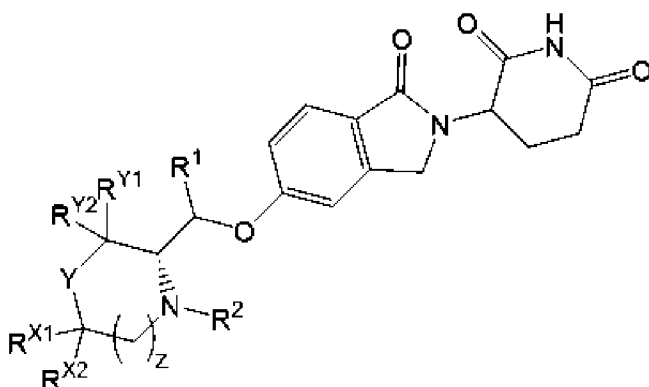
(I-i-e)



(I-i-f),

где Y , R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 , z определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

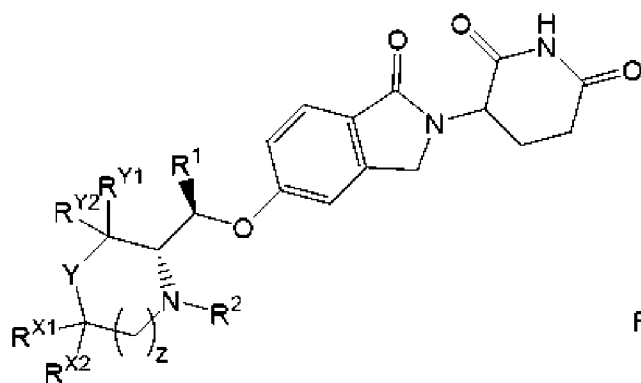
9. Соединение по п. 1 или п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-ii),


$$(I\text{-ii}),$$

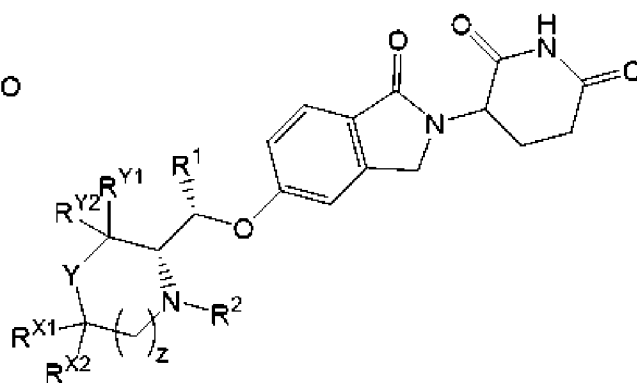
где Y , R^{X1} , R^{X2} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 , R^2 , z определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

10. Соединение по любому из п. 1, п. 4 или п. 9 или его фармацевтически приемлемая

соль формулы (I-ii-a) или (I-ii-b),



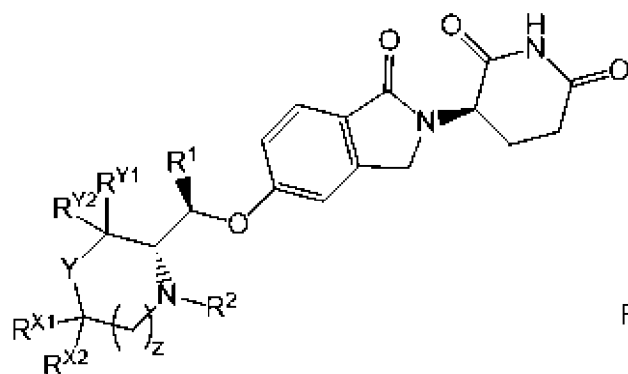
(I-ii-a)



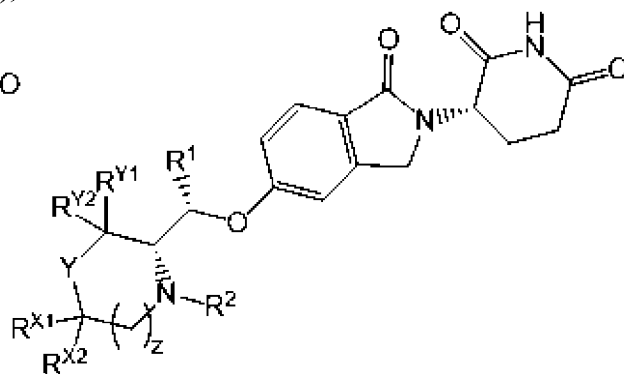
(I-ii-b),

где Y, R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R¹, R², z определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

11. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 9-10 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-ii-c) или (I-ii-d),



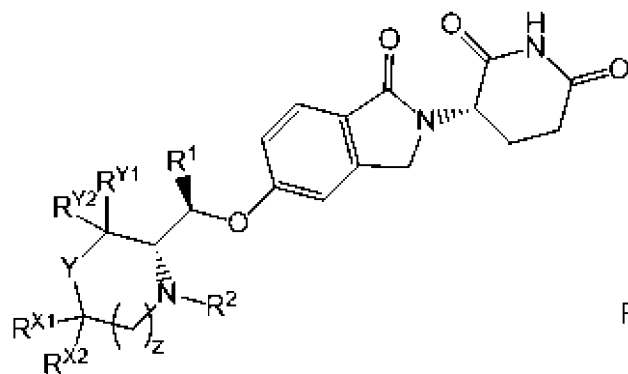
(I-ii-c)



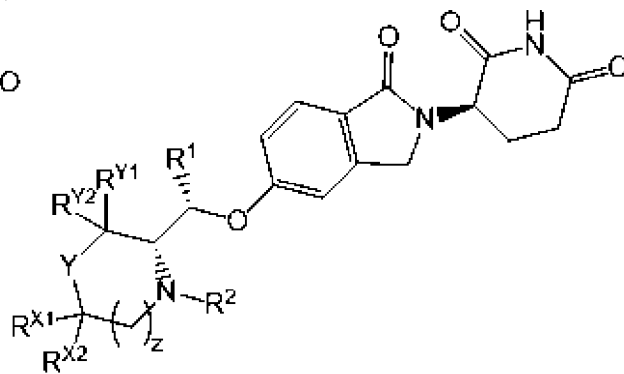
(I-ii-d),

где Y, R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R¹, R², z определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

12. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 9-10 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-ii-e) или (I-ii-f),



(I-ii-e)



(I-ii-f),

где Y, R^{X1}, R^{X2}, R^{Y1}, R^{Y2}, R¹, R², z определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y выбран из O, CH₂ и CF₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₁₀алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R³ выбран из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3c} в каждом случае независимо выбран из NR^{3e}R^{3f}, C₁-C₆алкоксила, -O-R^{3d}, гидроксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3d} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{3e} и R^{3f} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-

C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6\text{алкил})$ и C_3-C_8 циклоалкила, где каждый арил, $-O$ -арил, арилалкил- O -, $-O$ -гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкоксила;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из $-CN$, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 галогеналкила, галогена, гидроксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C_1-C_6 алкил)амино- C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b} , и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1} ;

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C_1-C_6 алкила, ди(C_1-C_6 алкил)амино- C_1-C_6 алкила, $-CN$, C_1-C_6 алкоксила и C_1-C_6 галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из $-CN$, $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-C(=O)-OH$, C_1-C_6 алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_3-C_8 циклоалкила, C_2-C_4 алкинила и C_6-C_{10} арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из $-CN$, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 алкила;

R^{4c} выбран из C_6-C_{10} арила, гидроксила, NH_2 и галогена;

R^5 выбран из C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила и C_6-C_{10} арил- C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c} ;

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C_6-C_{10} арил- C_1-C_6 алкила, $-C(=O)-O-(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(=O)-(C_1-C_6\text{алкил})$, оксо и C_1-C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-CN$ и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y выбран из O и CH_2 ;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^1 выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из водорода, $-C(=O)-R^3$, C_3-C_8 циклоалкила и C_1-C_{10} алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и

S, и C₃-C₈циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R³ выбран из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-3 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3c} в каждом случае независимо выбран из ди(C₁-C₆алкил)амино, C₁-C₆алкоксила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый -O-арил, арилалкил-O- и -O-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a}, и

где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксид, -CN, -O-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -O-арил, арилалкил-O-, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, метокси и этокси;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксид, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-OH, C₁-C₆алкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома,

независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, гидроксила, NH₂ и галогена;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, где гетероцикл замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN и 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y выбран из O и CH₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой водород, и где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой водород, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из водорода, -C(=O)-R³, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R³ выбран из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₃алкила, где алкил замещен 0-2 R^{3c}, и

где каждый арил, гетероарил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R^{3c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый арил, гетероарил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арила, -O-C₆-C₁₀арила, C₁-C₆арил-C₆-C₁₀алкил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо

выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, оксо, C₁-C₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый арил, -О-арил, арилалкил-О-, -О-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, гидроксила, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-3 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила, -CN, C₁-C₆алкоксила и C₁-C₆галогеналкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -CN, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-ОН, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₄алкинила и C₆-C₁₀арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из -CN, C₁-C₆галогеналкила и C₁-C₆алкила;

R^{4c} выбран из C₆-C₁₀арила, NH₂ и галогена;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила и C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где гетероциклил замещен 0-2 R^{6c};

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкила, -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил), -C(=O)-(C₁-C₆алкил), оксо и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y выбран из O и CH₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой водород, и где если R^{X1} и R^{X2} одновременно

представляют собой водород, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой C_1 - C_6 алкил;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, $-(CH_2)_{1-2}$ - C_6 - C_{10} арила, $-(CH_2)_{1-2}$ -5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_{1-2}$ -4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и $-(CH_2)_{1-2}$ - C_3 - C_8 циклоалкила,

и где каждый арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-4 R^4 ;

R^4 в каждом случае независимо выбран из C_6 - C_{10} арила, $-O$ - C_6 - C_{10} арила, $-O$ -(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, $-CN$, оксо, C_1 - C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкила) и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый арил, $-O$ -арил, $-O$ -гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-CN$;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-C(=O)-O-(R^5)$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b} , и где гетероарил замещен 0-2 R^{4a-1} ;

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N и O, $-C(=O)-OH$, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_6 - C_{10} арила, где арил замещен 0-1 заместителем, каждый который независимо выбран из $-CN$ и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^{4c} выбран из C_6 - C_{10} арила и NH_2 ;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила и C_6 - C_{10} арил- C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где гетероциклил замещен 0-1 R^{6c} ;

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из C_6 - C_{10} арил- C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)-O-(C_1$ - C_6 алкил), оксо и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически

приемлемая соль,

где

Y выбран из O и CH₂;

z представляет собой целое число от 0 до 2;

каждый из R^{X1} и R^{X2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой водород, и где если R^{X1} и R^{X2} одновременно представляют собой водород, то R^{Y1} и R^{Y2} одновременно представляют собой C₁-C₆алкил;

R¹ выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R² выбран из C₁-C₆алкила, -(CH₂)-фенила, -(CH₂)-5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -(CH₂)-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N и O, и -(CH₂)-C₃-C₈циклоалкила,

и где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-3 R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из фенила, -O-фенила, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆фторалкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, оксо, C₁-C₆фторалкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и C₃-C₈циклоалкила, где каждый фенил, -O-фенил, -O-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆фторалкила, фтора, -C(=O)-O-(R⁵), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₁-C₆алкила, где алкил замещен 0-1 R^{4b}, и где гетероарил замещен 0-2 R^{4a-1};

R^{4a-1} в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила и ди(C₁-C₆алкил)амино-C₁-C₆алкила;

R^{4b} в каждом случае независимо выбран из -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -C(=O)-OH, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и фенила, где фенил замещен 0-1 заместителем, каждый из которых независимо выбран из -CN;

R^{4c} выбран из фенила и NH₂;

R⁵ выбран из C₁-C₆алкила и бензила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или

6-членный гетероцикл, содержащий 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где гетероцикл замещен 0-1 R^{6c} ;

R^{6c} в каждом случае независимо выбран из бензила, $-C(=O)-O-(C_1-C_6\text{алкил})$, оксо и $C_1-C_6\text{алкила}$, где алкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 4-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом O.

18. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из фенила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, $C_3-C_6\text{циклоалкила}$ и $C_1-C_6\text{алкила}$, где алкил замещен 0-3 R^{3c} , и

где каждый фенил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил независимо замещены 0-4 R^4 .

19. Соединение по любому из пп. 1-15, п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из фенила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, $C_3-C_6\text{циклоалкила}$ и $C_1-C_6\text{алкила}$, где алкил замещен 0-1 R^{3c} ,

где каждый фенил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил независимо замещены 0-4 R^4 , и

где R^{3c} в каждом случае независимо выбран из фенила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и $C_3-C_6\text{циклоалкила}$.

20. Соединение по любому из пп. 1-15, п. 18, п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из фенила, 5-10 членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $C_3-C_8\text{циклоалкила}$, $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2}$ -5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_{1-2}$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(CH_2)_{1-2}-C_3-C_8\text{циклоалкила}$.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из $C_6-C_{10}\text{арила}$, $-O-C_6-C_{10}\text{арила}$, $C_1-C_6\text{арил}-C_6-C_{10}\text{алкил}-O-$, $-O-(5-10\text{-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S})$, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, $C_1-C_{10}\text{алкила}$, $C_1-C_6\text{алкоксила}$, $C_1-C_6\text{галогеналкила}$, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, $-CN$, $-O-4-6\text{-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S}$, оксо, $C_1-C_6\text{галогеналкоксила}$, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6\text{алкил})$ и $C_3-C_8\text{циклоалкила}$, где каждый арил, гетероарил и гетероцикл независимо

замещены 0-2 R^{4a} , где каждый -О-арил, арилалкил-О- и -О-гетероарил независимо замещены 0-3 R^{4a} ,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} , и

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, метокси и этокси.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из фенила, -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C_1 - C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $NR^{6a}R^{6b}$, $-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил) и C_3-C_8 циклоалкила,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} ,

где циклоалкил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, метокси и этокси,

где каждый фенил и гетероарил независимо замещены 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила и галогена,

где гетероциклил независимо замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-C(=O)-O-(R^5)$ и C_1 - C_6 алкила, где алкил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C_6-C_{10} арила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и

где каждый -О-фенил, бензил-О- и -О-гетероарил независимо замещены 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, галогена, C_1 - C_6 алкила, где алкил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, и $NR^{6a}R^{6b}$,

и 5-10 членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил замещен 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и ди(C_1 - C_6 алкил)амино- C_1 - C_6 алкила.

23. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из индолила, имидазопиридила,

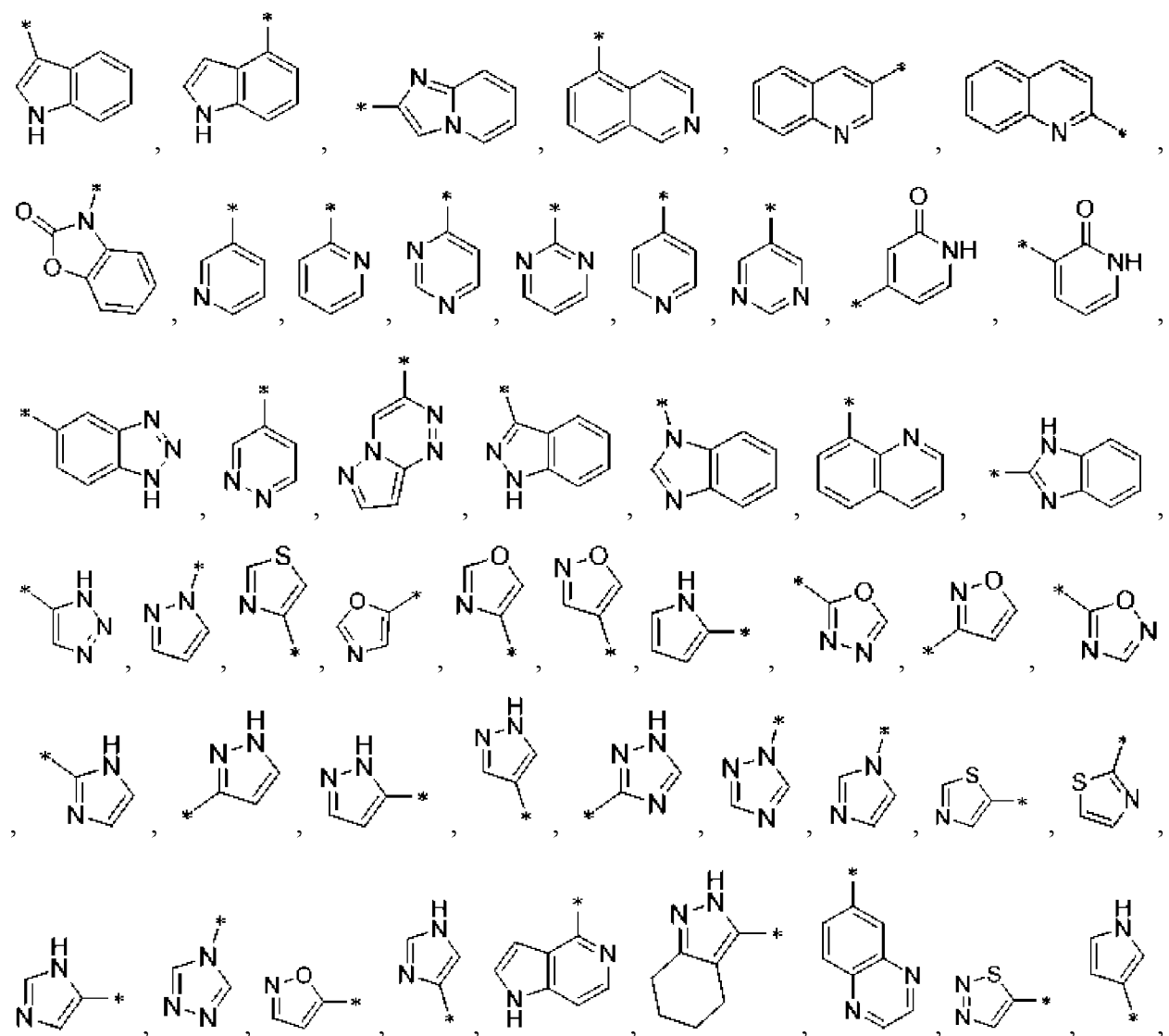
изохинолинила, бензооксазолонила, пиридинила, пиримидинила, пиридинонила, бензотриазолила, пиридазинила, пиазолотриазинила, индазолила, бензимидазолила, хинолинила, триазолила, пиазолила, тиазолила, оксазолила, изооксазолила, пирролила, оксадиазолила, имидазолила, пирролопиридинила, тетрагидроиндазолила, хиноксалинила, тиадиазолила, пиазинила, оксазолопиридинила, пиазолопиримидинила, бензоксазолила, индолинила, изооксазолопиридинила, дигидропиадиооксазинила и тетразолила,

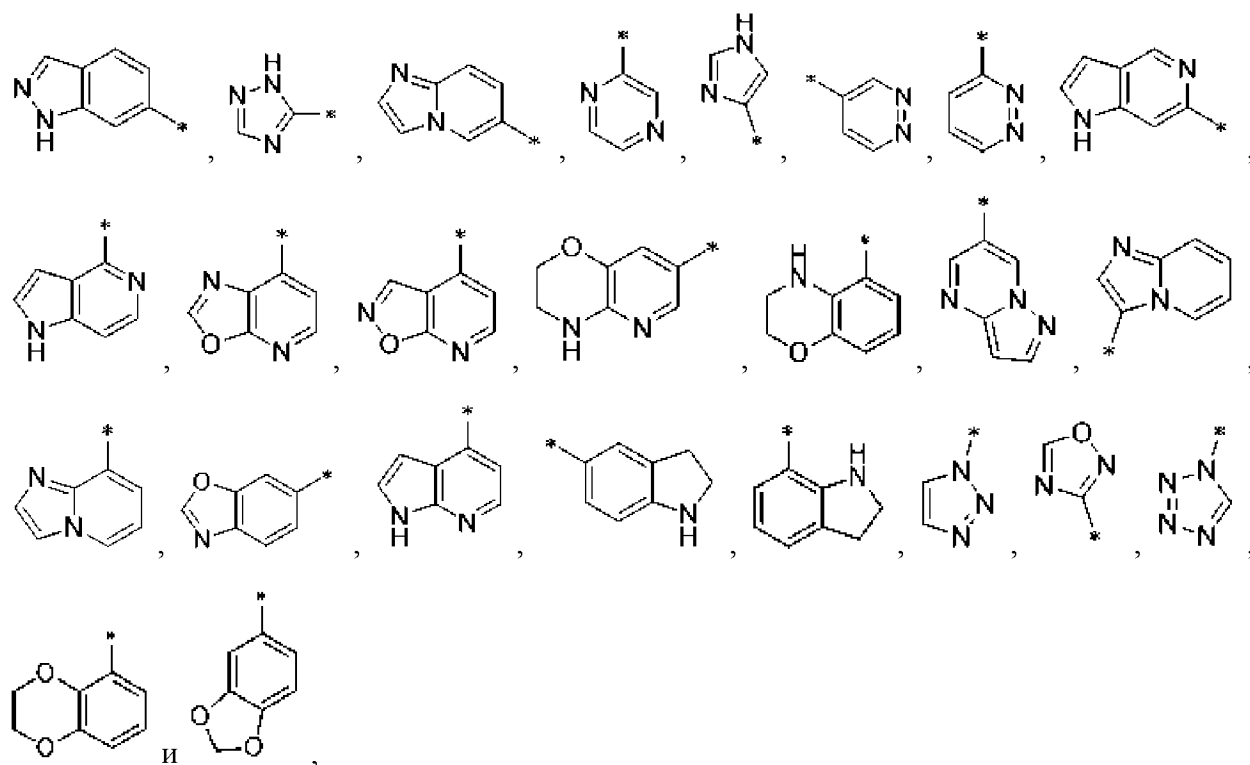
и где указанный гетероарил в каждом случае независимо замещен 0-4 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

24. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:



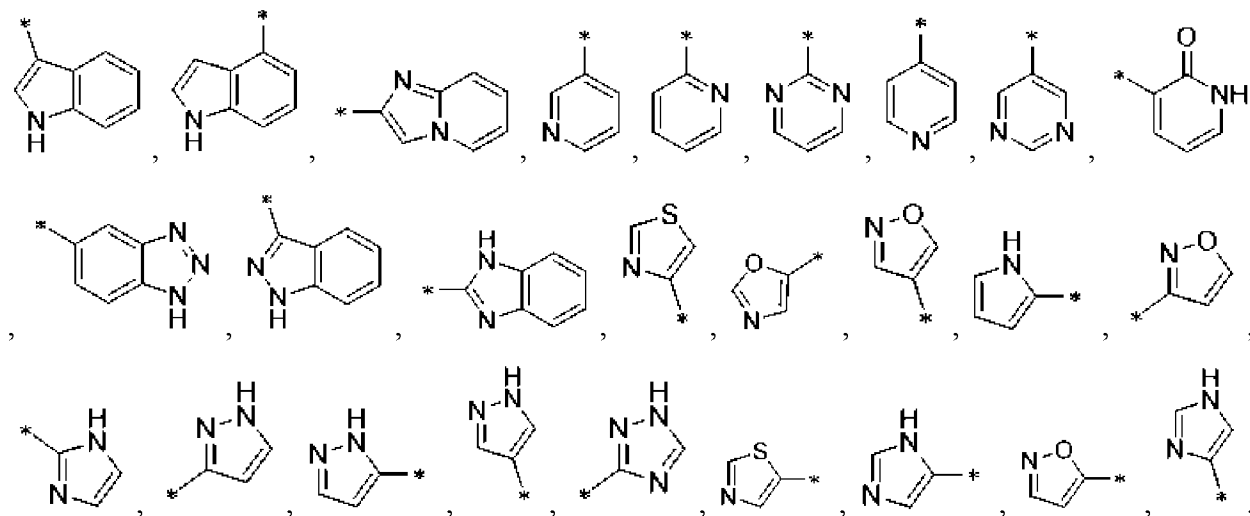


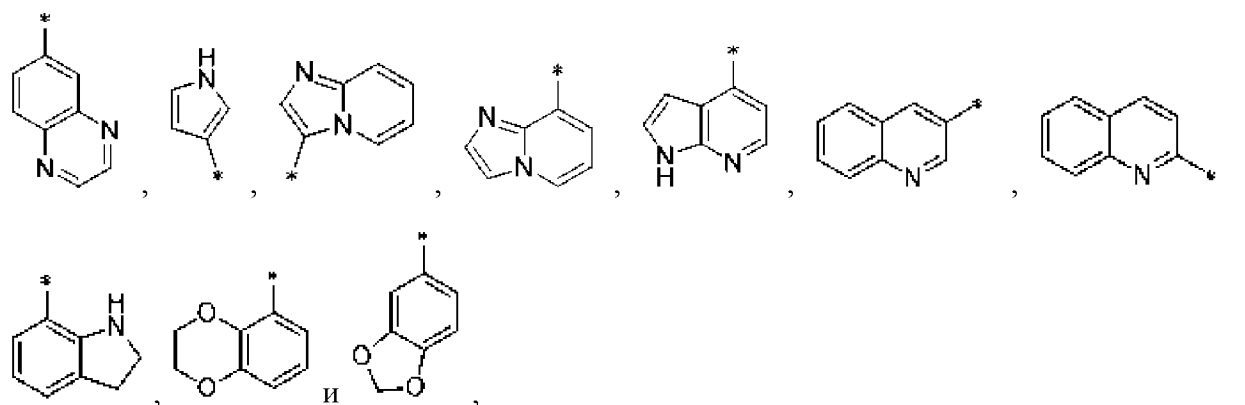
и где указанный гетероарил в каждом случае независимо замещен 0-4 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

25. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:



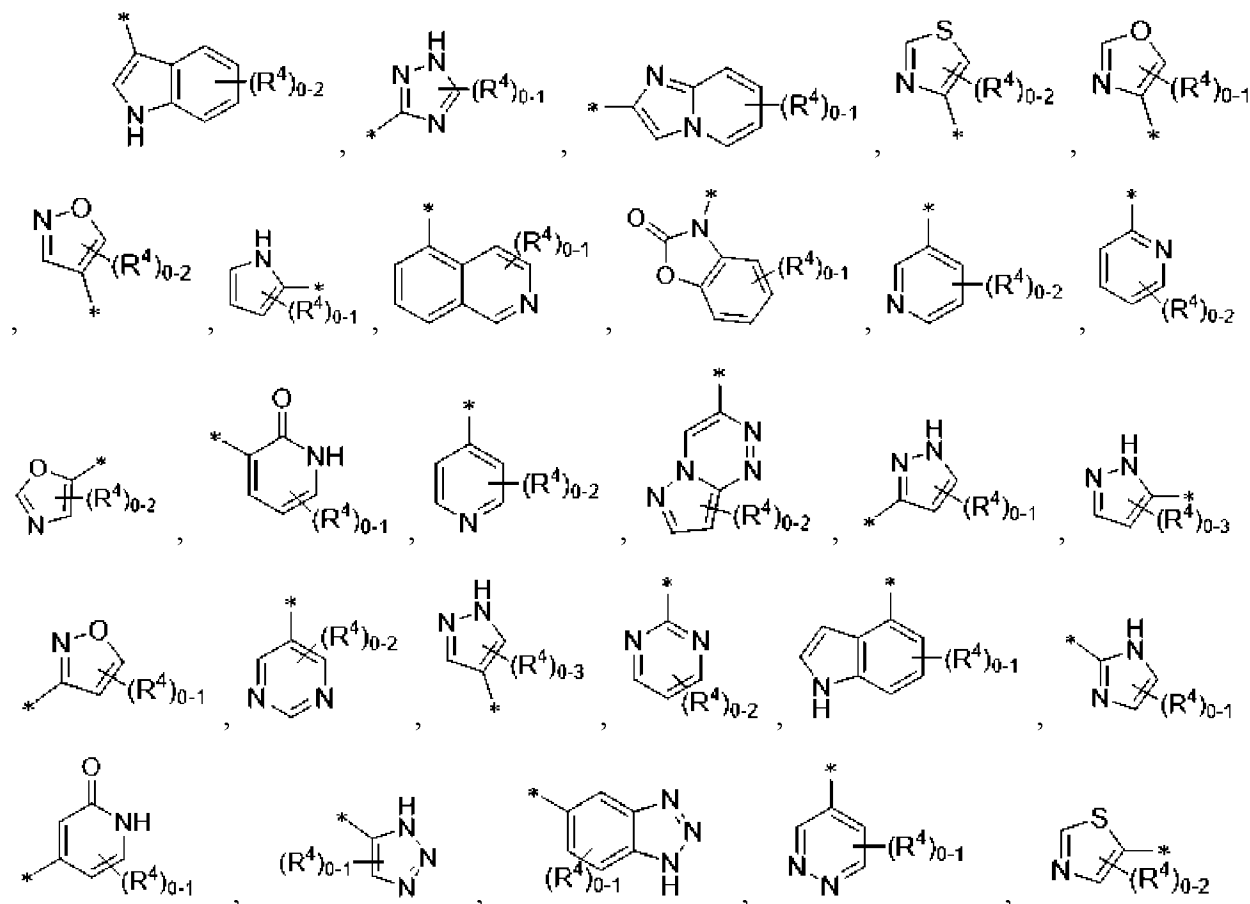


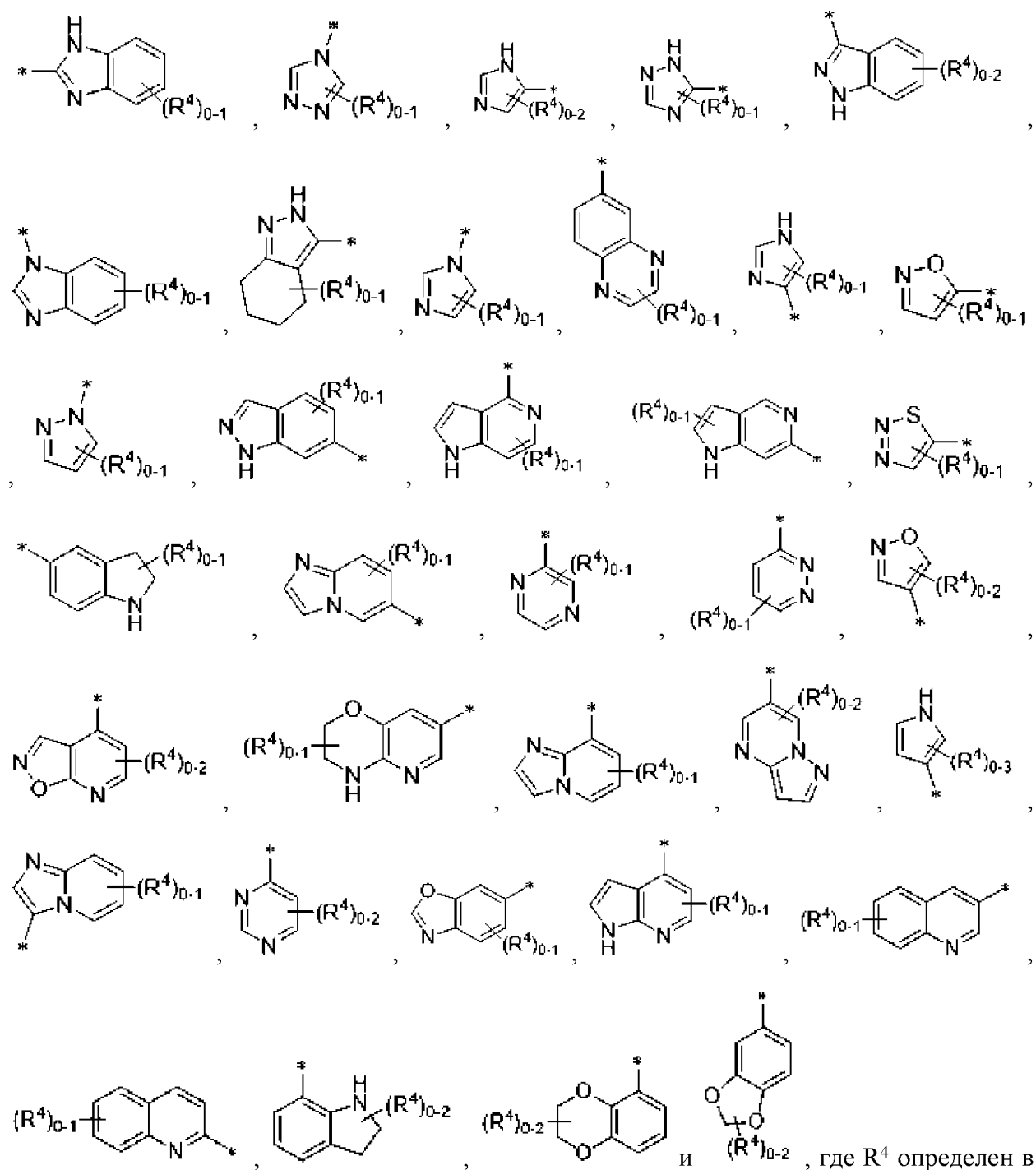
и где указанный гетероарил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

26. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:



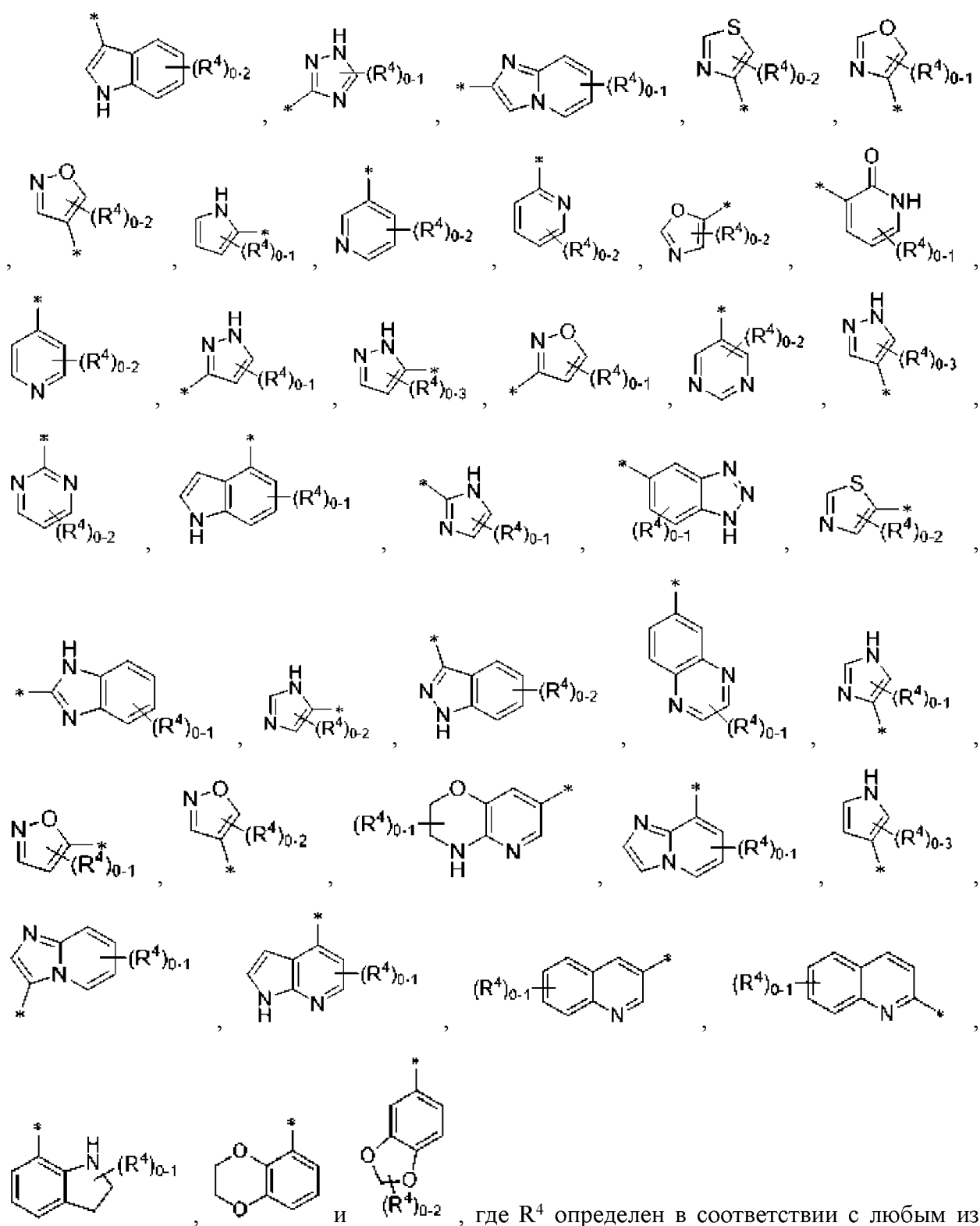


соответствии с любым из предыдущих пунктов.

27. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:

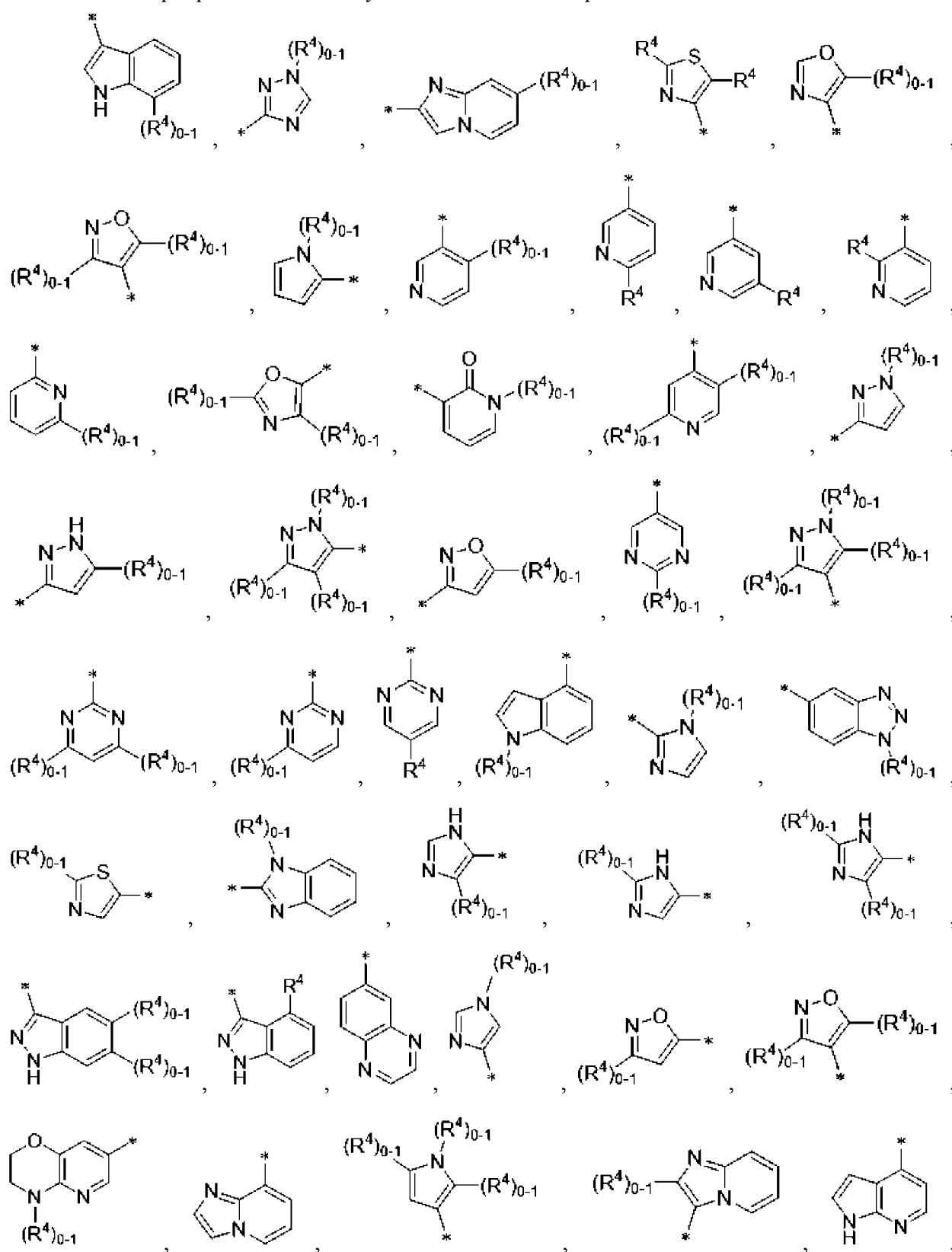


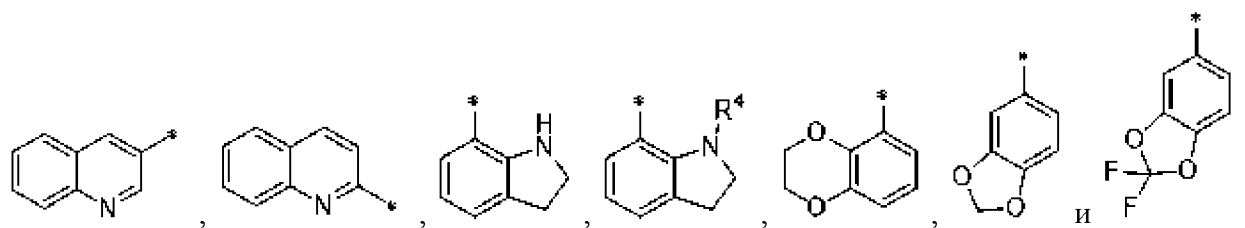
предыдущих пунктов.

28. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил или C₁-C₁₀алкил (например, C₁-C₆алкил, например, C₁алкил) замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или -C(=O)-R³,

где R³ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C₁-C₆алкил, замещенный 5-10-членным

где гетероарил в каждом случае независимо выбран из:





где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

29. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

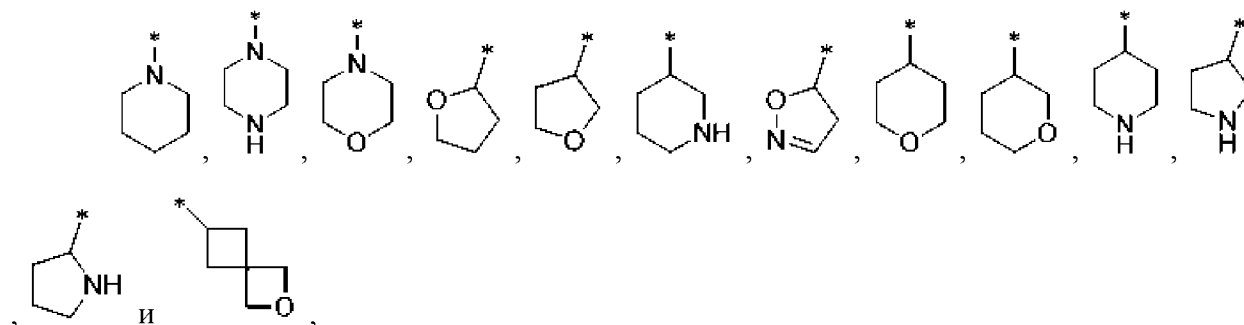
где гетероциклил в каждом случае независимо выбран из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидрофурана, дигидроизоксазолила, тетрагидропирана, пирролидинила и 2-оксаспиро[3.3]гептанила,

и где указанный гетероциклил в каждом случае независимо замещен 0-4 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

30. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероциклил в каждом случае независимо выбран из:



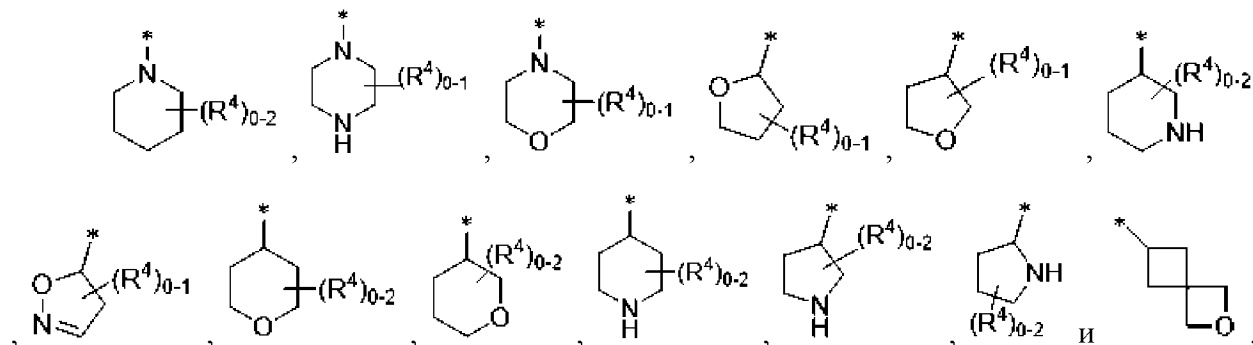
и где указанный гетероциклил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

31. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 29, п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 4-6-членным гетероциклилом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или -

$C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероцикл в каждом случае независимо выбран из:

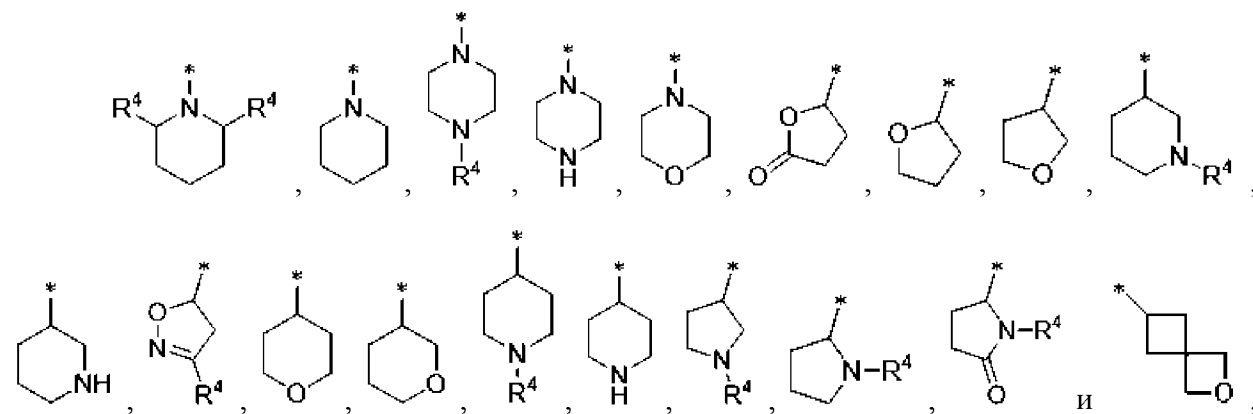


где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

32. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, пп. 29-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный 4-6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или C_1 - C_6 алкил, замещенный 4-6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероцикл в каждом случае независимо выбран из:



где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из фенила, -O-фенила, бензил-O-, -O-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, $-CN$, -O-4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, C_1 -

С₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-C₆алкил) и С₃-С₆циклоалкила, где каждый фенил, -О-фенил, бензил-О-, -О-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкоксила и гидроксила.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из фенила, -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N и O, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, С₁-С₈алкила, С₁-С₆алкоксила, С₁-С₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, оксо, С₁-С₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-С₆алкил) и С₃-С₆циклоалкила, где каждый фенил, -О-фенил, бензил-О-, -О-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -CN, С₁-С₈алкила, С₁-С₆алкоксила и гидроксила.

35. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный С₁-С₆алкил или С₁-С₁₀алкил (например, С₁-С₆алкил, например, С₁алкил), замещенный С₆-С₁₀арилом или -C(=O)-R³,

где R³ представляет собой С₆-С₁₀арил или С₁-С₆алкил, замещенный С₆-С₁₀арилом,

где арил в каждом случае независимо замещен 0-3 R⁴,

где каждый R⁴ в каждом случае независимо выбран из фенила, -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, С₁-С₈алкила, С₁-С₆алкоксила, С₁-С₆галогеналкила, -SO₂R^{4c}, галогена, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, С₁-С₆галогеналкоксила, -C(=O)-O-(R⁵), -C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, NR^{6a}R^{6b}, -NH-C(=O)-O-(C₁-С₆алкил) и С₃-С₆циклоалкила, где каждый фенил, -О-фенил, бензил-О-, -О-гетероарил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{4a},

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b}, и

где циклоалкил замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN.

36. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, пп. 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный С₁-С₆алкил или С₁-С₁₀алкил

(например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_6 - C_{10} арилом или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_6 - C_{10} арилом,

где арил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 ,

где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из -О-фенила, бензил-О-, -О-(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N и O, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{4c}$, галогена, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкоксила, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ и $NR^{6a}R^{6b}$,

где каждый алкил и алкоксил независимо замещены 0-1 R^{4b} ,

где каждый -О-фенил, бензил-О- и -О-гетероарил независимо замещены 0-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила, $-C(=O)-O-(R^5)$, галогена и C_1 - C_6 алкила,

где гетероциклил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C_1 - C_6 алкила, и

где гетероарил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила и C_1 - C_6 галогеналкила.

37. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, пп. 33-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил) замещенный C_6 - C_{10} арилом или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_6 - C_{10} арилом,

где арил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 ,

где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из оксадиазолила, пиразолила, тетразолила, 4-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом O, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, фтора, хлора, йода, гидроксила, -CN, -О-4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$ и $NR^{6a}R^{6b}$,

где алкил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_1 - C_6 алкоксила и фенила,

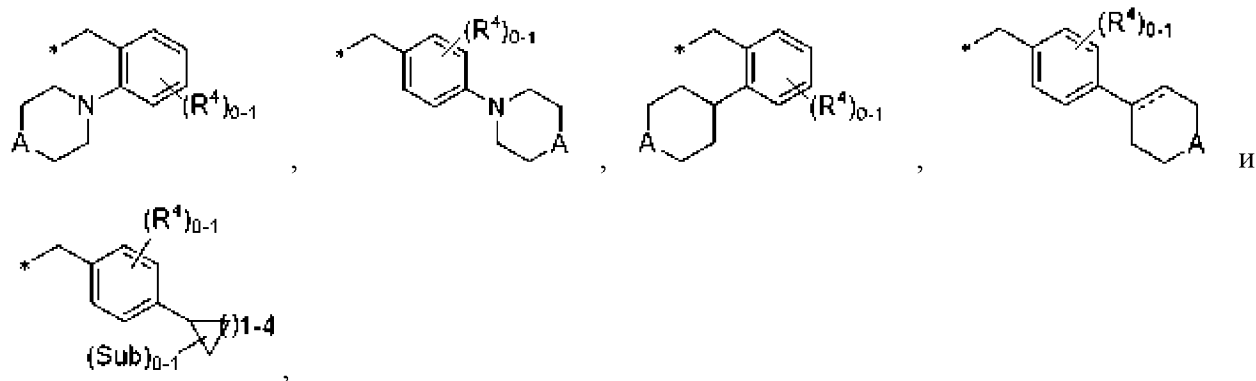
где алкоксил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из $-C(=O)-N(CH_2)_{4,5}$ и морфолинила, где точкой присоединения к указанному морфолинилу является атом N,

где гетероциклил независимо замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из C_1 - C_6 алкила, и

где каждый оксадиазолил, пиразолил и тетразолил независимо замещены 0-1 заместителем, независимо выбранным из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила и C_1 - C_6 галогеналкила.

38. Соединение по любому из пп. 1-22, пп. 33-37 или его фармацевтически

приемлемая соль, где R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, например, незамещенного C_1 - C_6 алкила,



где

--- представляет собой необязательную двойную связь $C=C$, при этом если она присутствует, то А представляет собой О;

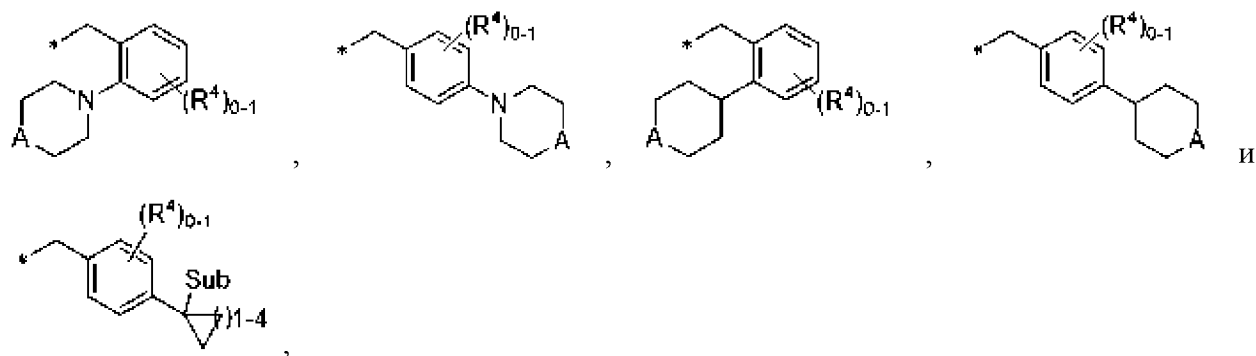
А выбран из $N-R^{4d}$, О и CH_2 ;

R^4 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкила, фтора, хлора, йода, гидроксила и $-CN$;

R^{4d} выбран из водорода, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил), 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N и О, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, выбранным из C_3 - C_6 циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и О;

Sub выбран из C_1 - C_6 алкила, галогена и C_1 - C_6 галогеналкила.

39. Соединение по любому из пп. 1-22, пп. 33-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, например, незамещенного C_1 - C_6 алкила,



где

А выбран из $N-R^{4d}$, О и CH_2 ;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{4d} выбран из водорода, $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил), 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N и О, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 алкила, где алкил замещен 0-1 заместителем, выбранным из C_3 - C_6 циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом О;

Sub представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, например, CF_3 .

40. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34 или его

фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила и мостикового C_5 - C_8 циклоалкила,

и где указанный циклоалкил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

41. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34, п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентила, бицикло[2.1.1]гексила, бицикло[2.1.1]гептила, бицикло[2.2.2]октила и бицикло[1.1.1]пентанила,

и где указанный циклоалкил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

42. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34, п. 40, п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклопропила, циклобутила,



циклопентила, циклогексила и *

и где указанный циклоалкил в каждом случае независимо замещен 0-3 R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

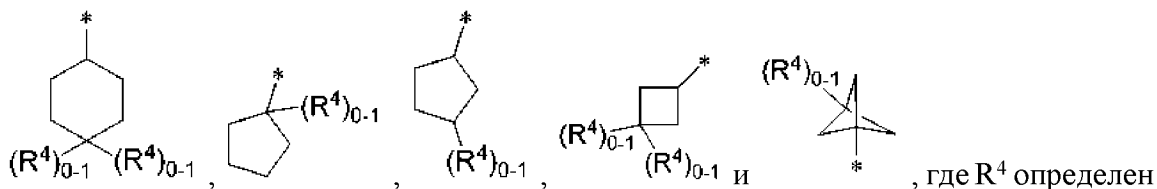
43. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34, пп. 40-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_{10} алкил (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 алкил), замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или $-C(=O)-R^3$,

где R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом,

где циклоалкил в каждом случае независимо выбран из циклобутила, цикlopентила,

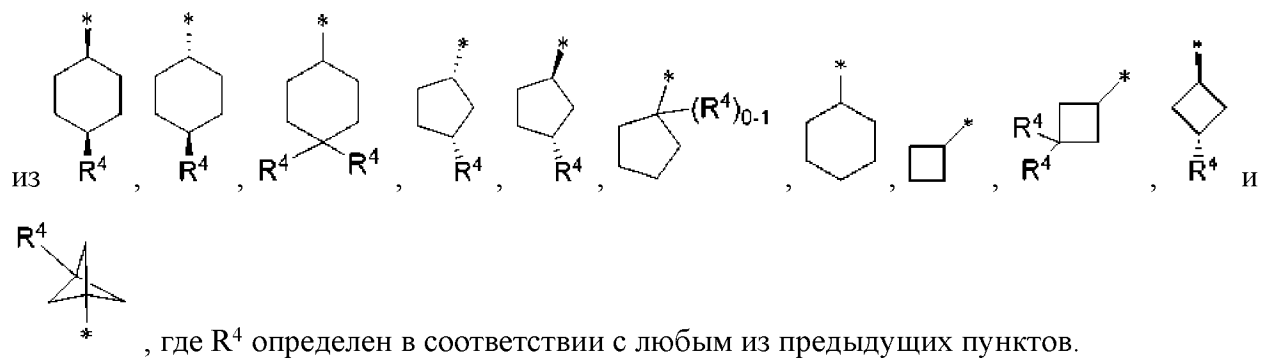
циклогексила и , где указанный циклоалкил замещен в 0-2 случаях R^4 , где R^4 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

44. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34, пп. 40-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил (например, C_1 алкил), замещенный одним C_3 - C_8 циклоалкилом, выбранным из:



в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

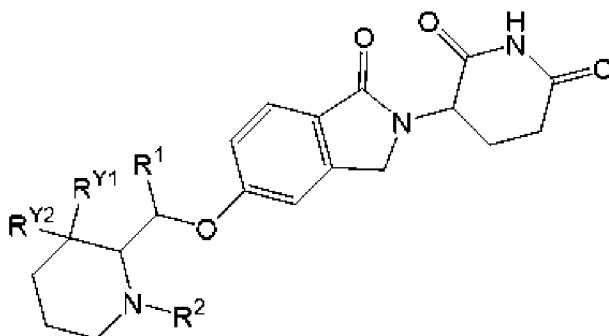
45. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34, пп. 40-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил (например, C_1 алкил), замещенный одним C_3 - C_8 циклоалкилом, выбранным



46. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, -NH-C(=O)-O-(C_1 - C_6 алкил), -C(=O)-O-(C_1 - C_6 алкил), галогена и -CN.

47. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, -NH-C(=O)-O-(C_1 - C_6 алкил), -C(=O)-O-(C_1 - C_3 алкил), фтора и -CN.

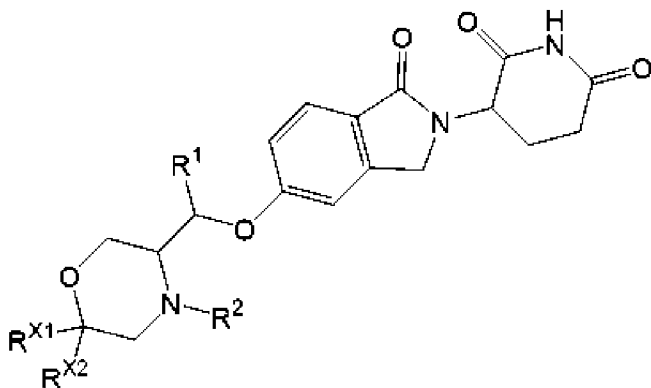
48. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 13-47 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia),



(Ia),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

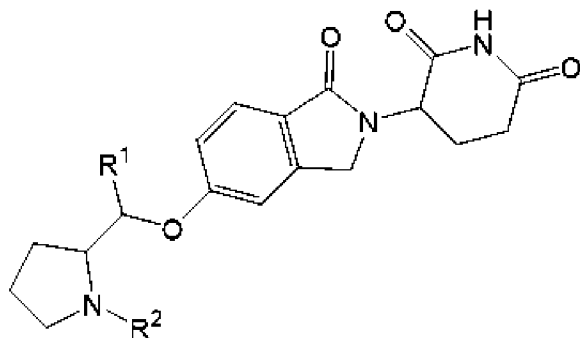
49. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 13-47 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ib),



(Ib),

где R^{X1} , R^{X2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

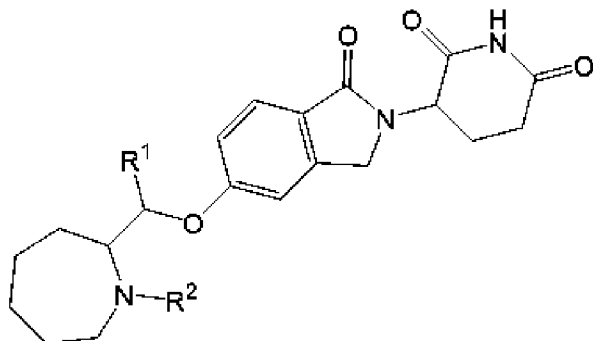
50. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 13-47 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ic),



(Ic),

где R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

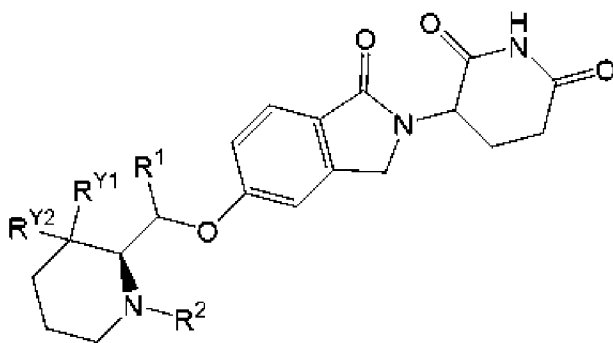
51. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 13-47 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Id),



(Id),

где R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

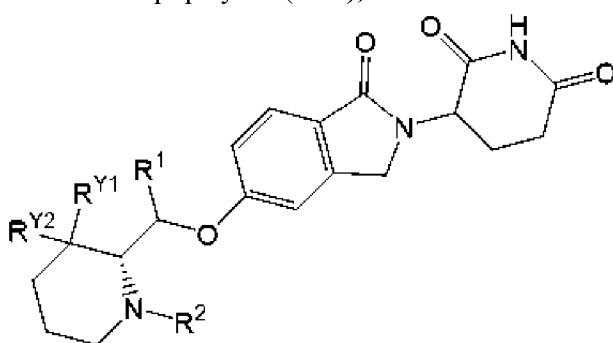
52. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 5, пп. 13-48 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-i),



(Ia-i),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

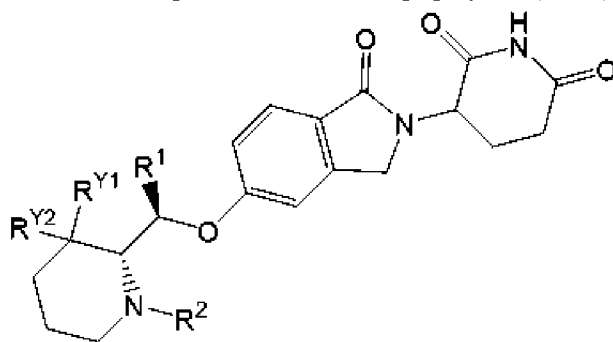
53. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 9, пп. 13-48 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-ii),



(Ia-ii),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

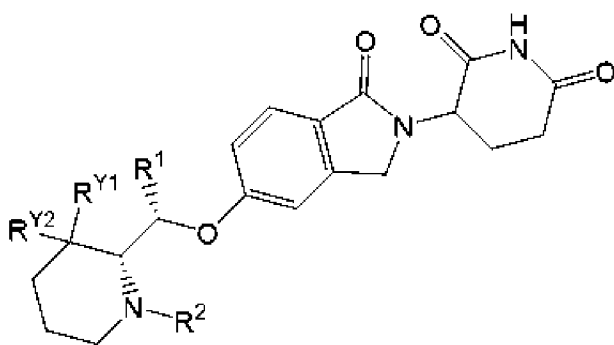
54. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 9, п. 10, пп. 13-48, п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-iii),



(Ia-iii),

где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

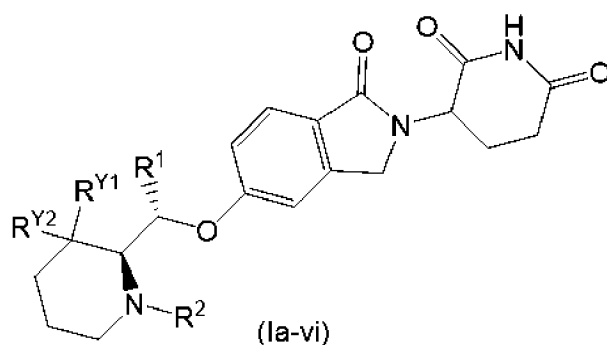
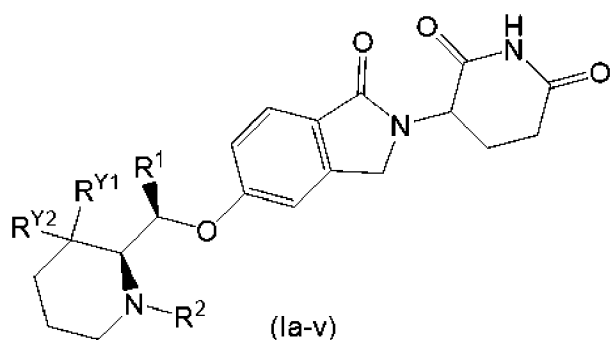
55. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 9, п. 10, пп. 13-48, п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-iv),



(Ia-iv),

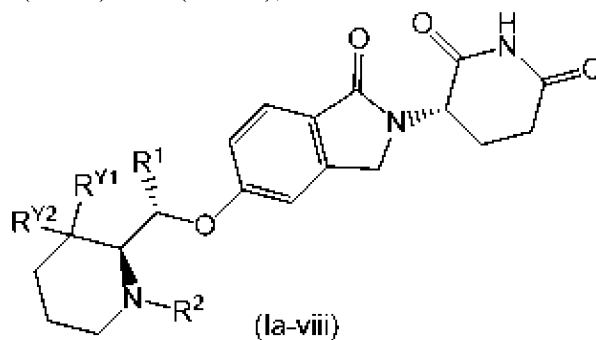
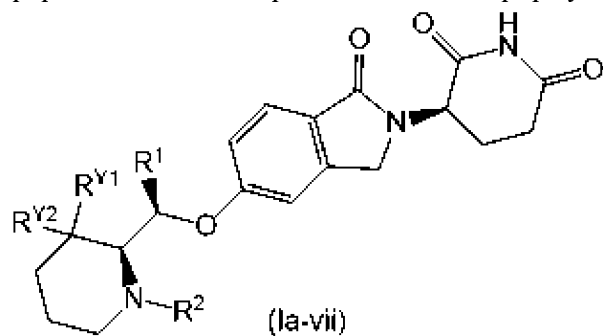
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

56. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 5, п. 6, пп. 13-48, п. 52 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-v) или (Ia-vi)



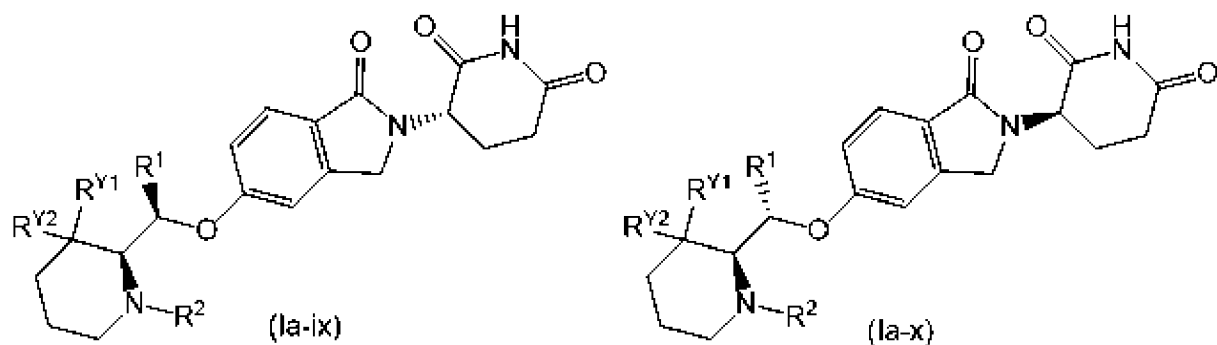
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

57. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 5-7, пп. 13-48, п. 52, п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-vii) или (Ia-viii),



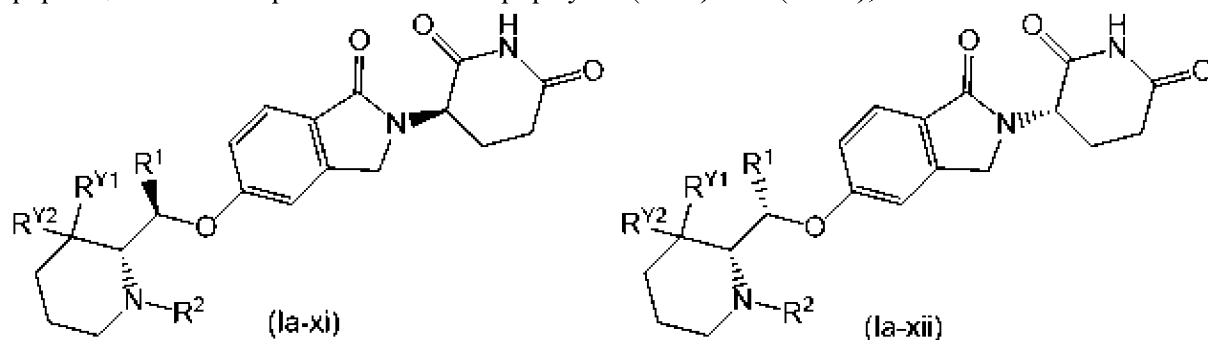
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

58. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 5, п. 6, п. 8, пп. 13-48, п. 52, п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-ix) или (Ia-x),



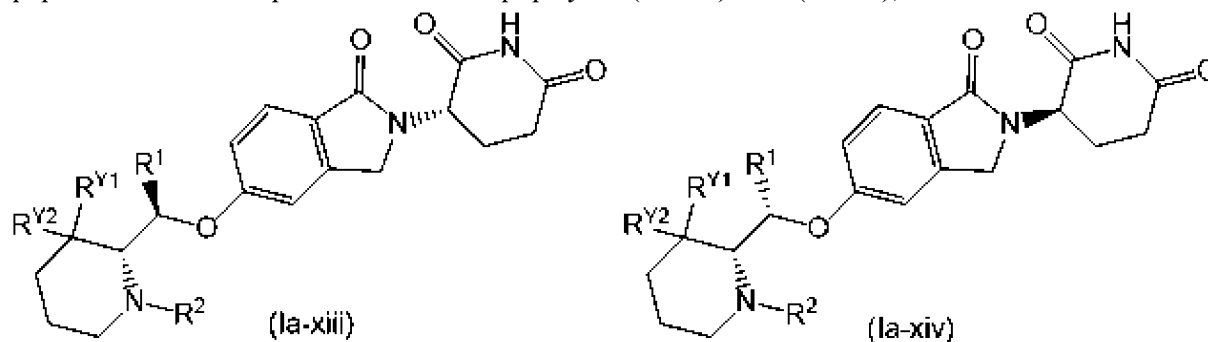
где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

59. Соединение по любому из п. 1, п. 4, пп. 9-11, пп. 13-48, пп. 53-55 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-xi) или (Ia-xii),



где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

60. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 9, п. 10, пп. 12-48, пп. 53-55 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia-xiii) или (Ia-xiv),



где R^{Y1} , R^{Y2} , R^1 и R^2 определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

61. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34, пп. 46-48, пп. 52-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)-CH_2-(CH_2)_{0-1}-R^{3c}$, C_3 - C_8 циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2}$ -5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_{1-2}$ -4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(CH_2)_{1-2}$ - C_3 - C_8 циклоалкила, и где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 .

62. Соединение по любому из пп. 1-15, п. 21, п. 22, п. 33, п. 34, пп. 46-48, пп. 52-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый из R^{Y1} и R^{Y2} независимо выбран из водорода и метила;

R^1 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2}$ -5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_{1-2}$ -4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(CH_2)_{1-2}$ - C_3 - C_8 циклоалкила, и где каждый фенил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил независимо замещены 0-5 R^4 .

63. Соединение по любому из пп. 1-48, пп. 52-62, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{Y1} и R^{Y2} являются одинаковыми и выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила.

64. Соединение по любому из пп. 1-47, п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{X1} и R^{X2} являются одинаковыми и выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила.

65. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила.

66. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.

67. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил.

68. Соединение по любому из пп. 1-15, пп. 18-22, п. 33, п. 34, пп. 46-67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, незамещенного C_1 - C_6 алкила, например, метила, этила, пропила), $-C(=O)-R^3$, C_3 - C_8 циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2}$ -(5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), например, где гетероарил определен в соответствии с любым из пп. 23-28, $-(CH_2)_{1-2}$ -(4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), например, где гетероциклил определен в соответствии с любым из пп. 29-32) и $-(CH_2)_{1-2}$ - C_3 - C_8 циклоалкила, например, где циклоалкил определен в соответствии с любым из пп. 40-45, где каждый фенил, гетероарил и гетероциклил независимо замещены 0-4 R^4 (например, 0-1, 0-2, 0-3 R^4), и где циклоалкил независимо замещен 0-3 R^4 (например, 0-1, 0-2 R^4).

69. Соединение по любому из пп. 1-16, п. 21, п. 22, п. 33, п. 34, пп. 46-68 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, незамещенного C_1 - C_6 алкила, например, метила, этила, пропила) и $-(CH_2)$ -фенила, где фенил замещен в 0-4 случаях R^4 .

70. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, например, метил, этил, пропил.

71. Соединение по любому из пп. 1-17, п. 21, п. 22, п. 33, п. 34, пп. 46-69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-(CH_2)$ -фенил, где фенил

замещен в 0-3 случаях R⁴.

72. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:
3-(5-(((R)-1-((1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)феноксibenзоата;

3-(5-(((R)-1-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(3-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((3-(м-толил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)-метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-метокси-4-метилбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((2S)-1-((1-(циклогекс-3-ен-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((6-(диэтиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((5-(бензилокси)-6-метокси-1H-индазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-морфолинобензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((R)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((3,5-диметил-изоксазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(3-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-бензилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((5-(циклогекса-1,5-диен-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(2-морфолиноэтокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-бензил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(2-морфолиноэтокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

этил-3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индазол-4-карбоксилата;

3-(5-(((S)-1-((2-этил-4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-4-(4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3,3a,7a-тетрагидро-1H-изоиндол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенокси)бензоата;

3-(5-(((R)-1-((5-метил-изоксазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-морфолинопиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензолсульфонамида;

3-(5-(((S)-1-(3-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((6-(диэтиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-метокси-4-метилбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-хлор-4-гидроксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-((1-(фенилсульфонил)-1H-пиррол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-(((S)-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((R)-1-((1-(пиразин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-изопропилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(5-(4-бромфенил)изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(2-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3,5-диэтил-изоксазол-4-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3',5'-диметил-[3,5'-биизоксазол]-4'-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- бензил-4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата;
- 3-(5-(((R)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-8-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((2-морфолинопиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3,4-диметоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3,5-дифтор-4-метоксибензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

метил-(1R,3S)-3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопентан-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2,5-диметил-1-(5-метил-изоксазол-3-ил)-1H-пиррол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-(бензилокси)-4-метоксибензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1H-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(2-(пиперидин-1-ил)тиазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-пентилбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3,3-дифторциклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксибензонитрила;

2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрила;

3-(5-(((R)-1-((2-этил-4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(циклогексилметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(((3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензонитрила;

2-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты;

3-(5-(((R)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(5-(4-фторфенил)пиколиноил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;

3-(5-(((S)-1-(5-бутил-4-метоксипиримидин-2-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;

этил-4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата;

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензолсульфонамида;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-(((S)-1-(4-(3-метилоксетан-3-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3,5-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((6-морфолинопиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-((5-(пиридин-3-илокси)-1Н-индазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(2,3-дигидроксibenзил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-(4-(пент-3-ин-1-илокси)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(4-морфолинобензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((5-(бензилокси)-6-метокси-1Н-индазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- бензил-4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата;
- 3-(5-(((S)-1-(4-хлор-3-йодбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3-фтор-4-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(4-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((R)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(2-(2-морфолиноэтокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- метил-(1R,3S)-3-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопентан-1-карбоксилата;
- 3-(5-(((R)-1-((1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-(1-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(5-неопентил-изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-((R)-1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-изобутилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-((2-аминопиримидин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((S)-1-(3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 2-хлор-5-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензолсульфонамида;
- 3-(5-(((S)-1-(оксазол-4-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((S)-1-(5-пропил-изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- метил-4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата;
- 3-(5-(((R)-1-(2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 2-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила;
трет-бутил-(1-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопентил)карбамата;
3-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;
3-(5-(((S)-1-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((S)-1-(5-изопропил-изоксазол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(1-оксо-5-(((S)-1-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((S)-1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксибензонитрила;
3-(5-(((S)-1-(2-этилтиазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((S)-1-((2-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((R)-1-(2-гидрокси-5-(5-(трифторметил)-1H-тетразол-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((S)-1-(7-метокси-1H-индол-3-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((S)-1-(3-изопропил-изоксазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((R)-1-((3,5-диметил-изоксазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((S)-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-((S)-1-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-((4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((R)-4-этил-6,6-диметилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;
3-(5-(((R)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-4-этилморфолин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-((5-метил-изоксазол-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиколинонитрила;

3-(1-оксо-5-(((S)-1-(хиноксалин-6-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-(дифторметокси)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(2-морфолинотиазол-4-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-этил-3,3-диметилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4,4-дифторциклогексил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((S)-1-((R)-1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((S)-1-((S)-1-этилпиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-изобутирилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2,4-дифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(оксетан-3-илметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3,4-дифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((R)-1-((S)-1-этилпиперидин-2-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-этилазепан-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(оксазол-5-карбонил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(((1*r*,3*R*)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-морфолинобензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-изобутилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(4-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(4-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(индолин-7-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((1-этилиндолин-7-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

- 3-(5-(((R)-1-(4-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(2-хлор-4-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(((1*S*,3*S*)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(2-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- трет-бутил-4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата;
- 3-(5-(((R)-1-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- трет-бутил-4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата;
- 3-(5-(((R)-1-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(2,4-диметоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(2-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(((1*r*,3*R*)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(((1*S*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(3-фтор-4-метоксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-(3-фтор-2-гидроксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- (5-(((R)-1-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;
- 3-(5-(((R)-1-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2,6-дифторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-гидроксибензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(хинолин-3-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((4-метилтиазол-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(хинолин-2-илметил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-этилфенил)пиперидин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(3-этил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(3-этил-4-(1-этилпиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(трет-бутил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-(5-фтор-2-(пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-фторбензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((4-этил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-((3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-((6-морфолинопиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

трет-бутил-4-(5-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(5-(((R)-1-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метоксибензонитрила;

3-(5-(((R)-1-((1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

5-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метоксибензонитрила;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(оксетан-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(1-(оксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(1-оксо-5-(((R)-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-2-ил)метокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1S)-1-(1-(((1r,4S)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1R)-1-(1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-2-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((1R,3S,4S)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((R)-1-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((1-этил-4-фторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((S)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((S)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((R)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((R)-1-этил-4,4-дифторпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(S)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

(R)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и

(S)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

73. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты.

74. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

75. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

76. Способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

77. Способ ингибирования экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

78. Способ ингибирования, уменьшения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

79. Способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

80. Способ повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

81. Способ увеличения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

82. Способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

83. Способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

84. Способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

85. Способ лечения заболевания или нарушения, на которое влияет модуляция уровней белка WIZ, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

86. Способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

87. Способ уменьшения уровней белка WIZ у субъекта, предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

88. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата.

89. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

90. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

91. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении нарушения, на которое влияет уменьшение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом.

92. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в ингибировании экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

93. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, для применения в разложении белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

94. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в ингибировании, уменьшении или устранении активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

95. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в индуцировании или стимулировании фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

96. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в

повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

97. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения у увеличении экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

98. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом.

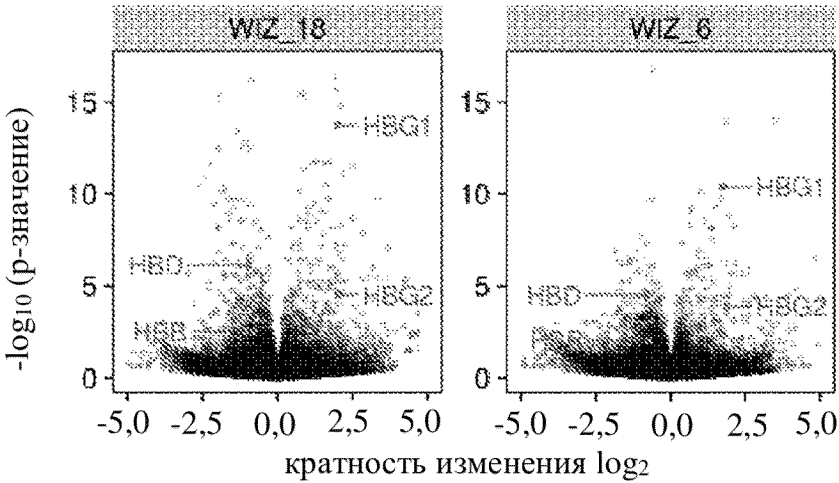
99. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

100. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом.

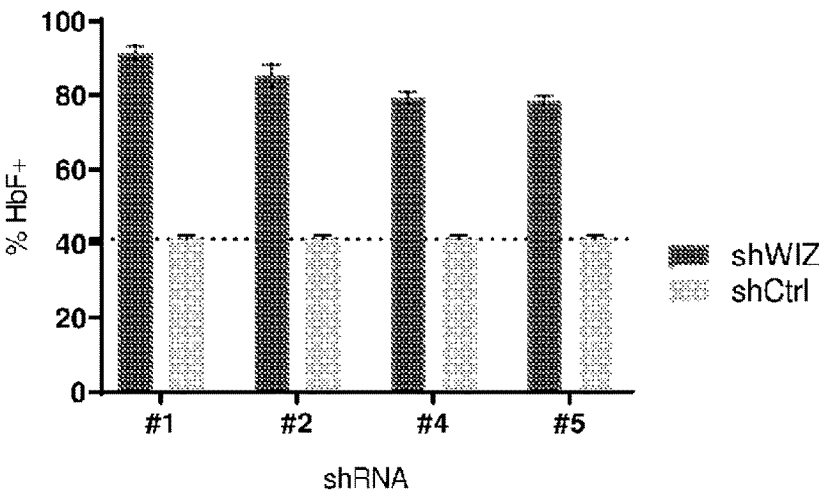
101. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

По доверенности

Фигура 1А



Фигура 1В



Фигура 1С

