

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292451** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.15

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.22

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 473/32* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 491/048* (2006.01)  
*C07D 491/052* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)  
*C07D 498/04* (2006.01)  
*C07D 513/04* (2006.01)  
*A61K 31/4545* (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСОИЗОИНДОЛИНЫ**

(31) 62/993,144

(32) 2020.03.23

(33) US

(86) PCT/US2021/023382

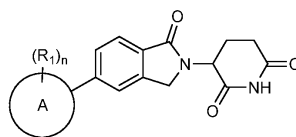
(87) WO 2021/194914 2021.09.30

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

(72) Изобретатель:  
Дегнан Эндрю П., Куми Годвин  
Кваме, Теббен Эндрю Дж., Хуанг  
Аудрис, Парк Петер Кинам, Билдер  
Донна М., Черни Эмили, Пурандаре  
Ашок В. (US)

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

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или его соль, в которой кольцо А представляет собой присоединенное через атом углерода кольцо; и кольцо А, R<sub>1</sub> и n определены в настоящем изобретении. Также раскрыты способы применения таких соединений для ингибирования белка Helios и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения применимы для лечения вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как рак.

**A1**

**202292451**

**202292451**

**A1**

# **ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСОИЗОИНДОЛИНЫ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Ссылка на родственные заявки**

По данной заявке испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/993144, поданной 23 марта 2020 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

### **Описание**

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным оксоизоиндолинам, которые ингибируют белок Helios. Настоящее изобретение относится к замещенным оксоизоиндолинам, композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, которые применимы для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак, и вирусных инфекций.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Регуляторные Т-клетки (Трег) играют важную роль в контроле ауто толерантности и иммунного гомеостаза посредством поддержания ингибирующей активности и анергии перед лицом интенсивных иммунных и воспалительных ответов. Посредством сохранения стабильного, анергического и супрессивного фенотипа, Трег ослабляют избыточные иммунные ответы и предотвращают или ослабляют аутоиммунитет. В ряде сообщений документировано присутствие Трег в тканях опухолей человека. Исследования показали явную отрицательную корреляцию между количеством Трег и инфильтрацией в опухоль и выживаемостью Т-клеток (Curiel et al., 2004, *Nat. Med.* 10: 942-949; Viguiet et al., 2004, *J. Immunol.* 173:1444-1453; Beyer et al., 2006, *Blood* 108: 804-811; Zou et al., 2006, *Nat. Rev. Immunol.* 6: 295-307), подразумевающую потенциальную критическую роль Трег в предотвращении развития эффективного противоопухолевого иммунитета. Накапливающиеся доказательства показывают, что Foxp3+CD25+CD4+Трег доминирующим образом инфильтрируют опухоли и, по-видимому, препятствуют иммунным ответам на клетки опухолей у грызунов и человека. После активации посредством специфического антигена, Трег супрессируют отвечающие Т-клетки

неспецифическим для антигена и неродственным образом *in vitro* (Takahashi et al., 1998, *Int Immunol.* 10:1969–80; Thornton et al., 1998, *J Exp. Med.* 188:287–96). Foxp3+CD25+CD4+Трег, по-видимому, являются способными к супрессии широкого диапазона противоопухолевых иммунных ответов, вовлекающих CD4+ Т-клетки-хелперы, CD8+ Т-клетки, клетки естественные киллеры и Т-клетки естественные киллеры (Tanaka et al., 2017, *Cell Research* 27:109-118). Истощение внутри опухоли CD25+CD4+Трег индуцировало регрессию развившихся опухолей с изменением цитокинового окружения в участках опухолей (Yu et al., 2005, *J Exp Med.* 201: 779–91). Кроме того, перенос истощенных по Трег CD4+ Т-клеток заметно усиливал противоопухолевые иммунные ответы, по сравнению с переносом Т-клеток, содержащих Трег (Antony et al., 2005, *J Immunol* 174:2591–601). Инфильтрующие опухоль Трег, активированные посредством либо происходящих из опухоли собственных антигенов, либо опухолеассоциированных антигенов, могут сходным образом супрессировать специфические противоопухолевые иммунные ответы. Модуляция активности ключевых факторов для контроля дифференцировки Трег может представлять собой потенциальную терапевтическую стратегию для лечения определенных заболеваний, включая рак и вирусные инфекции.

FoxP3+CD4 Трег являются примечательно стабильными. Все еще развиваются исследования для понимания генетических механизмов, обеспечивающих их фенотипическую стабильность после размножения в ходе воспаления, инфекции или аутоиммунитета. Факторы транскрипции (TF), ответственные за поддержание стабильного иммуносупрессивного фенотипа Трег, вероятно, вносят вклад в этот процесс. Ген Helios (IKZF2), член семейства TF Ikaros, отличается от других членов семейства Ikaros, на основании его избирательной экспрессии тимоцитами, подвергающимися отрицательному отбору, так же как регуляторными линиями CD4 и CD8 Т-клеток. Helios экспрессируется двумя линиями регуляторных Т-клеток, FoxP3+CD4+ и Ly49+CD8+ Трег, которые являются необходимыми для поддержания аутоотолерантности (Kim et al., 2015, *Science* 350:334–339; Sebastian et al., 2016, *J Immunol* 196:144–155). Интересно, что недавние исследования позволяют предполагать, что, несмотря на то, что Helios является в основном необязательным для активности Трег в стационарном состоянии, контроль генетической программы FoxP3+ CD4 Трег посредством Helios в контексте воспаления является необходимым для поддержания стабильного фенотипа и стимуляции супрессивной функции (Thornton et al., 2010, *J Immunol.* 184:3433–3441; Kim et al., 2015). Показано, что экспрессия Helios посредством Трег является критической для их способности к поддержанию супрессивного и анергического фенотипа перед лицом интенсивных воспалительных ответов. Показано, что активация пути IL-2R $\alpha$ -STAT5

вносит ключевой вклад посредством обеспечения выживаемости и стабильности Трег (Kim et al., 2015). Helios играет необходимую роль в поддержании фенотипа FoxP3+ CD4 Трег посредством проявления доминантного, присущего лимфоцитам ингибирования для предотвращения аутоиммунного заболевания в присутствии высоко активированных аутореактивных Т-клеток от мышей *scurfy*, не имеющих домена головки вилки FoxP3. У животных с химерным костным мозгом (BM), восстановленным с использованием клеток Helios<sup>-/-</sup>/Scurfy BM, но не Helios<sup>+/+</sup>/Scurfy BM, быстро развивается аутоиммунитет (Kim et al., 2015). Эти наблюдения указывают на критический вклад Helios в отбор, дифференцировку и функционирование аутореактивных Т-клеток. Иммуносупрессия, проявляемая Трег, может препятствовать противоопухолевым иммунным ответам. Избирательная недостаточность Helios в FoxP3+ CD4 Трег приводит к увеличенной нестабильности Трег и превращению внутриопухолевых CD4 Трег в эффекторные Т-клетки (Тэфф). Нестабильность внутриопухолевых Трег может увеличивать количества Тэфф-клеток внутри опухолей в качестве комбинированного результата превращения Трег и уменьшенной супрессивной активности Трег. Кроме того, дефектные ответы IL-2 наблюдали во внутриопухолевых Трег с недостаточностью Helios, что приводит к уменьшенным количествам активированных Трег и может также вносить вклад в увеличение активности внутриопухолевых Тэфф. Взаимодействие между клетками опухолей и инфильтрующими иммунными клетками приводит к секреции медиаторов воспаления, включая TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-1 и TGF- $\beta$ , и к формированию локального воспалительного окружения (Kim et al., 2015).

Линейная нестабильность Трег с недостаточностью Helios также сопровождается уменьшенной экспрессией FoxP3 и приводит к приобретению эффекторного фенотипа посредством продукции провоспалительных цитокинов. Превращение в эффекторные клетки Трег с недостаточностью Helios в микроокружении ткани опухоли является ассоциированным с увеличенной экспрессией генов, контролирующим фенотип Тэфф (Yates et al., 2018, *PNAS*, 2018, 115: 2162-2167). Приобретение нестабильного фенотипа посредством недостаточности Helios происходит только в микроокружении опухоли (ТМЕ), но не в периферических лимфоидных органах (Nakagawa et al., 2016, *PNAS* 113: 6248-6253). Внутри хронически воспалительного ТМЕ, недостаточность Helios в Трег может существенно компенсировать репрессированные генетические программы, ассоциированные с дифференцировкой Т-клеток-хелперов, посредством повышающей регуляции ассоциированных с Т-клетками-хелперами TF и эффекторных цитокинов. Эти генетические изменения Трег с недостаточностью Helios являются наиболее очевидными в субпопуляции Трег с высокой аффинностью для собственных антигенов, как показано

по усиленной экспрессии GITR/PD-1, и увеличенной способностью отвечать на собственные антигены. Их комбинированные эффекты могут стимулировать превращение фенотипа Трег в Тэфф внутри ТМЕ, с увеличенным привлечением Т-клеточного рецептора (TCR) и экспрессией костимулирующего рецептора посредством Трег, позволяя предполагать, что изменения экспрессии генов, в качестве центрального признака превращения Трег, являются зависимыми от иммунного окружения (Yates et al., 2018).

Уменьшение экспрессии Helios в FoxP3+ CD4 Трег может позволять превращение Трег-клеток памяти в Тэфф-клетки, которые экспрессируют рецепторы аутореактивных Т-клеток со специфичностью для антигенов опухолей. Измененный характерный профиль Трег может быть избирательно индуцирован в условиях хронического воспаления растущей опухоли. Трег с недостаточностью Helios могут экспонировать репертуар TCR, сдвинутый в сторону высокой аффинности против собственных пептидов/МНС, который может стимулировать сильную активацию в ТМЕ (Yates et al., 2018). С учетом увеличенной аутореактивности TCR в CD4 Трег, по сравнению с обычными Т-клетками, превращение Трег может приводить к образованию высоко активных эффекторных CD4 Т-клеток, сопровождающемуся ослабленной опосредованной Трег супрессией в ТМЕ. Более эффективная стратегия может зависеть от способов, посредством которых избирательно превращают внутриопухолевые Трег- в Тэфф-клетки без влияния на системную популяцию Трег. В качестве ключевого участника в поддержании размера популяции Трег и функциональной стабильности в ответ на разнообразные иммунологические отклонения, фармакологическое воздействие на Helios может являться важным для стратегий, усиливающих современную иммунотерапию опухолей. Поскольку превращение Трег в Тэфф может быть ограничено воспалительным внутриопухолевым микроокружением, способы на основе антител или малых молекул, нацеленных на Helios, могут приводить к улучшению зависимой от Трег иммунотерапии рака. Важно, что превращение Трег с недостаточностью Helios происходит только в локальном воспалительном окружении опухоли. Этот способ может не вызывать аутоиммунные побочные эффекты, ассоциированные с системным уменьшением количества Трег. Таким образом, стратегии, которые специфически сдерживают зависимый от Helios контроль фенотипа Трег внутри опухолей, являются многообещающими для улучшения иммунотерапии рака. Кроме того, опубликовано также, что удаление Foxp3+Трег усиливает индуцированные вакцинами противоопухолевые ответы Т-клеток (Nishikawa et al., 2010, *Int. J. Cancer* 127: 759–767), что позволяет предполагать, что уменьшение уровней Helios может обеспечивать преимущества в усилении эффективности противораковых вакцин.

Помимо противоопухолевой иммунотерапии, во время вирусных инфекций, Трег-клетки могут ограничивать иммунопатологию, возникающую в результате избыточного воспаления, но в то же время, потенциально ингибировать эффективные противовирусные ответы Т-клеток и способствовать персистенции вируса (Schmitz et al., 2013, *PLoS Pathogens* 9: e1003362). Хроническая, но не острая, инфекция мышей вирусом лимфоцитарного хориоменингита приводит к заметному размножению Foxp3+ Трег, подразумевая потенциальный механизм того, что определенные инфекционные агенты могут избегать иммунных ответов хозяина посредством активации и размножения Трег (Punkosdy et al., 2011, *PNAS* 108: 3677–3682). Преимуществ лечения можно достигать посредством уменьшения уровней Helios в активированных Трег, в контексте, относящемся к хроническим вирусным инфекциям.

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

#### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

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

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

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемых солей для приготовления лекарственного средства для снижения уровней белка Helios, снижения уровней активности Helios и/или ингибирования уровней экспрессии Helios в клетках для регулирования дифференциации Трег, для лечения некоторых заболеваний, включая рак и вирусные инфекции.

Соединения формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I) можно использовать для лечения, предупреждения или излечения вирусных инфекций и

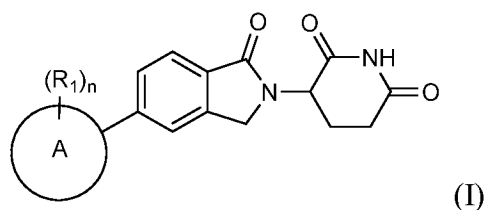
различных пролиферативных нарушений, таких как рак. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, применимы для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений во множестве терапевтических областей, таких как вирусные инфекции и рак.

Эти и другие особенности настоящего изобретения будут приведены в расширенном виде по мере продолжения раскрытия.

### Подробное раскрытие настоящего изобретения

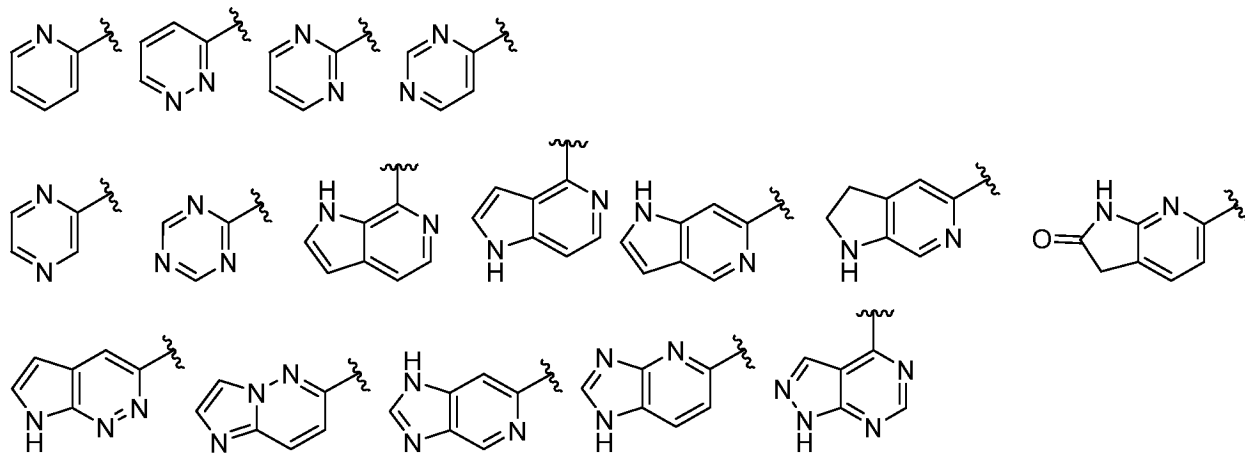
Заявители обнаружили оксоизоиндолины, которые ингибируют белок Helios путем облегчения взаимодействия белка Helios с соответствующим комплексом E3 убиквитинлигазы (Cullin4-Cereblon, CUL4-CRBN). Эти соединения снижают уровни белка Helios, снижают уровни активности Helios и/или ингибируют уровни экспрессии Helios в клетках для регулирования дифференциации Treg. Эти соединения применимы для лечения некоторых заболеваний, включая рак и вирусные инфекции. Соединения приведены, как применимые в качестве лекарственных средств с желательными характеристиками стабильности, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственных средств.

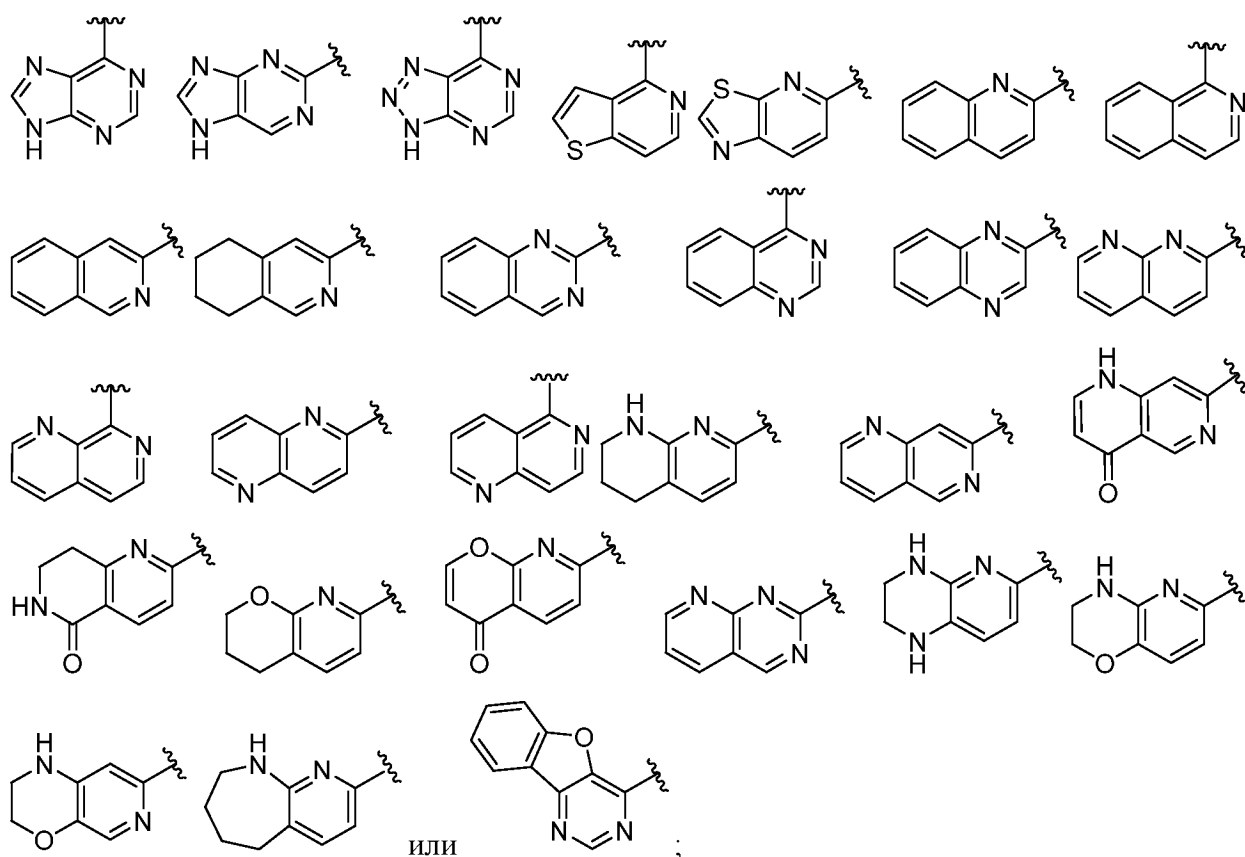
Первым объектом настоящего изобретения является по меньшей мере одно соединение формулы (I):



или его соль, в которой:

кольцо А представляет собой:





каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, замещенный с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппу, замещенную с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>OCR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>(фенил), -NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -NR<sub>x</sub>C(O)H, -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил), -NR<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -NHN(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> или циклическую группу, выбранную из группы, включающей C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, фенил, пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и диоксидотиоморфолинил, где указанная циклическая группа замещена с помощью от 0 до 4  $R_{1b}$ ;

каждый  $R_{1a}$  независимо означает F, Cl, -CN, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-фторалкоксигруппу, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил) или фенил;

каждый  $R_{1b}$  независимо означает F, Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-фторалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-фторалкоксигруппу, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил) или -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил);

каждый  $R_x$  независимо означает H или -CH<sub>3</sub>;

каждый  $R_y$  независимо означает H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; и

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, замещенный с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкоксигруппу, замещенную с помощью от 0



до 5  $R_{1a}$ ,  $-CR_xR_xOCH_2$ (фенил),  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_xC(O)CH_3$ ,  $-NR_xC(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-C(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)NR_x$ (циклопропил),  $-OC(O)(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-SO_2(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-NHN(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$  или циклическую группу, выбранную из группы, включающей  $C_3-C_6$ -циклоалкил, фенил, пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и диоксидотиоморфолинил, где указанная циклическая группа замещена с помощью от 0 до 3  $R_{1b}$ .

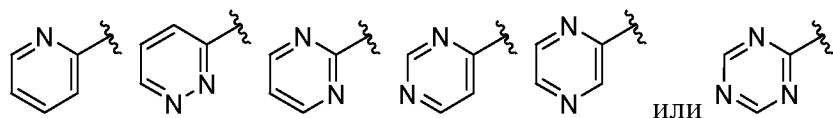
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1-C_5$ -алкил, замещенный с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ ,  $C_1-C_2$ -алкоксигруппу, замещенную с помощью от 0 до 5  $R_{1a}$ ,  $-CR_xR_xOCH_2$ (фенил),  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_xC(O)CH_3$ ,  $-NR_xC(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-C(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)NR_x$ (циклопропил),  $-OC(O)(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-SO_2(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-NHN(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$  или циклическую группу, выбранную из группы, включающей  $C_3-C_6$ -циклоалкил, фенил, пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и диоксидотиоморфолинил, где указанная циклическая группа замещена с помощью от 0 до 3  $R_{1b}$ ; каждый  $R_{1b}$  независимо означает F, Cl,  $C_1-C_2$ -алкил,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_2$ -алкоксигруппу,  $-OCF_3$ ,  $-C(O)(C_1-C_2-алкил)$  или  $-SO_2(C_1-C_2-алкил)$ ; и  $n$  равно 0, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CHCH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2$ (фенил),  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_2$ (фенил),  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2$ (фенил),  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ ,  $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-N(CH_3)C(O)CH_3$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NH$ (циклопропил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ,  $-OC(O)CH_3$ ,  $-NHN(CH_3)_2$ , циклопропил, фенил, пиридинил, (бензил)морфолинил, (метилсульфонил)пиперазинил или ацетилпиперазинил; и  $n$  равно 0, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2$ (фенил),  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_2$ (фенил),  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2$ (фенил),  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ ,  $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-N(CH_3)C(O)CH_3$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NH$ (циклопропил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ,  $-OC(O)CH_3$ ,  $-NHN(CH_3)_2$ , циклопропил, фенил, пиридинил или ацетилпиперазинил; и  $n$  равно 0, 1, 2 или 3.

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

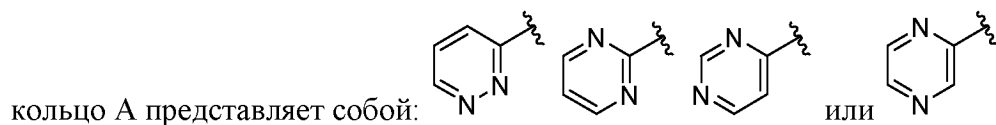
кольцо А представляет собой:



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



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

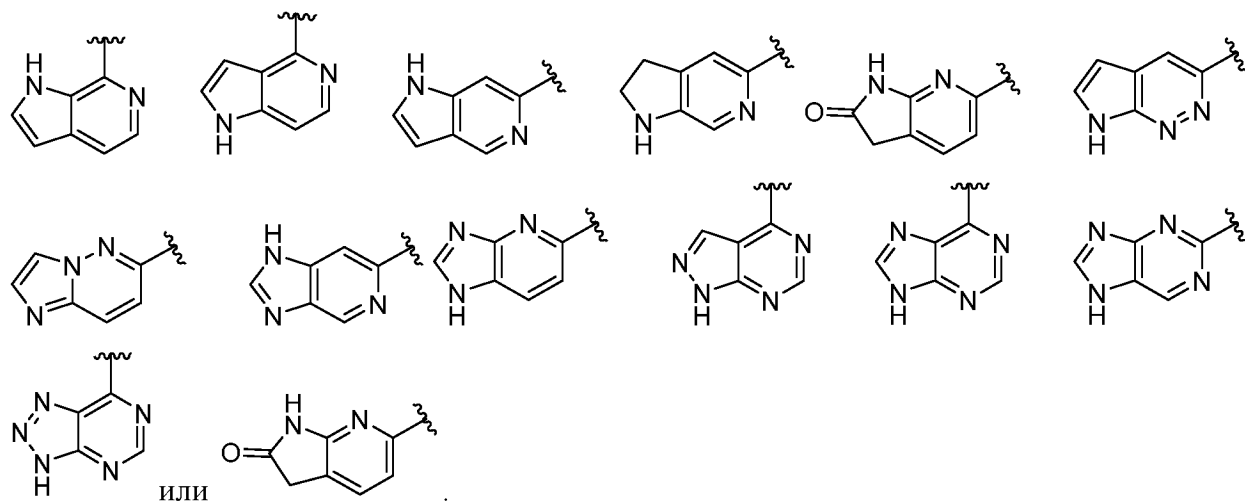


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой

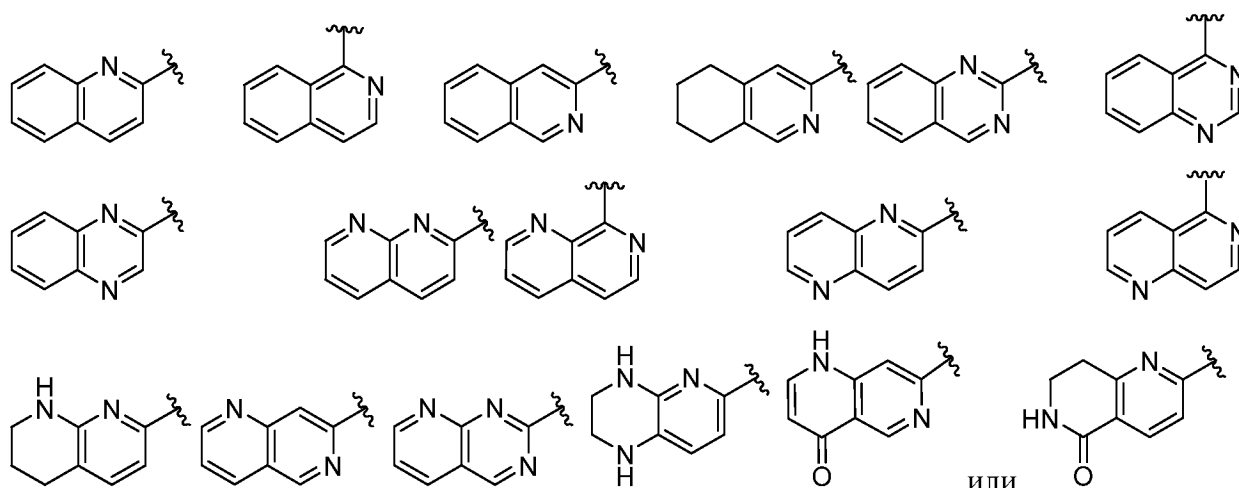


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой

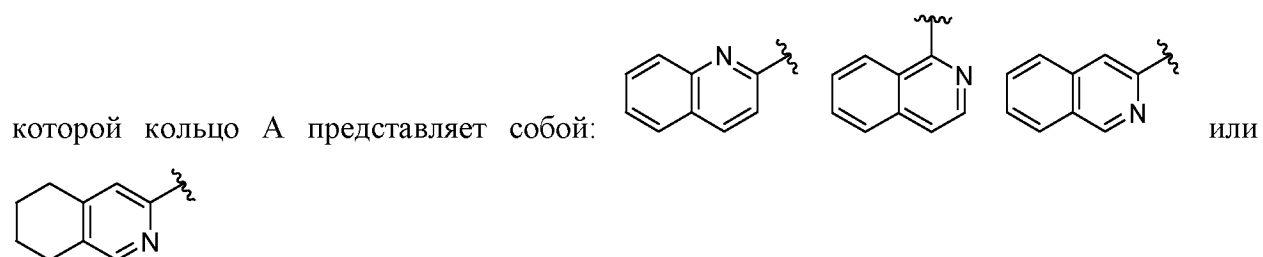
кольцо А представляет собой:



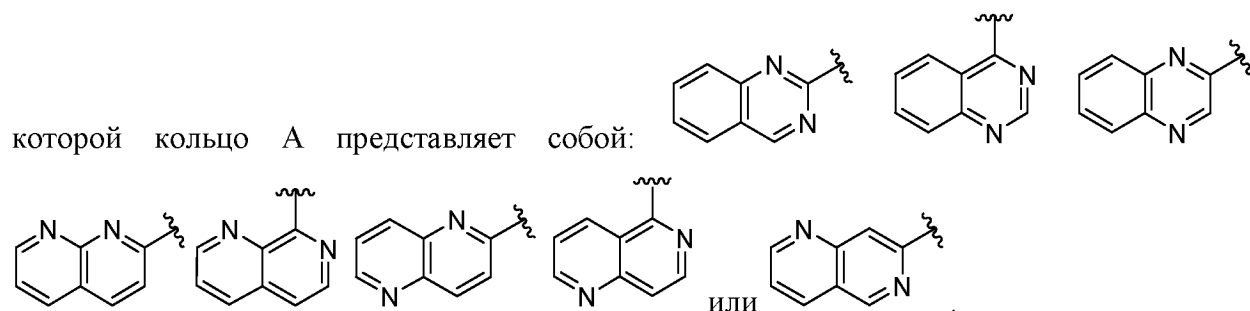
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой кольцо А представляет собой:



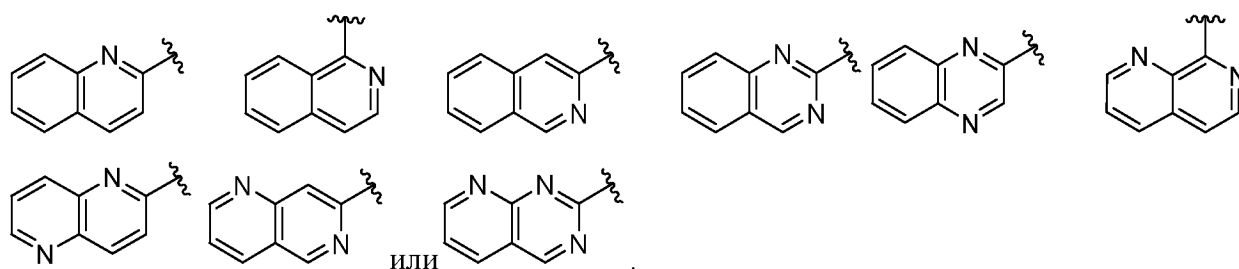
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в



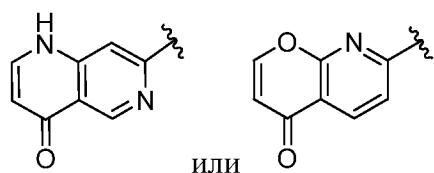
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в



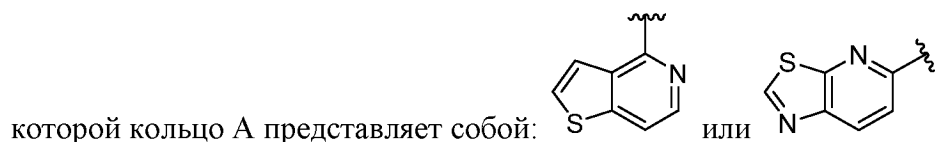
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой кольцо А представляет собой:



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой кольцо А представляет собой:



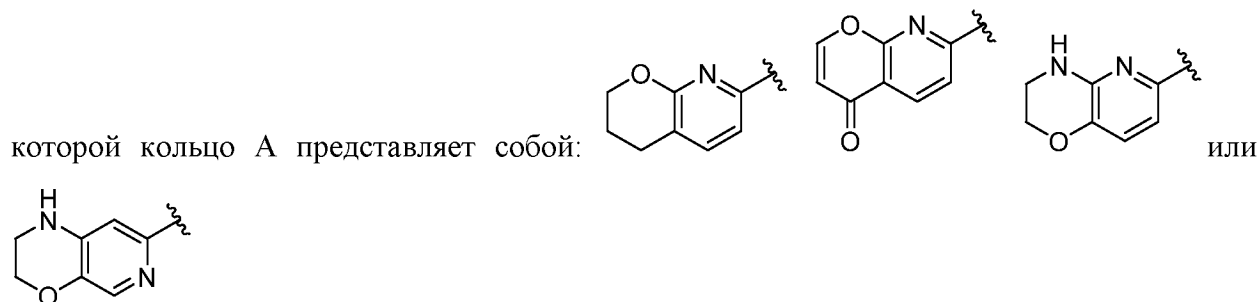
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в



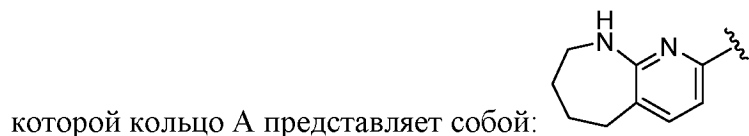
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в



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



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



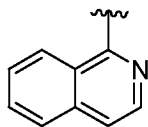
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, замещенный с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппу, замещенную с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>OCR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>(фенил), -NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -NR<sub>x</sub>C(O)H, -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил), -NR<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил) или -NHN(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил)<sub>2</sub>. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, замещенный с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкоксигруппу, замещенную с помощью от 0 до 5  $R_{1a}$ , -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>OCH<sub>2</sub>(фенил), -NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>, -NR<sub>x</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -NR<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)NR<sub>x</sub>(циклопропил), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил) или -NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>(фенил), -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>(фенил), -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>(фенил), -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NH(CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -

$\text{NHC(O)CH}_3$ ,  $-\text{N(CH}_3\text{)C(O)CH}_3$ ,  $-\text{C(O)H}$ ,  $-\text{C(O)OCH}_3$ ,  $-\text{C(O)NH(циклопропил)}$ ,  $-\text{C(O)NH}_2$ ,  $-\text{C(O)N(CH}_3\text{)}_2$ ,  $-\text{OC(O)CH}_3$  или  $-\text{NHN(CH}_3\text{)}_2$ .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой каждый  $\text{R}_1$  независимо означает циклическую группу, выбранную из группы, включающей  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил, фенил, пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и диоксидотиоморфолинил, где указанная циклическая группа замещена с помощью от 0 до 4  $\text{R}_{1b}$ . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый  $\text{R}_1$  независимо означает циклическую группу, выбранную из группы, включающей  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил, фенил, пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и диоксидотиоморфолинил, где указанная циклическая группа замещена с помощью от 0 до 3  $\text{R}_{1b}$ . В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый  $\text{R}_1$  независимо означает циклопропил, фенил, пиридинил или ацетилпиперазинил.

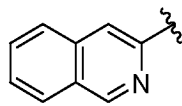
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой  $n$  равно 0, 1, 2 или 3. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $n$  равно 0, 1 или 2. Кроме того, в этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $n$  равно 1 или 2.

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



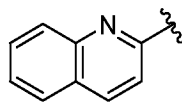
которой кольцо А представляет собой ; каждый  $\text{R}_1$  независимо означает F, Cl, -CN, -OH, - $\text{CH}_3$ , - $\text{OCH}_3$ , - $\text{OCH}_2$ (фенил), - $\text{NH}_2$ , - $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , - $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ , - $\text{CH}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$ , - $\text{CF}_3$ , - $\text{CH}_2\text{Cl}$ , - $\text{CH}_2\text{CN}$ , - $\text{CH}_2$ (фенил), - $\text{CH}_2\text{OH}$ , - $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (фенил), - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , - $\text{NH(CH}_3\text{)}$ , - $\text{NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$  или - $\text{NHC(O)CH}_3$ ; и  $n$  равно 0, 1 или 2.

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



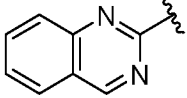
которой кольцо А представляет собой ; каждый  $\text{R}_1$  независимо означает Cl, -CN, - $\text{CH}_3$ , - $\text{OCH}_3$ , - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , - $\text{NH}_2$ , - $\text{NH(CH}_3\text{)}$ , - $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ , - $\text{NHC(O)CH}_3$ , - $\text{N(CH}_3\text{)C(O)CH}_3$ , - $\text{C(O)NH}_2$ , - $\text{C(O)N(CH}_3\text{)}_2$  или циклопропил; и  $n$  равно 0, 1 или 2.

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

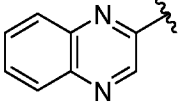


которой кольцо А представляет собой ; каждый  $\text{R}_1$  независимо означает F, Cl, -OH, - $\text{CH}_3$ , - $\text{OCH}_3$ , - $\text{NH}_2$ , - $\text{C(O)OCH}_3$ , - $\text{C(O)NH(циклопропил)}$  или фенил; и  $n$  равно 0, 1 или 2.

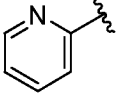
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в

которой кольцо А представляет собой:  ; каждый R<sub>1</sub> независимо означает F, Cl, -NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -C(O)OCH<sub>3</sub>; и n равно 0, 1, 2 или 3.

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

которой кольцо А представляет собой:  ; каждый R<sub>1</sub> независимо означает Cl, -OH, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)OCH<sub>3</sub>, циклопропил или

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

которой кольцо А представляет собой:  ; каждый R<sub>1</sub> независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропил, фенил, (бензил)морфолинил, (метилсульфонил)пиперазинил или ацетилпиперазинил; и n равно 0, 1, 2 или 3.

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

которой кольцо А представляет собой:  или  ; каждый R<sub>1</sub> независимо означает -CN, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, фенил или пиридинил; и n равно 0, 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которой указанным соединением является:

3-[1-оксо-5-(хинолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (1); 3-[5-(4-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион (2); 3-(5-{8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0<sup>2</sup>.7]тридека-1(9),2,4,6,10,12-гексаен-6-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3); 3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (4); 3-[5-(3-аминохиноксалин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (5); 3-(1-оксо-5-{7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (6); 3-[1-оксо-5-(хиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион (7); 3-[5-(4-аминохинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (8); 3-[1-оксо-5-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион (9); 3-(5-{2-[(бутан-2-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (10); 3-(5-{7-фтор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил}-1-

оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (11); 3-[5-(4-метоксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (12); 3-[1-оксо-5-(4-фенилхинолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (13); N-циклопропил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]хинолин-4-карбоксамид (14); 3-{5-[6-хлор-4-(диэтиламино)хиназолин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (15); 3-[5-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (16); 3-[5-(6-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (17); 3-[5-(6-хлорхиноксалин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (18); 3-[5-(7-фторизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (19); 3-[5-(5-фторизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (20); 3-[5-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (21); 3-[5-(4-аминохиназолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (22); 3-[5-(6-метилизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (23); 3-[5-(4-метилхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (24); 3-[5-(3-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (25); 3-[5-(6-фторхиноксалин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (26); 3-[5-(6-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (27); 3-[5-(7-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (28); 3-[5-(6-метоксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (29); этил 3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]хиноксалин-2-карбоксилат (30); метил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]хинолин-6-карбоксилат (31); 3-[5-(3-метилхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (32); 3-[5-(8-метоксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (33); 3-[5-(8-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (34); 3-[5-(6-фторхиназолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (35); 3-[5-(3-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (36); 3-[5-(4-гидроксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (37); 3-[5-(6-фторхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (38); 3-[5-(6-метилхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (39); 3-[5-(6-гидроксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (40); метил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]хиназолин-7-карбоксилат (41); 3-(5-{5-амино-3-

[2-(триметилсилил)этил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (42); 3-[5-(2-амино-9Н-пурин-6-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (43); 3-[5-(6-амино-7Н-пурин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (44); 3-(5-{6-амино-1-этил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (45); 3-{5-[5-амино-1-(2,2-диметилпропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (46); 3-[5-(5-амино-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (47); N-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-1-ил}ацетамид (48); 3-{5-[1-(диметиламино)изохинолин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (49); 3-{5-[1-(метиламино)изохинолин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (50); 3-{5-[5-(метиламино)-1,6-нафтиридин-7-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (51); N-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-1-ил}-N-метилацетамид (52); 3-[5-(6-амино-1,7-нафтиридин-8-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (53); 3-[5-(3-амино-5-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (54); 3-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (55); 3-(5-{4-бром-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил) пиперидин-2,6-дион (56); 3-[5-(5-амино-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (57); 3-[5-(3,6-диметоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (58); 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-3-карбонитрил (59); 4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]тиено[3,2-с]пиридин-2-карбальдегид (60); 3-{5-[1-метил-4-(метиламино)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (61); 3-(5-{2-метил-4-оксо-4Н-пирано[2,3-b]пиридин-7-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (62); 3-{5-[5,7-дихлор-3-(диметиламино)изохинолин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (63); 3-[5-(1,7-нафтиридин-8-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (64); 3-(5-{2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (65); 3-[5-(изохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (66); 3-[5-(изохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (67); 3-(5-(2-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (68); 3-(5-(6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-



ил)пиперидин-2,6-дион (69); 3-(5-(2-аминопиримидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (70); 3-(1-оксо-5-(4-фенилпиримидин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (71); 3-(1-оксо-5-(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (72); 3-(5-(4-амино-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (73); 3-(1-оксо-5-(4-фенилпиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (74); 3-(1-оксо-5-(4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (75); 3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридазин-4-карбонитрил (76); 6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридазин-3-карбонитрил (77); 6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиридазин-3-карбоксамид (78); 3-[5-(6-амино-3-нитропиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (79); 4-амино-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил] пиримидин-5-карбонитрил (80); 4-амино-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид (81); (3S)-3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (82); (3R)-3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (83); (3S)-3-[5-(1-амино-4-этоксизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (84); 3-(5-(4-этоксизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (85); 3-(5-(1-хлор-4-этоксизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (86); 3-(5-(2,3-дигидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (87); 3-(5-(1-метилизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (88); 3-(5-(1-циклопропилизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (89); -(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изохинолин-4-карбонитрил (90); 3-(1-оксо-5-(хиназолин-4-ил) изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (91); 3-(5-(6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (92); 3-(5-(3-хлорхиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (93); 3-(5-(3-метоксихиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (94); 3-(5-(3-(этиламино)хиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (95); 3-(5-(3-гидроксихиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (96); 3-(5-(3-циклопропилхиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (97); 3-(5-(3-изопропилхиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (98); 3-(1-оксо-5-(3-фенилхиноксалин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (99); 3-(5-(1,6-нафтиридин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (100); 3-(5-(6-амино-3-бромпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (101); 3-(5-(6-

аминоизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (102); 3-(5-(4-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (103); 3-(5-(3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (104); 3-(5-(4-(бензилокси)изохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (105); 3-(5-(6-амино-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (106); 3-(5-(3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (107); 3-(5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (108); 3-(1-оксо-5-(пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (109); 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) изоникотинонитрил (110); 2-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)ацетонитрил (111); 3-(5-(6-амино-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (112); 3-(5-(2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (113); 3-(1-оксо-5-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (114); 3-(1-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (115); 3-(5-(6-амино-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (116); 3-(5-(5,6-диаминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (117); 3-(1-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидропиродо[2,3-б]пиазин-6-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (118); 3-(5-(5-амино-4,6-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (119); 3-(5-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120); 3-(5-(4,5-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (121); (3S)-3-[5-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (122); (S)-3-(5-(3-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (123); (S)-N-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изохинолин-3-ил)ацетамид (124); 3-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил} изохинолин-1-карбонитрил (125); 3-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил} изохинолин-1-карбоксамид (126); (4S)-7-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил}-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б] пиридин-4-илацетат (127); (4R)-7-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил}-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-4-илацетат (128); 3-{5-[7-хлор-4-(диметиламино)изохинолин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (129); 1-амино-3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-N,N-диметилизохинолин-4-карбоксамид (130); 3-[5-(1-амино-4-метилизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (131); 3-[5-(6-амино-3-циклопропилпиридин-2-ил)-1-

оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (132); 3-[5-(6-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (133); N-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-6-ил}ацетамид (134); 3-{5-[6-амино-4-(хлорметил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (135); 3-(1-оксо-5-{5Н,6Н,7Н,8Н,9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (136); 3-[1-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (137); 3-{5-[6-(2,2-диметилгидразин-1-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (138); 3-(5-(1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (139); 3-(5-(6-амино-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (140); 3-(5-(3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (141); 3-(5-(6-аминопиразин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (142); 3-(5-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (143); 3-(5-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (144); 3-(5-(5-хлор-3-гидроксиизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (145); 3-(5-(6-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (146); 3-(5-(6-гидрокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (147); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилникотинонитрил (148); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изоникотинонитрил (149); 3-(5-(1-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (150); 3-(5-(6-амино-4,5-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (151); 6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилникотинонитрил (152); 3-(5-(6-амино-5-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (153); 3-(5-(6-амино-5-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (154); 3-[5-(6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (155); 3-[5-(1-метоксиизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (156); 3-[1-оксо-5-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион (157); 3-(5-{1-бензил-1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-6-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (158); 3-(1-оксо-5-(1Н-пирроло[3,2-*c*] пиридин-6-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (159); 3-(1-оксо-5-(1Н-пирроло[3,2-*c*] пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (160); 3-(5-(1-бензил-1Н-пирроло[3,2-*c*] пиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (161); 6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

ил)пиколинонитрил (162); 3-(5-(6-амино-4-(трифторметил) пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (163); 3-(5-(6-амино-4-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (164); 3-(5-(6-амино-4-хлорпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (165); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (166); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (168); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-фторникотинонитрил (169); 3-(5-(6-амино-4-фенилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (170); 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотиннитрил (171); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-пропилникотинонитрил (172); 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-пропилникотинонитрил (173); 6-амино-4-(дифторметил)-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (174); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-(трифторметил)никотиннитрил (175); 2-амино-4-(дифторметил)-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (176); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотиннитрил (177); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинонитрил (178); 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинонитрил (179); 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метилникотинонитрил (180); 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метоксиникотинонитрил (181); 6-амино-5-циклопропил-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (182); 2-амино-5-циклопропил-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (183); 3-(5-(6-амино-4-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (184); 3-(5-(6-амино-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (185); 3-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (186); 3-(5-(4-метил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (187); 3-(5-(6-(этиламино)-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (188); или 3-(5-(4,5-диметил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (189).

Настоящее изобретение можно осуществить в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных положений. Настоящее изобретение включает все комбинации объектов и/или вариантов осуществления, указанных в настоящем

изобретении. Следует понимать, что любой и все варианты осуществления настоящего изобретения можно использовать вместе с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент варианта осуществления подразумевает объединение с любым и всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Признаки и преимущества настоящего изобретения специалист с общей подготовкой в данной области техники может легче понять после рассмотрения следующего подробного описания. Следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно объединить с получением одного варианта осуществления. Напротив, разные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно объединить и получить их субкомбинации. Варианты осуществления, указанные в настоящем изобретении, как типичные или предпочтительные являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем изобретении специально не указано иное, указания на термин в единственном числе также может включать указания на термин во множественном числе. Например, один может означать один или один или большее количество.

При использовании в настоящем изобретении выражение "соединения и/или их соли" означает по меньшей мере одно соединение, по меньшей мере одну соль соединения или из комбинацию. Например, соединения формулы (I) и/или их соли включают соединение формулы (I); 2 соединения формулы (I); соль соединения формулы (I); соединение формулы (I) и одну или большее количество солей соединения формулы (I); и две или большее количество соединения формулы (I).

Если не указано иное, предполагается, что любой атом с ненасыщенными валентностями содержит количество атомов водорода, достаточное для насыщения валентностей.

Определения, приведенные в настоящем изобретении, обладают приоритетом перед определениями, приведенными в любом патенте, заявке на патент или публикацией заявки на патент, включенной в настоящее изобретение посредством ссылки.

Ниже приведены определения различных терминов, использующихся для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, использующимся в описании (если они не ограничены в конкретных случаях) по отдельности или в качестве части большей группы.

В описании специалист в данной области техники может выбрать группы и их заместители для получения стабильных фрагментов и соединений.

В соответствии с договоренностями, используемыми в данной области техники,



используют в структурных формулах в настоящем изобретении для изображения связи, которая находится в положении присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основной цепи структуры.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении означает F, Cl, Br и I.

Термин "цианогруппа" означает группу -CN.

Термин "аминогруппа" означает группу -NH<sub>2</sub>.

Термин "оксогруппа" означает группу =O.

Термин "алкил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающие разветвленной и линейной цепью насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если числа находятся в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс с большей специфичностью показывает количество атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" означает обладающие линейной и разветвленной цепью алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

Термин "фторалкил" при использовании в настоящем изобретении включает обладающие разветвленной и линейной цепью насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или большим количеством атомов фтора. Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкил" включает C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>- и C<sub>4</sub>-алкильные группы, замещенные одним или большим количеством атомов фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают без ограничения -CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Термин "алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппу (-OCH<sub>3</sub>). Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппа" означает алкоксигруппы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода.

Термины "фторалкоксигруппа" и "-О(фторалкил)" означают фторалкильную группу, определенную выше, присоединенную через кислородную связь (-О-). Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-фторалкоксигруппа" включает C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>- и C<sub>4</sub>-фторалкоксигруппы.

Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает группу, образованную из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от насыщенного кольцевого атома углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если числа находятся в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс с большей специфичностью показывает количество атомов углерода, которое может содержать циклоалкильная конкретная группа. Например, "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил" означает циклоалкильные группы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода.

Соединения согласно настоящему изобретению могут включать все изотопы атомов, содержащихся в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, обладающие одинаковыми атомными номерами, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без наложения ограничений изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению обычно можно получить по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники или по методикам, аналогичным описанным в настоящем изобретении, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо использующегося в других случаях немеченого реагента.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем изобретении для обозначения соединения, материалов, композиции, и/или дозированных форм, которые по результатам тщательной медицинской клинической оценки, пригодные для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других затруднений или осложнений при разумном отношении польза/риск.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, указание на соединение согласно настоящему изобретению включает указание на одну или большее количество его солей. Термин "соль (соли)" означает соли с кислотами и/или основаниями, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль (соли)" может включать цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I) содержит и основной фрагмент, такой как амин или пиридин, или

имидазольное кольцо, и кислотный фрагмент, такой как карбоксигруппа. Фармацевтически приемлемые (т. е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые соли металла и амина, в которых катион не вносит значительного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Однако можно использовать другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать во время получения, и таким образом они входят в объем настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) можно получить, например, по реакции соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как из которой осаждается соль, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Типичные соли присоединения с кислотами включают ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромидом водорода), гидройодиды, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как указанные в настоящем изобретении), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т. п.

Типичные соли с основаниями включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-N'-фенетиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дихлоргексиламин или аналогичные фармацевтически приемлемые амины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Основные азотсодержащие группы можно кватернизовать такими реагентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты



(например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие. Предпочтительные соли включают моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат или нитрат.

Соединения формулы (I) можно получить в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Для получения соединений формулы (I) в виде твердого вещества можно использовать лиофилизацию.

Также следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или большим количеством молекул растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. В некоторых случаях сольват можно выделить, например, когда одна или большее количество молекул растворителя включен в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" включает находящиеся в фазе раствора и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Методики сольватации известны в данной области техники.

Разные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники и описаны в публикации Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения можно выделить и очистить и получить композицию, содержащую большее или равное 99 мас.% количество соединения формулы (I) ("в основном чистого"), которое затем используют или готовят как описано в настоящем изобретении. Такие "в основном чистые" соединения формулы (I) также входят в настоящее изобретение в качестве части настоящего изобретения.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" означают соединение, которое достаточно прочно, чтобы вынести выделение в достаточной степени чистоты из реакционной смеси и приготовление в виде эффективного терапевтического средства. Настоящее изобретение предназначено для получения стабильного соединения.

Термин "ингибитор Helios" означает средство, способное снижать уровни белка Helios, снижать уровень активности Helios и/или ингибировать уровень экспрессии Helios в клетках для регулирования дифференциации Treg. Ингибитор Helios может быть обратимым и необратимым ингибитором.

При использовании в настоящем изобретении белок "Helios" означает белок, который является представителем семейства цинк-пальцевых белков Ikaros. У людей

Helios кодируется геном IKZF2. Helios также известен, как цинк-пальцевый белок 2 семейства IKAROS, ANF1A2, ZNF1A2, ZNFN1A2, цинк-пальцевый белок, подсемейство 1A, 2, цинк-пальцевый белок 2 семейства Ikaros. Представители этих белков включают Ikaros, Helios, Aiolos, Eos и Pegasus. При использовании в настоящем изобретении белок Helios включает разные изоформы, которые включают изоформы 1-5, приведенные ниже.

#### **Изоформа 1 (UniProt Q9UKS7-1)**

METE AIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEECDRKP  
LSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGK LKCDVCGMVCIGPNVLM  
VHKRSHTGERP FHCNQC GASFTQKGNLLRHIK LHSSGEKPFKCPFC SYACRRRDAL TGHLRTHSV  
GKPHKCN YCGRSYKQRS SLEEHKERCHNYLQ NVSM EAAGQVM SHHVPPMEDCKEQEPIMDNNIS  
LVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPD IHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQA  
INNAIT YLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENMDGPI  
SLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDS ESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALD TTK  
APKGS LKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRY  
EFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 1)

#### **Изоформа 2 (UniProt Q9UKS7-2)**

METE AIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEECDRKP  
LSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGERP FHCNQC GASFTQKGN  
LLRHIK LHSSGEKPFKCPFC SYACRRRDAL TGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRS SLEEHKERC  
HNYLQ NVSM EAAGQVM SHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQ  
KFVGEKLMRFSYPD IHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAIT YLGAEALHPLMQHPPSTIAE  
VAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENMDGPI SLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDS  
ESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALD TTKAPKGS LKDIYKVFNGEGEQIRAFKCE  
HCRVLF LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO:  
2)

#### **Изоформа 4 (UniProt Q9UKS7-4)**

METE AIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEECDRKP  
LSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGERP FHCNQC GASFTQKGN  
LLRHIK LHSSGEKPFKCPFC SYACRRRDAL TGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRS SLEEHKERC  
HNYLQ NVSM EAAGQVM SHHGKLMRFSYPD IHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAIT YLGA  
EALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENMDGPI SLIRPKSRPQ  
EREASPSNSCLDSTDS ESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALD TTKAPKGS LKDIY  
KVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGE  
HTFH (SEQ ID NO: 3)

#### **Изоформа 6 (UniProt Q9UKS7-6)**

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDRKP  
LSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGKCLKCDVCGMVCIGPNVLM  
VHKRSHTGERP FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSV  
GKPHKCNYSYGRSYKQRSLEEHEKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSHHDS (SEQ ID NO: 4)

#### **Изоформа 7 (UniProt Q9UKS7-7)**

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDRKP  
LSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGERP FHCNQCGASFTQKGN  
LLRHIKLSSGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPA  
VIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYL  
GAEALHPLMQHPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENMDGPISLIRPKSR  
PQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHFALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS LKD  
IYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVR  
GEHTFH (SEQ ID NO: 5)

Изоформы "Helios" 1, 2, 4, 6 и 7, приведенные выше, включают дегрон FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLS (SEQ ID NO: 6) (указан полужирным и подчеркнутым шрифтом). Дегрон является частью белка, который играет роль в регулировании скоростей разложения белка.

При использовании в настоящем изобретении белок "Eos" кодируется геном IKZF4 и также известен, как цинковый палец 4 семейства IKAROS, ZNFN1A4, цинк-пальцевый белок, подсемейство 1A, 4, цинк-пальцевый белок 4 семейства Ikaros и KIAA1782. Белок "Eos" включает изоформы, кодирующиеся следующими двумя изоформами человека 1 (Q9H2S9-1) 2 (Q9H2S9-2):

#### **Изоформа 1 (UniProt Q9H2S9-1)**

MHTPPALPRRFQGGGRVPTPGSHRQGKDNLERDPSGGCVPDFLPQAQDSNHFIMESLFCESGD  
SSLEKEFLGAPVGPVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIV  
EDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKCLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP FHCNQ  
GASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPFCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYSYGRS  
YKQOSTLEEHEKERCHNYLQSLSTEALAGQPGDEIRDLEMVPDMLHSSSERPTFIDRLANSL  
TKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDLPYDVNSGGYEKDELVAHHSLEPGFGSSLA FVGAEHLRPL  
RLPPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGAS  
PSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGGPPQPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGP  
SKEVLRVVGESGEPVKAFKCEHCRI LFLDHVMFTI HMGCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSH  
IVRGEHKVG (SEQ ID NO: 7)

#### **Изоформа 2 (UniProt Q9H2S9-2)**

MDSRYLQLQLYLPSCSLLQSGDSSLEKEFLGAPVGPVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEMYS  
 DEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKCLKDVCGMVCI  
 GPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPCFCNYACRRRDALTGH  
 LRTHSVSSPTVVGPKYKCNYSYKQOSTLEEKERCCHNYLQSLSTEALAGQPGDEIRDLEM  
 VPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDLPYDVNSGGYEKDVELVA  
 HNSLEPGFGSSSLAFVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSREAGEGP  
 EDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQPPTIVVGR  
 HSPAYAKEDPKPQEGLLRGTTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFKCEHCRIFLDHVMFTIHMGCCHG  
 FRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGENKVG (SEQ ID NO: 8)

Изоформы белка "Eos" 1 и 2, приведенные выше, включают дегрон FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLS (SEQ ID NO: 6) (указан полужирным и подчеркнутым шрифтом), который является таким же, как дегрон белка "Helios".

При использовании в настоящем изобретении белок "Ikaros" кодируется геном IKZF1. Ikaros также известен, как цинковый палец 1 семейства IKAROS, ZNFN1A1, цинк-пальцевый белок, подсемейство 1A, 1, цинк-пальцевый белок 1 семейства Ikaros, IK1, лимфоидный фактор транскрипции LyF-1, Hs,54452, PPP1R92, протеинфосфатаза 1, регуляторная субъединица 92, PRO0758, CVID13 и CLL-ассоциированный антиген KW-6. Белок Ikaros включает изоформы, кодирующиеся аминокислотными последовательностями Q13422-1, Q13422-2, Q13422-3, Q13422-4, Q13422-7 и Q13422-8. Белок Ikaros также включает изоформы, кодирующиеся аминокислотными последовательностями Q13422-5 и Q13422-6.

При использовании в настоящем изобретении белок "Aiolos" кодируется геном IKZF3. Белок Aiolos также известен, как цинковый палец 3 семейства IKAROS, ZNFN1A3, цинк-пальцевый белок, подсемейство 1A, 3, цинк-пальцевый белок 3 семейства Ikaros и AIO. Белок Aiolos включает изоформы, кодирующиеся аминокислотными последовательностями Q9UKT9-1, Q9UKT9-3, Q9UKT9-4, Q9UKT9-6, Q9UKT9-7, Q9UKT9-8, Q9UKT9-9 и Q9UKT9-14. Белок Aiolos также включает изоформы, кодирующиеся аминокислотными последовательностями Q9UKT9-2, Q9UKT9-5, Q9UKT9-10, Q9UKT9-11, Q9UKT9-12 и Q9UKT9-13, Q9UKT9-15 и Q9UKT9-16.

При использовании в настоящем изобретении белок "Pegasus" также известен, как цинковый палец 5 семейства IKAROS, ZNFN1A5, цинк-пальцевый белок, подсемейство 1A, 5 и цинк-пальцевый белок 5 семейства Ikaros. Pegasus кодируется геном IKZF5.

При использовании в настоящем изобретении термин "взаимодействие" означает сведение вместе указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "взаимодействие" белка Helios с соединением формулы (I) включает введение соединения

согласно настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, содержащему белок Helios, а также, например, введение соединения формулы (I) в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий белок Helios.

Термины "лечить", "лечение" при использовании в настоящем изобретении означает любой тип проводимого вмешательства или процесса или введения активного средства субъекту с целью обращения, облегчения протекания, улучшения, подавления или замедления или предупреждения прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, патологического состояния или биохимического признака, связанного с заболеванием. В отличие от этого "профилактика" или "предупреждение" означает введение субъекту, у которого нет заболевания, для предупреждения возникновения заболевания. "Лечить", "лечение" не включает профилактику или предупреждение.

"Терапевтически эффективное количество" включает количество соединения согласно настоящему изобретению по отдельности или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективными для снижения уровней белка Helios, снижения уровней активности Helios и/или ингибирования уровней экспрессии Helios в клетках, или эффективными для лечения или предупреждения вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как рак.

При использовании в настоящем изобретении термин "клетка" означает клетку, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанной из организма, такого как организм млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может быть клеткой в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* клеткой, живущей в организме, таком как организм млекопитающего.

Термин "пациент" включает человека и других млекопитающих, которые получают терапевтическое или профилактическое лечение.

Термин "субъект" включает любого человека или не являющегося человеком животного. Например, способы и композиции, раскрытые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения субъекта, у которого имеется рак. Не являющееся человеком животное включает всех позвоночных, например, млекопитающих и не млекопитающих, включая не являющихся человеком приматов, овец, собак, коров, цыплят, амфибий, рептилий и т. п. В одном варианте осуществления субъектом является человек.

Выражение "фармацевтически приемлемый носитель" при использовании в настоящем изобретении означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или разбавитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, инертный наполнитель, вспомогательное средство для приготовления (например, смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка, или стеариновая кислота), или капсулирующий материал для растворителя, участвующего в переносе или транспорте соединения согласно настоящему изобретению из одного органа или части организма в другой орган или часть организма. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами состава, включая, например, вспомогательное вещество, инертный наполнитель или разбавитель, такой как разбавители, консерванты, наполнители, агенты для регулирования течения, разрыхляющие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, отдушки, бактерицидные агенты, фунгицидные агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от типа режима введения и дозированных форм; и не вредным для пациента.

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

### **Применение**

Соединения формулы (I) применимы для лечения рака.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к совместному приготовлению соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера или его таутомера и дополнительного терапевтического средства (средств) для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения и/или профилактики множества заболеваний или нарушений, связанных с активностью белка Helios. Объединенный препарат можно использовать для снижения уровня белка Helios, уровня активности белка Helios и/или уровня экспрессии Helios в клетках для регулирования дифференциации Treg.

Соединения формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), применимы для лечения или предупреждения любых заболеваний или патологических состояний, которые связаны с активностью белка Helios. Они включают вирусные и другие инфекции (например, инфекции кожи, GI инфекцию, инфекции мочевых путей, мочеполовые инфекции, системные инфекции) и пролиферативные заболевания (например, рак). Соединения

формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), можно вводить животным, предпочтительно млекопитающим (например, одомашненным животным, кошкам, собакам, мышам, крысам) и более предпочтительно людям. Для доставки соединения или фармацевтической композиции пациенту можно использовать любую методику введения. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере соединение формулы (I), вводят перорально. В других вариантах осуществления соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере соединение формулы (I) вводят парентерально.

Соединения формулы (I) могут селективно снижать уровни белка Helios, снижать уровни активности белка Helios и/или ингибировать уровни экспрессии Helios в клетках для регулирования дифференциации Treg. Например, соединения формулы (I) можно использовать для селективного снижения уровней активности Helios и/или ингибирования уровней экспрессии Helios в клетках для регулирования дифференциации Treg в клетке или у индивидуума, нуждающегося в снижении уровней белка Helios, снижении уровней активности Helios и/или ингибировании уровня экспрессии Helios путем введения ингибирующего количества соединения формулы (I) или его соли.

В одном объекте соединения (соединения) формулы (I) последовательно вводят до введения иммуноонкологического средства. В другом объекте соединения (соединения) формулы (I) вводят одновременно с иммуноонкологическим средством. В еще одном объекте соединения (соединения) формулы (I) вводят последовательно после введения иммуноонкологического средства.

В другом объекте соединения формулы (I) можно приготовить вместе с иммуноонкологическим средством.

Иммуноонкологические средства включают, например, лекарственное средство - малую молекулу, антитела или другую биологическую или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают без ограничения противораковые вакцины, антитела и цитокины. В одном объекте антителами являются моноклональные антитела. В другом объекте моноклональные антитела являются гуманизированными или человеческими.

В одном объекте иммуноонкологическим средством является (i) агонист стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала для Т-клеток, которые оба являются результатом амплификации антиген-специфических ответов Т-клеток (часто называемые регуляторами иммунной контрольной точки).

Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул являются представителями надсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связывающихся с мембранами лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством связывающихся с мембранами лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, которые связываются с представителями родственного семейства рецепторов TNF, которое включает CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT $\beta$ R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин  $\alpha$ /TNF $\beta$ , TNFR2, TNF $\alpha$ , LT $\beta$ R, лимфотоксин  $\alpha$  1 $\beta$ 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

В одном объекте ответы Т-клеток можно стимулировать комбинацией соединения формулы (I) и одного или большего количества следующих: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, иммунные ингибиторы контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4 и (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Другие средства, которые можно объединить с соединениями формулы (I) для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов клеток НК или агонисты активирующих рецепторов клеток НК. Например, соединения формулы (I) можно объединить с антагонистами KIR, такими как лирилумаб.

Другие средства для комбинированной терапии включают средства, которые ингибируют или уменьшают содержание макрофагов или моноцитов, включая без ограничения антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

В другом объекте соединения формулы (I) можно использовать с одним или большим количеством агонистических средств, которые становятся лигандами позитивных костимулирующих рецепторов, блокируют средства, которые ослабляют сигналы посредством ингибирующих рецепторов, антагонистов, и одним или большим



количеством средств которые систематически увеличивают частоту противоопухолевых Т-клеток, средств, которые преодолевают особые иммунные супрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют взаимодействие ингибирующего рецептора (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), уменьшают содержание или ингибируют Tregs (например, с использованием моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаб) или путем уменьшения содержания *ex vivo* связанных с микрогранулами антител к CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предупреждают толерантность или уменьшают содержание Т-клеток) и средств, которые запускают врожденную иммунную активацию и/или воспаление в опухолевых центрах.

В одном объекте иммуноонкологическим средством является антагонист CTLA-4, такой как антагонистические антитела к CTLA-4. Подходящие антитела к CTLA-4 включают, например, YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В другом объекте иммуноонкологическим средством является антагонист PD-1, такой как антагонистические антитела к PD-1. Подходящие антитела к PD-1 включают, например, OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). Иммуноонкологическое средство также может включать пидилизумаб (CT-011), хотя его специфичность по отношению к связыванию PD-1 подвергалась сомнению. Другим возможным средством воздействия на рецептор PD-1 является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с участком Fc в IgG1, называющийся AMP-224.

В другом объекте иммуноонкологическим средством является антагонист PD-L1, такой как антагонистические антитела к PD-L1. Подходящие антитела к PD-L1 включают, например, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

В другом объекте иммуноонкологическим средством является LAG-3 антагонист, такой как антагонистические антитела к LAG-3. Подходящие антитела к LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

В другом объекте иммуноонкологическим средством является агонист CD137 (4-1BB), такой как агонистические антитела к CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, например, урелумаб и PF-05082566 (WO12/32433).

В другом объекте иммуноонкологическим средством является агонист GITR, такой как агонистические антитела к GITR. Подходящие антитела к GITR включают, например,

BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) и МК-4166 (WO11/028683).

В другом объекте иммуноонкологическим средством является антагонист IDO. Подходящие антагонисты IDO включают, например, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), индоксимод, BMS-986205, или NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

В другом объекте иммуноонкологическим средством является агонист OX40, такой как агонистические антитела к OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, например, MEDI-6383 или MEDI-6469.

В другом объекте иммуноонкологическим средством является антагонист OX40L, такой как антагонистические антитела к OX40. Подходящие антагонисты OX40L включают, например, RG-7888 (WO06/029879).

В другом объекте иммуноонкологическим средством является агонист CD40, такой как агонистические антитела к CD40. В еще одном варианте осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CD40, такой как антагонистические антитела к CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

В другом объекте иммуноонкологическим средством является агонист CD27, такой как агонистические антитела к CD27. Подходящие антитела к CD27 включают, например, варилумаб.

В другом объекте иммуноонкологическим средством является MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

Комбинированная терапия включает введение этих терапевтических средств последовательным образом, т. е. когда каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также введение этих терапевтических средств или по меньшей мере двух из терапевтических средств в основном одновременным образом. В основном одновременное введение можно провести, например, путем введения субъекту одной дозированной формы при постоянном относительном содержании каждого терапевтического средства или множества отдельных дозированных форм для каждого из терапевтических средств. Последовательное или в основном одновременное введение каждого терапевтического средства можно провести любым подходящим путем, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистых мембран. Терапевтические средства можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации можно вводить путем внутривенной инъекции, а другое

терапевтические средства комбинации можно вводить перорально. Альтернативно, например, все терапевтические средства можно вводить перорально или все терапевтические средства можно вводить путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также включает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственные терапии (например, хирургию или лучевую терапию). Если комбинированная терапия дополнительно включает нелекарственное лечение, нелекарственное лечение можно провести в любое подходящее время, если обеспечивается благоприятный эффект от совместного воздействия комбинации терапевтических средств и нелекарственного лечения. Например, в подходящих случаях благоприятный эффект все же обеспечивается, когда нелекарственное лечение временно исключают из введения терапевтических средств, возможно, на дни или даже недели.

Типы раковых заболеваний, которые можно лечить соединением формулы (I), включают без ограничения раковые заболевания головного мозга, раковые заболевания кожи, раковые заболевания мочевого пузыря, раковые заболевания яичников, раковые заболевания молочной железы, раковые заболевания желудка, раковые заболевания поджелудочной железы, раковые заболевания предстательной железы, раковые заболевания толстой кишки, раковые заболевания крови, раковые заболевания легких и раковые заболевания костей. Примеры таких типов рака включают следующие: нейробластома, карцинома кишечника, такая как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, семейная аденоматозная полипозная карцинома и наследственный неаденоматозный полипозный колоректальный рак, карцинома пищевода, карцинома губы, карцинома гортани, карцинома гортаноглотки, карцинома языка, карцинома слюнной железы, карцинома желудка, аденокарцинома, папиллярная карцинома щитовидной железы, фолликулярная карцинома щитовидной железы, карцинома почки, паренхимальная карцинома почки, карцинома яичников, карцинома шейки матки, карцинома тела матки, карцинома эндометрия, хориокарцинома, карцинома поджелудочной железы, карцинома предстательной железы, карцинома яичка, карцинома молочной железы, карцинома мочевого пузыря, меланома, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроциты, менингиома, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, острый лимфолейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), острый миелолейкоз (AML), хронический миелолейкоз (CML), Т-клеточный лейкоз взрослых лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), печеночно-клеточная карцинома, карцинома желчного пузыря, бронхиальная карцинома,

мелкоклеточная карцинома легких, немелкоклеточная карцинома легких, множественная миелома, базалиома, тератома, ретинобластома, хороидная меланома, семинома, рабдомиосаркома, краниофарингиома, остеосаркома, хондросаркома, миосаркома, липосаркома, фибросаркома, саркома Юинга и плазмоцитома.

Одно или большее количество дополнительных фармацевтических средств или способов лечения, таких как, например, противовирусные средства, химиотерапевтические средства или другие противораковые средства, усилители иммунитета, иммуносупрессанты, лучевая терапия, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2 и GM-CSF) и/или тирозинкиназы ингибиторы необязательно можно использовать в комбинации с соединениями формулы (I) для лечения связанных с белком Helios заболеваний, нарушений или патологических состояний. Средства можно объединить с соединениями согласно настоящему изобретению в одной дозированной форме или средства можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, алкилирующие средства (включая без ограничения изотиоцианаты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урацилизотиоцианат, хлорметин, циклофосфамид (ЦИТОКСАН®), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтиленфосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Для лечения меланомы подходящие средства для применения в комбинации с соединениями формулы (I) включают: дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "Дармутский режим", который состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинация цисплатина, винбластина и DTIC, темозоломид или YERVOY™. Соединения формулы (I) для лечения меланомы также можно объединить с иммунотерапевтическими лекарственными средствами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF).

Соединения формулы (I) также можно использовать в комбинации с вакцинотерапией для лечения меланомы. Противомеланомные вакцины некоторым образом аналогичны противовирусным вакцинам, которые используют для предупреждения заболеваний, вызванных вирусами, таких как полиомиелит, корь и свинка. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, можно вводить пациенту путем инъекции для стимулирования иммунной системы организма к разрушению клеток меланомы.

Меланомы, которые ограничены руками или ногами, также можно лечить комбинацией средств, включая одно или большее количество соединений формулы (I), с использованием методики перфузии гипотермически изолированной конечности. В этой методике лечения кровотока рассматриваемой конечности временно отделяется от кровотока остальной части организма и путем инъекции вводят большие дозы химиотерапевтического средства в артерию, питающую конечность и таким образом обеспечивают большие дозы в области опухоли без воздействия этих доз на внутренние органы, что в противном случае может привести к тяжелым побочным эффектам. Обычно жидкость нагревают до температуры от 38,9°C до 40°C. Мелфалан является лекарственным средством, чаще всего используемым в этой химиотерапевтической процедуре. Его можно ввести вместе с другим средством, называемым фактором некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, антиметаболиты (включая, без наложения ограничений, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабинфосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства дополнительно включают, например, некоторые натуральные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ага-С, паклитаксел (таксол), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (в особенности IFN- $\alpha$ ), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические средства включают навельбин, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические средства, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур; и гемопозитические факторы роста.

Другое противораковое средство (средства) включает средство лечения антителами, такие как трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®), антитела к костимулирующим

молекулам, такие как CTLA-4, 4-1BB и PD-1 или антитела к цитокинам (IL-10 или TGF- $\beta$ ).

Другие противораковые средства также включают блокирующие миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые средства также включают дополняющие иммунную систему, такие как адъюванты, или обеспечивающие адаптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, DNA вакцины и рекомбинантные вирусы.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению необязательно может включать по меньшей мере один ингибитор сигнальной трансдукции (STI). Ингибитор сигнальной трансдукции является средством, которое селективно ингибирует одну или большее количество жизненно важных стадий путей передачи сигналов при нормальной функции раковых клеток, тем самым приводя к апоптозу. Подходящие STI включают без ограничения: (i) ингибиторы киназы *bcr/abl*, такие как, например, STI 571 (ГЛЕЕВЕК®); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназы (ИРЕССА®, SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein et al., *Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)] и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецептора *her-2/neu*, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI), такие как, например, L-744,832 (Kohl et al., *Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы киназ семейства Akt или пути Akt, такие как, например, рапамицин (см., например, Sekulic et al., *Cancer Res.*, 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы киназы клеточного цикла, такие как, например, флавопиридол и UCN-01 (см., например, Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозиткиназы, такие как, например, LY294002 (см., например, Vlahos et al., *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)). Альтернативно, по меньшей мере один STI и по меньшей мере одно соединение формулы (I) могут находиться в отдельных фармацевтических композициях. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI можно вводить пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере одно соединение формулы (I) можно вводить первым, по меньшей мере один STI можно вводить первым или по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI можно вводить одновременно. Кроме того, если используют более, чем одно соединение формулы (I) и/или STI, соединения можно вводить в любом порядке.

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

Настоящее изобретение также относится к способу лечения хронической вирусной инфекции у пациента путем введения эффективного количества указанной выше фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство вводят пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере одно соединение формулы (I) можно вводить первым, по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство можно вводить первым или по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI можно вводить одновременно. Кроме того, если используют более, чем одно соединение формулы (I) и/или используют химиотерапевтическое средство, соединения можно вводить в любом порядке. Аналогичным образом, любое противовирусное средство или STI также можно вводить в любой момент времени до или после введения соединения формулы (I).

Хронические вирусные инфекции, которые можно лечить с использованием комбинаторного лечения согласно настоящему изобретению, включают без ограничения заболевания вызванные следующими вирусами: вирус гепатита С (HCV), вирус папилломы человека (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус простого герпеса (HSV), вирус Эпштейна-Барра (EBV), вирус ветряной оспы, вирус коксаки, вирус иммунодефицита человека (HIV).

Подходящие противовирусные средства, предусмотренные для применения в комбинации с соединением формулы (I) могут содержать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры подходящих NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир; BСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый, как бета-L-D4С и называемый, как бета-L-2',3'-дидезокси-5-фторцитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (ВНАР, U-

90152); эфавиренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (MK-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); ласинавир; DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1549. Другие противовирусные средства включают гидроксимочевину, рибавирин, П-2, П-12, пентафузид и Yissum Project No.11607.

Комбинированная терапия включает введение этих терапевтических средств последовательным образом, т. е. когда каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также введение этих терапевтических средств или по меньшей мере двух из терапевтических средств в основном одновременным образом. В основном одновременное введение можно провести, например, путем введения субъекту одной дозированной формы при постоянном относительном содержании каждого терапевтического средства или множества отдельных дозированных форм для каждого из терапевтических средств. Последовательное или в основном одновременное введение каждого терапевтического средства можно провести любым подходящим путем, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистых мембран. Терапевтические средства можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации можно вводить путем внутривенной инъекции, а другое терапевтические средства комбинации можно вводить перорально. Альтернативно, например, все терапевтические средства можно вводить перорально или все терапевтические средства можно вводить путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также включает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственные терапии (например, хирургию или лучевую терапию). Если комбинированная терапия дополнительно включает нелекарственное лечение, нелекарственное лечение можно провести в любое подходящее время, если обеспечивается благоприятный эффект от совместного воздействия комбинации терапевтических средств и нелекарственного лечения. Например, в подходящих случаях благоприятный эффект все же обеспечивается, когда нелекарственное лечение временно исключают из введения терапевтических средств, возможно, на дни или даже недели.

#### Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или большего



количества соединений формулы (I), приготовленного вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (добавок) и/или разбавителей, и необязательно, одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, описанных выше.

Соединения формулы (I) можно вводить любым подходящим путем, предпочтительно в виде фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для предполагающегося лечения. Соединения и композиции, содержащие соединения формулы (I), можно вводить для любого из применений, описанных в настоящем изобретении, любыми подходящими средствами, например, перорально, такими как таблетки, капсулы (каждая из которых содержит составы замедленного высвобождения или регулируемого по времени высвобождения), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии (включая наносуспензии, микросуспензии, высушенные распылительной сушкой дисперсии), сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, по методикам подкожной, внутривенной, внутримышечной или надчревной инъекции, или вливания (например, в виде стерильных водных или неводных растворов или суспензий для инъекции); назально, включая введение в носовые мембраны, например, путем ингаляции спрея; местно, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в виде суппозитория. Их можно вводить по отдельности, но обычно вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, капсулы с жидкостью, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно готовить в форме разовой дозы, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическую композицию можно приготовить в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне примерно от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно примерно от 0,25 до 250 мг и более предпочтительно примерно от 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко меняться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но ее можно определить по стандартным методикам.

Любую фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно, например, доставить перорально с помощью любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Типичные пероральные препараты, включают без ограничения например, таблетки, пастилки, лепешки, водные и масляные суспензии, диспергирующиеся порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, капсулы

с жидкостью, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, можно получить по любым методикам, известным в данной области техники для приготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтических препаратов с привлекательным вкусом фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать по меньшей мере один агент, выбранный из группы, включающей подсластители, вкусовые агенты, окрашивающие агенты, смягчающие агенты, антиоксиданты и консерванты.

Таблетку можно, например, получить смешиванием по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, пригодным для приготовления таблетки. Типичные инертные наполнители включают без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль кроскармеллозы, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и камедь акации; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть без покрытия или с покрытием, нанесенным по известным методикам для маскирования неприятного вкуса лекарственного средства с неприятным вкусом или задержки разрыхления и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, тем самым поддерживая воздействие активного ингредиента в течение более длительного времени. Типичные растворимые в воде маскирующие вкус материалы, включают без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Типичные увеличивающие время воздействия материалы включают без ограничения этилцеллюлозу и ацетат-бутират целлюлозы.

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

Мягкие желатиновые капсулы, например, можно получить смешиванием по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и по меньшей мере с одной

масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водную суспензию можно получить, например, смешиванием по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним инертным наполнителем, пригодным для приготовления водной суспензии. Типичные инертные наполнители, подходящие для приготовления водной суспензии, включают без ограничения например, суспендирующие агенты, такие как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и камедь акации; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как, например, природный фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; с продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, образованными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, образованными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-п-гидроксибензоат; по меньшей мере один окрашивающий агент; по меньшей мере одно вкусовое вещество; и/или по меньшей мере один подсластитель, включая без ограничения например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии можно, например, получить суспендированием по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло; и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загущающий агент, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин; и цетиловый спирт. Для получения масляной суспензии с привлекательным вкусом к масляной суспензии можно добавить по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше в настоящем изобретении, и/или по меньшей мере одно вкусовое вещество. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, включая без ограничения например, антиоксидант, такой как, например, бутилизованный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергирующиеся порошки и гранулы можно получить, например, смешиванием по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере с одним суспендирующим агентом; и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты уже описаны выше. Типичные консерванты включают без ограничения например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергирующиеся порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один инертный наполнитель, включая без ограничения например, подсластители; вкусовые агенты; и окрашивающие агенты.

Эмульсию по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли можно получить, например, в виде эмульсии масло-в-воде. Масляную фазу эмульсии, содержащей соединения формулы (I), можно приготовить из известных ингредиентов известным образом. Масляную фазу можно использовать без ограничения, например, растительное масло, такое как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин; и их смеси. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром, и с маслом. Подходящие эмульгирующие агенты включают без ограничения например, натуральные фосфатиды, например, лецитин сои; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, образованные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно включать гидрофильный эмульгатор вместе с липофильным эмульгатором, который действует, как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло, и жир. Эмульгатор(ы) с включением или без включения стабилизатора (стабилизаторов) образует так называемый эмульгирующийся воск и воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующуюся основу мази, которая образует масляную диспергированную фазу состава крема. Эмульсия также может содержать подсластитель, вкусовое вещество, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в составе согласно настоящему изобретению включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат по отдельности или с воском, или другие материалы, хорошо известные в данной области техники.

Соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одну их фармацевтически приемлемую соль также можно, например, доставлять внутривенно, подкожно и/или внутримышечно с помощью любой фармацевтически приемлемой и подходящей формы для инъекции. Типичные формы для инъекции включают без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые разбавители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масло-в-воде; и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут находиться в форме водных или неводных изотонических стерильных растворов или суспензий для инъекции. Эти растворы и суспензии можно получить из стерильных порошков или гранул с использованием одного или большего количества носителей или разбавителей, указанных для применения в составах для перорального введения или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Соединения можно растворить в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие вспомогательные вещества и режимы введения хорошо и широко известны в фармацевтике. Активный ингредиент также можно вводить с помощью инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (т. е. Captisol), при солюбилизации соразтворителем (т. е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизации (т. е. Tween 80).

Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды стерильные, нелетучие масла. Для этого можно использовать любую смесь нелетучего масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения средств для инъекции используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильную масло-в-воде микроэмульсию для инъекции, например, можно приготовить путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения соединения формулы (I), содержащего масляную фазу, со смесью воды и глицерина; и 3) обработки комбинации с получением микроэмульсии.

Стерильную водную или масляную суспензию можно получить по методикам, уже известным в данной области техники. Например, стерильный водный раствор или суспензию можно получить с использованием нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как, например, 1,3-бутандиол; и стерильную масляную суспензия можно получить с использованием стерильного нетоксичного приемлемого растворителя или суспендирующей среды, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители готовят в соответствии с множеством факторов, входящих в компетенцию специалистов с общей подготовкой в данной области техники. Они включают без ограничений: тип и природы приготавливаемого активного средства; субъекта, которому необходимо вводить содержащую средство композицию; предполагаемый путь введения композиции; и намеченное терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают водные и неводные жидкие среды, а также множество твердых и полужидких дозированных форм. Такие носители в дополнение к активному средству могут включать целый ряд разных ингредиентов и добавок, такие дополнительные ингредиенты входят в состав по разным причинам, например, для стабилизации активного средства, связующих и т. п., хорошо известным специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, влияющих на их выбор, приведены во множестве легко доступных источников, таких как, например, Allen, L. V. Jr. *et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes)*, 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и разбавители, которые можно использовать в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, поверхностно-активные вещества, использующиеся в фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полиэтокселированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество КРЕМОФОР (BASF), или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат,

гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также можно с успехом использовать для улучшения доставки соединений формул, описанных в настоящем изобретении.

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению можно обработать по обычным методикам фармацевтики и получить лекарственные средства для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции можно обработать с помощью обычных фармацевтических операций, таких как стерилизация, и/или они могут содержать обычные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, буферы и т. п. Таблетки и пилюли также можно приготовить с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, подсластители, вкусовые вещества и отдушки.

Для терапевтических целей активные соединения согласно настоящему изобретению обычно объединяют с одним или большим количеством вспомогательных веществ, подходящих для указанного пути введения. Если вводят перорально, соединения можно смешать с лактозой, сахарозой, порошкообразным крахмалом, эфирами целлюлозы алкановых кислот, алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, солями натрия и кальция фосфорной и серной кислот, желатином, камедью акации, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом и затем таблетировать или капсулировать для обычного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав регулируемого высвобождения, который можно приготовить в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Количества соединений, которые вводят и режим введения для лечения патологического состояния соединениями и/или композициями согласно настоящему изобретению, зависят от множества факторов, включая возраст, массу тела, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частоту введения и конкретное используемое соединение. Таким образом, режим введения может широко меняться, но его можно определить стандартным образом по стандартным методикам.

Может быть подходящей суточная доза, равная примерно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от примерно 0,0025 до примерно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно примерно от 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить в виде от одной до четырех доз в сутки. Другие режимы введения включают один раз в неделю и одну дозу в каждом двухсуточном цикле.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительное средство, выбранное из группы, включающей любой фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество и разбавитель. Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение формулы (I), описанной в настоящем изобретении, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В объем настоящего изобретения также входят фармацевтические наборы, применимые, например, для лечения или предупреждения связанных с белком Helios заболеваний или нарушений и других заболеваний, указанных в настоящем изобретении, которые включают один или большее количество контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). Такие наборы при желании могут дополнительно включать один или большее количество разных обычных компонентов фармацевтического набора, таких как, например, контейнеры с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, дополнительные контейнеры, что очевидно для специалистов в данной области техники. В набор также можно включить инструкции в виде листовок-вкладышей или в виде наклеек, на которых приведены количества вводимых компонентов, указания для введения и/или указания для смешивания компонентов набора.

Режим введения соединений согласно настоящему изобретению, разумеется, меняется в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и режим и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и масса тела реципиента, характер и степень проявления симптомов; тип одновременного лечения; частота лечения; путь введения, состояние почек и печени пациента и желательный эффект.

Для общего руководства, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента при использовании для указанных воздействий составляет от примерно 0,001 до примерно 5000 мг/сутки, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 1000 мг/сутки и наиболее предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 250 мг/сутки.



Наиболее предпочтительные внутривенные дозы составляют от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости вливания. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в одной суточной дозе или полную дозу можно вводить в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, инертными наполнителями или носителями (совместно называемыми в настоящем изобретении, как фармацевтические носители), выбранными подходящим образом с учетом назначенной формы введения, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы и в согласии с обычной фармацевтической практикой.

Дозированные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать в разовой дозе от примерно 1 мг до примерно 200 мг активного ингредиента. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно содержится в количестве, равном примерно 0,1-95 мас.% в пересчете на полную массу композиции.

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

Типичный препарат для инъекции получают путем асептического внесения по меньшей мере одного из соединений формулы (I) (250 мг) во флакон, асептической сушки вымораживанием и герметизации. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора и получают препарат для инъекции.

Настоящее изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединений формулы (I) по отдельности или в комбинации с фармацевтическим носителем. Соединения формулы (I) необязательно можно использовать по отдельности, в комбинации с другими соединениями согласно настоящему изобретению или в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических средств, например, противораковым средством или другим фармацевтически активным материалом.

Независимо от выбранного пути введения соединения формулы (I), которые можно использовать в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению готовят в виде фармацевтически приемлемых дозированных форм по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники.

Реальные дозы активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению могут меняться, так чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для обеспечения терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и режима введения, без токсичности для пациента.

Выбранная доза зависит от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения формулы (I) или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения или метаболизма конкретного используемого соединения, скорости и степени всасывания, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяющихся в комбинации с конкретным используемым соединением, возраста, пола, массы тела, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза проходящего лечение пациента и аналогичных факторов, хорошо известных в медицине.

Врач или ветеринар с общей подготовкой в данной области техники может легко определить и назначить эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений формулы (I), использующихся в фармацевтической композиции, меньших необходимых для обеспечения терапевтического воздействия, и постепенно повышать разовую дозу до обеспечения воздействия.

Обычно подходящая суточная доза соединения формулы (I) содержит такое количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для обеспечения терапевтического воздействия. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. Обычно пероральные, внутривенные, интрацеребрально-вентрикулярные и подкожные дозы соединений формулы (I) для пациента составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг на килограмм массы тела в сутки.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или большего количества субдоз вводят по отдельности с подходящими интервалами в течение суток, необязательно в разовых дозированных формах. В некоторых объектах настоящего изобретения введением является одно введение в сутки.

Хотя соединение формулы (I) можно вводить по отдельности, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтического состава (композиции).

Указанные выше другие терапевтические средства при применении в комбинации с соединениями формулы (I) можно использовать, например, в количествах, указанных в публикации Physicians' Desk Reference (PDR), или в количествах, которые в ином случае

определяет специалист с общей подготовкой в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению, такое другое терапевтическое средство (средства) можно вводить до, одновременно или после введения соединений согласно настоящему изобретению.

#### Методики получения

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить с использованием ряда путей, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать по методикам, описанным ниже, вместе с методиками синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантам, известными специалистам в данной области техники. Предпочтительные методики включают без ограничения описанные ниже. Вся литература, цитированная в настоящем изобретении, во всей своей полноте включена в настоящее изобретение посредством ссылки.

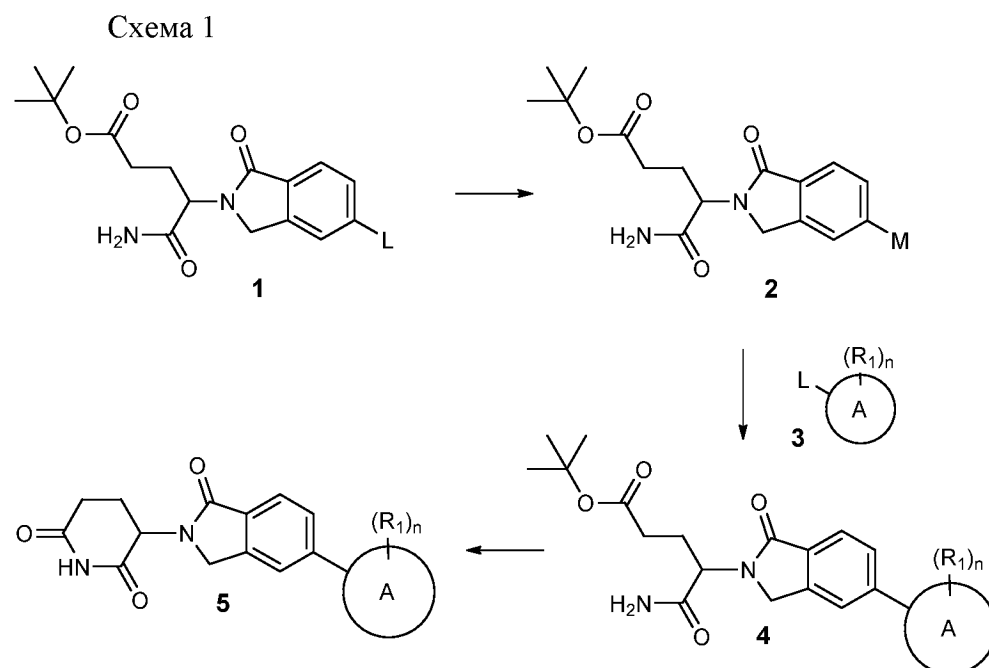
Соединения согласно настоящему изобретению можно получить по реакциям и методикам, описанным в этом разделе. Реакции проводят в растворителях, подходящих для используемых реагентов и материалов, и являются подходящими для проводимых превращений. Кроме того, следует понимать, что в описаниях методик синтеза, приведенных ниже, все предложенным условия проведения реакций, включая выбор растворителя, атмосферу, в которой проводят реакцию, температуру, при которой проводят реакцию, продолжительность эксперимента и процедуры обработки выбирают так, чтобы условия проведения были стандартными для этой реакции, что легко должен определить специалист в данной области техники. Специалист в области органического синтеза должен понимать, что функциональные группы, содержащиеся в разных частях молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения на заместители, которые совместимы с условиями проведения реакции, должны быть очевидны для специалиста в данной области техники и тогда следует использовать альтернативные методики. Иногда для этого требуется решение об изменении порядка стадий синтеза или о выборе одной конкретной схемы вместо другой для получения соединения согласно настоящему изобретению. Также следует понимать, что другим основным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является продуманный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, содержащихся в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетной публикацией, в которой описаны многие альтернативы для подготовленного практикующего специалиста, является Wuts and

Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007).

Соединения формулы (I) можно получить по методикам, приведенным на следующих схемах. Как на их показано, конечным продуктом является соединение, описывающееся такой же структурной формулой, как формула (I). Следует понимать, что любое соединение формулы (I) можно получить по схемам путем соответствующего выбора реагентов с подходящими заместителями. Специалист в данной области техники может легко выбрать растворители, температуры, давления и другие условия проведения реакции. Исходные вещества имеются в продаже или их легко получит специалист с общей подготовкой в данной области техники. Компоненты соединений являются такими, как определено в настоящем изобретении или в других частях описания.

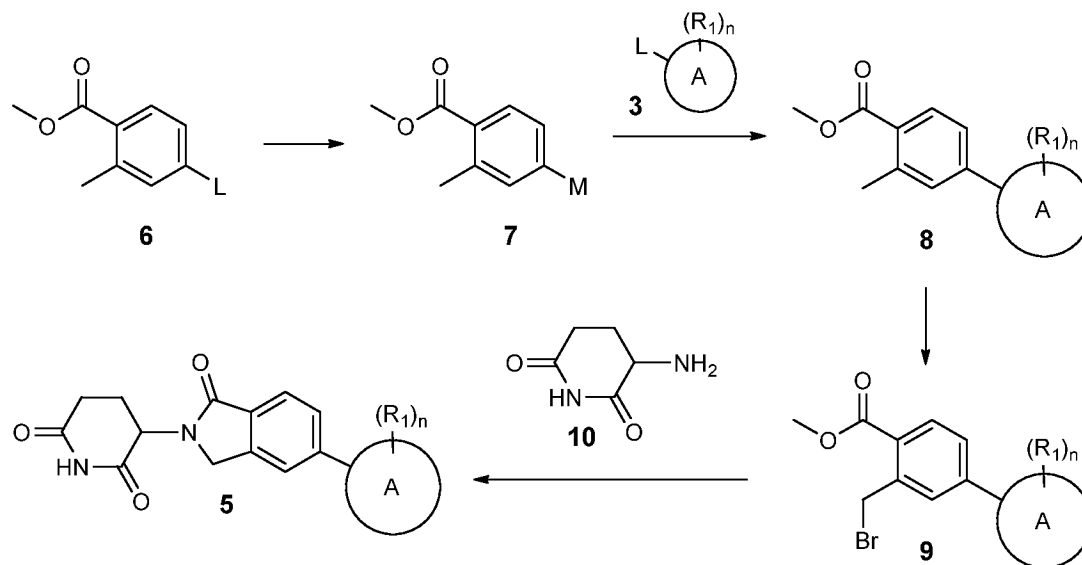
Общие пути получения соединений, описанные в настоящем изобретении, проиллюстрированы на схемах 1–5, где заместители R<sub>1</sub> и A определены выше в тексте или означают функциональную группу, которую можно превратить в конечный заместитель. Заместитель L означает отщепляющуюся группу, такую как галогенид (предпочтительно I, Br или Cl) или трифлат. Заместитель M представляет собой подходящий компонент для сочетания, такой как бороновая кислота, эфир бороновой кислоты или станнан. Заместитель R представляет собой защитную группу карбоновой кислоты, такую как трет-бутил, метил, этил или бензил. Как показано на схеме 1, общая методика получения соединений согласно настоящему изобретению включает использование в качестве исходного вещества подходящего замещенного изоиндолинона **1**. Отщепляющуюся группу L в **1** можно превратить в подходящий компонент для сочетания, M с использованием условий, хорошо известных специалисту с общей подготовкой в данной области техники, или по методикам, описанным в настоящем изобретении, и получить промежуточный продукт **2**. Если M представляет собой бороновую кислоту или эфир бороновой кислоты, **2** можно объединить с подходящим замещенным гетероциклом **3** в реакции сочетания Судзуки-Мияура с использованием подходящего палладиевого катализатора (например, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) в присутствии подходящего основания (например, карбонат цезия, фосфат калия или бикарбонат натрия) и получить **4**. Если M представляет собой станнан, **2** можно объединить с подходящим замещенным гетероциклом **3** в реакции сочетания Стилле с использованием подходящей каталитической системы (например, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> или бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий(II)/CuI) и получить **4**. Промежуточный продукт **4** можно превратить в **5** путем обработки протонной кислотой, такой как

бензолсульфоновая кислота. Альтернативно, в некоторых случаях **4** можно превратить в **5** путем обработки основанием (например,  $K_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$  или  $LiHMDS$ ). В некоторых случаях промежуточный продукт **4** может самопроизвольно циклизироваться в **5** при условиях реакции сочетания Судзуки-Мияура или реакции сочетания Стилле, использующейся для его получения.



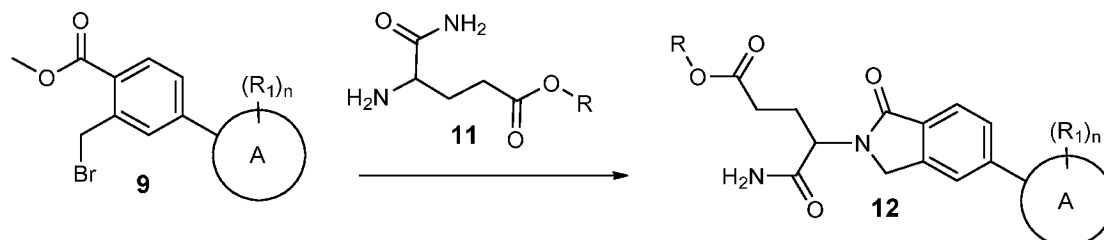
В некоторых случаях может быть полезно провести сочетание гетероцикла А ранее в последовательности синтеза. В таких случаях отщепляющуюся группу L в **6** можно превратить в подходящий компонент для сочетания, М, с использованием условий, хорошо известных специалисту с общей подготовкой в данной области техники, или по методикам, описанным в настоящем изобретении, и получить промежуточный продукт **7**. Если М представляет собой бороновую кислоту или эфир бороновой кислоты, **7** можно объединить с подходящим замещенным гетероциклом **3** в реакции сочетания Судзуки-Мияура с использованием подходящего палладиевого катализатора (например,  $Pd(PPh_3)_4$  или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) в присутствии подходящего основания (например, карбонат цезия, фосфат калия или бикарбонат натрия) и получить **8**. Если М представляет собой станнан, **7** можно объединить с подходящим замещенным гетероциклом **3** в реакции сочетания Стилле с использованием подходящей каталитической системы (например,  $Pd(PPh_3)_4$  или бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий(II)/CuI) и получить **8**. Бензильную метильную группу можно бромировать путем обработки посредством NBS в присутствии радикального инициатора, такого как свет или AIBN, и получить бромид **9**. Бромид **9** можно сконденсировать с 3-аминопиперидин-2,6-дионом (**10**) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламин или триэтиламин) и получить **5**.

Схема 2



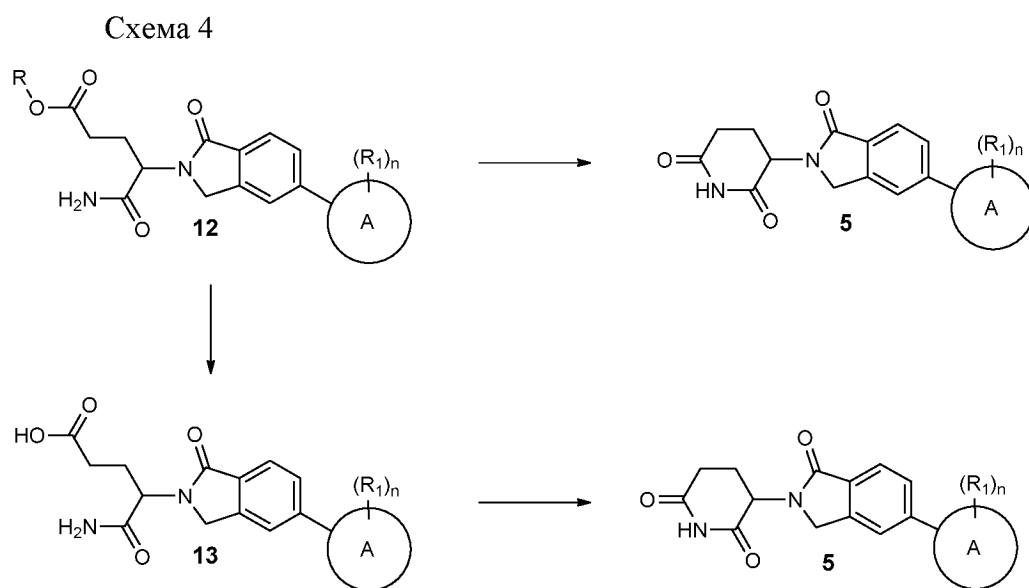
Альтернативно, бромид **9** можно сконденсировать с **11** (где R = трет-бутил, метил, этил или бензил) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламин или триэтиламин) и получить промежуточный продукт **12**, как показано на схеме 3. Если R = трет-бутил, промежуточный продукт **12** можно дополнительно превратить в соединение **5** по методикам, описанным на схеме 1.

Схема 3



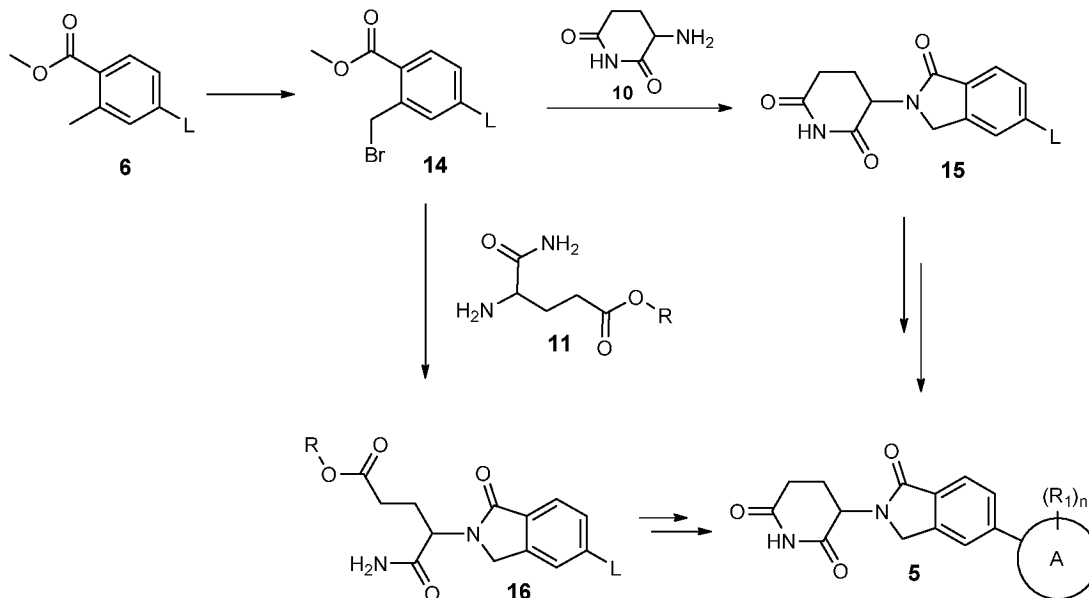
В зависимости от конкретного выбора защитной группы R кислоты в промежуточном продукте **12**, могут потребоваться разные условия для его превращения в соединение **5** (схема 4). Например, если R = метил, этил или бензил, инициированная основанием циклизация **12** может потребоваться для прямого превращения **12** в **5** с использованием подходящего основания (например, LiHMDS) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуран). Если R = трет-бутил, инициированная кислотой циклизация **12** может быть предпочтительнее прямого превращения **12** в **5** с использованием подходящей кислоты (например, бензолсульфоновая кислота) в подходящем растворителе (например, ацетонитрил). В некоторых случаях может быть предпочтительно использовать двухступенчатую процедуру, сначала выделяя свободную карбоновую кислоту **13** с использованием условий, которые являются подходящими для конкретной защитной группы R кислоты. Такие методики хорошо известны специалисту с общей подготовкой в области органического синтеза. Например если R=трет-бутил, может

быть предпочтительным кислотный гидролиз с использованием подходящей кислоты (например, трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота). Если R=метил, этил или бензил, может быть предпочтительным щелочной гидролиз с использованием подходящего основания (например, LiOH). В других случаях, если R=бензил, может быть предпочтительным удаление защитной группы с помощью катализируемого палладием гидрогенолиза. После высвобождения карбоновую кислоту **13** можно активировать для межмолекулярной реакции с помощью боковой первичной амидной группы путем обработки тионилхлоридом/диметилформамидом или карбонилдиимидазолом/диметиламинопиридином и получить **5**.



Как показано на предыдущих схемах, изоиндолиноны, замещенные подходящей отщепляющейся группой L, являются подходящими промежуточными продуктами для синтеза соединений формулы (I). Их можно получить, как показано на схеме 5, где L означает отщепляющуюся группу, такую как галогенид. Сначала бензильную метильную группу промежуточного продукта **6** можно бромировать путем обработки посредством NBS в присутствии радикального инициатора, такого как свет или AIBN, и получить бромид **14**. Бромид **14** можно сконденсировать с 3-аминопиперидин-2,6-дионом (**10**) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламин или триэтиламин) и получить **15**. В некоторых случаях можно превратить промежуточный продукт **15** в **5** по методикам, аналогичным превращению **1** в **4** (схема 1). В других случаях может быть предпочтительно сконденсировать бромид **14** с промежуточным продуктом **11** и получить **16**. Промежуточный продукт **16** можно превратить в **5** по методикам, аналогичным описанным на схеме 1 и схеме 4.

Схема 5



### ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Химические аббревиатуры и символы, а также научные аббревиатуры и символы обладают своими обычными и традиционными значениями, если не указано иное. Дополнительные аббревиатуры, используемые в примерах и в других частях настоящего описания определены выше. Общие промежуточные продукты обычно используются для получения более одного соединения примера. Соединения примеров обозначаются номером примера и стадией, на которой их получают (например, "1-A" означает пример 1, стадия A), или только номером примера, если соединение является искомым соединением примера (например, "1" означает искомое соединение примера 1). В некоторых случаях описаны альтернативные получения промежуточных продуктов или соединений примеров. Часто химики-специалисты в области синтеза могут разработать альтернативные методики получения, которые могут быть желательны на основании одного или большего количества факторов, таких как более короткая длительность реакции, менее дорогие исходные вещества, легкость проведения или выделения, повышенный выход, возможность использования катализатора, исключение токсичных реагентов, доступность специализированной аппаратуры и уменьшенное количество последовательных стадий и т. п. Описание альтернативных методик получения предназначено для обеспечения дополнительного получения соединений примеров согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях некоторые функциональные группы в описанных соединениях примеров и формуле изобретения можно заменить хорошо известными биоизостерами, известными в данной области техники, например, заменить карбоксигруппы тетразольным или фосфатным фрагментом.



## Аббревиатуры

AcOH: уксусная кислота

ACN: ацетонитрил

AIBN: 2,2-азобисизобутиронитрил

BuLi: н-бутиллитий

DCE: дихлорэтан

DCM: дихлорметан

DIEA : *N,N*-диизопропилэтиламин

DMF: диметилформамид

DMPU: *N,N'*-диметилпропиленмочевина

DMSO: диметилсульфоксид

dppf: бис(дифенилфосфино)ферроцен

EtOH: этанол

EtOAc: этилацетат

Гекс: гексаны

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

Основание Хюнига: *N,N*-диизопропилэтиламин

LDA: диизопропиламид лития

LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития

m-CPBA: 3-хлорпербензойная кислота

MeCN: ацетонитрил

мин: минута (минуты)

мл: миллилитр (миллилитры)

NaBH(OAc)<sub>3</sub>: триацетоксиборгидрид натрия

NBS: н-бромсукцинимид

PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) : [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: трис-(добензилиденацетон)дипалладий

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: тетракис(трифенилфосфин)палладий

PhSO<sub>3</sub>H: бензолсульфоновая кислота

TEA: триэтиламин

THF: тетрагидрофуран

TPGS: D-α-токоферилполиэтиленгликольсукцинат

XantPhos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9 диметилксантен

XPhos Pd G2: хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

Условия проведения ВЭЖХ:

Аналитическая методика ВЭЖХ 1: Waters XBridge C18, 2,1 мм×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Температура: 50°C; Градиентный режим: от 0% В до 100% В за 3 мин, затем в течение 0,50 мин 100% В; Поток: 1 мл/мин; Детектирование: МС и УФ (220 нм).

Аналитическая методика ВЭЖХ 2: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50°C; Градиентный режим: от 0% В до 100% В за 3 мин, затем в течение 0,50 мин 100% В; Поток: 1 мл/мин; Детектирование: МС и УФ (220 нм).

Препаративная методика ВЭЖХ 1: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиентный режим: 0 мин 15% В, 15-50% В за 25 мин, затем в течение 6 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС.

Препаративная методика ВЭЖХ 2: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Градиентный режим: 0 мин 0% В, 0-40% В за 24 мин, затем в течение 4 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС.

Препаративная методика ВЭЖХ 3: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Градиентный режим: в течение 5 мин 0% В, 0-25% В за 28 мин, затем в течение 4 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС.

Препаративная методика ВЭЖХ 4: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1%

трифторуксусной кислоты; Градиентный режим: в течение 3 мин 0% В, 0-35% В за 30 мин, затем в течение 6 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин;

Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем выпаривания в центрифуге.

Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиентный режим: 0 мин 0% В, 0-40% В за 28 мин, затем в течение 6 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС.

Препаративная методика ВЭЖХ 5: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Градиентный режим: 0 мин 4% В, 4-44% В за 23 мин, затем в течение 4 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин;

Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем выпаривания в центрифуге.

Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиентный режим: 0 мин 26% В, 26-66% В за 20 мин, затем в течение 4 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС.

Препаративная методика ВЭЖХ 6: Phenomenex Luna Axi C18, 100 мм×30 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Градиентный режим: в течение 2 мин 20% В, 20-100% В за 11 мин, затем в течение 2 мин 100% В; Скорость потока: 25 мл/мин; Сбор фракций управлялся сигналами УФ.

Препаративная методика ВЭЖХ 7: Phenomenex Luna Axi C18, 100 мм×30 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Градиентный режим: в течение 2 мин 7% В, 7-100% В за

10 мин, затем в течение 3 мин 100% В; Скорость потока: 30 мл/мин; Сбор фракций управлялся сигналами УФ.

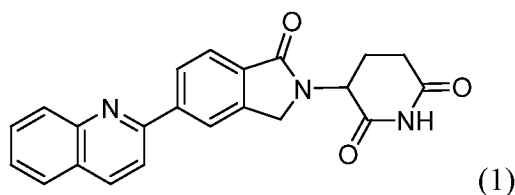
Препаративная методика ВЭЖХ 8: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиентный режим: 0 мин 5% В, 5-55% В за 20 мин, затем в течение 4 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС.

Препаративная методика ВЭЖХ 9: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиентный режим: 0 мин 0% В, 0-30% В за 23 мин, затем в течение 4 мин 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25°C. Сбор фракций управлялся сигналами МС.

Препаративная методика ВЭЖХ 10: Phenomenex Luna Axі C18, 100 мм×30 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты; Градиентный режим: в течение 3 мин 40% В, 40-100% В за 4,5 мин, затем в течение 3 мин 100% В; Скорость потока: 30 мл/мин; Сбор фракций управлялся сигналами УФ.

### Пример 1

3-(1-Оксо-5-(хинолин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



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

К суспензии *трет*-бутил-(S)-4,5-диамино-5-оксопентаноатгидрохлорида (14,46 г, 60,6 ммоль) в ацетонитриле (231 мл) при 0 °С добавляли DIEA (20,2 мл, 115 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин, реакционную смесь обрабатывали метил-4-бром-2-(бромметил)бензоатом (22 г, 57,7 ммоль) в виде твердого вещества несколькими порциями в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до 60 °С на масляной бане с обратным холодильником и выдерживали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры при

перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры выпадал осадок. Колбу помещали на баню с температурой 0 °С при перемешивании. Через 30 мин, твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали минимальным количеством холодного ацетонитрила, и сушили на воздухе с получением 20,13 г (88 % выход) в виде белого твердого вещества. Анализ методом хиральной аналитической ВЭЖХ свидетельствовал об э.и. вещества >98%. МС (ЭР):  $m/z = 397,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,76-7,71 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 6,22 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,91 (dd,  $J=8,7$ , 6,3 Гц, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 2,47-2,10 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

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

В сухую колбу загружали препарат 1А (10,0 г, 25,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,67 г, 30,2 ммоль), и ацетат калия (7,41 г, 76 ммоль) и продували азотом. Твердые вещества суспендировали в диоксане (100 мл) и дегазировали потоком азота в течение 5 мин при перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (0,737 г, 1,007 ммоль), дегазировали в течение 5 мин, укупоривали, и нагревали до 60 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через слой целита, и промывали дополнительным количеством EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колонки с 220 граммами силикагеля системы ISCO (0% → 20% B/DCM, где B= 15% EtOH/EtOAc+0,1% TEA) с получением 9,9 г (89 % выход) препарата 1В в виде белого твердого вещества. МС (ЭР):  $m/z = 445,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,99-7,90 (m, 2H), 7,88-7,83 (m, 1H), 6,32 (br s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 2,48-2,13 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 12H).

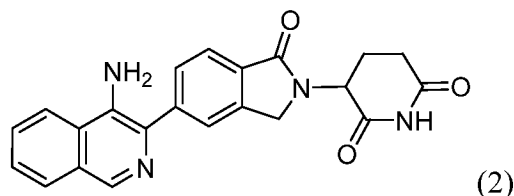
Пример 1: 3-(1-Оксо-5-(хинолин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Во флакон загружали препарат 1В (30 мг, 0,068 ммоль) и 2-хлорхинолин (16,57 мг, 0,101 ммоль) и продували азотом. Твердые вещества суспендировали в диоксане (540 мкл), обрабатывали карбонатом цезия (2М в воде, 101 мкл, 0,203 ммоль) и дегазировали потоком азота в течение 5 мин при перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (4,94 мг, 6,75 мкмоль), дегазировали в течение 5 мин, укупоривали, и нагревали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали целитом, разбавляли EtOAc, фильтровали, и концентрировали. Реакционную смесь делили на две равные порции во флаконах с тефлоновым покрытием и завинчивающейся крышкой. В один из этих флаконов

добавляли ацетонитрил (0,3 мл) и бензолсульфоновую кислоту (10,7 мг, 0,068 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и помещали на предварительно нагретую до 90 °С баню и выдерживали при этой температуре в течение 1,25 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота, разбавляли до 2 мл DMF, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 1 с получением 7,1 мг соединения согласно примеру 1 (28% выход). Оптическую чистоту не определяли. МС (ЭР):  $m/z = 372,0 [M+H]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,58-8,49 (m, 2H), 8,44 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 5,17 (br dd, J=13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,68-4,42 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,64 (br d, J=18,3 Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H).

### Пример 2

3-(5-(4-Аминоизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Препарат 1В (20,9 мг, 0,047 ммоль), 3-бромизохинолин-4-амин (10 мг, 0,045 ммоль), и PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (3,28 мг, 4,48 мкмоль) добавляли во флакон, с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). К этому добавляли карбонат цезия (2М водный раствор, 67 мкл, 0,134 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, и концентрировали. К этому добавляли 1 мл раствора бензолсульфоновой кислоты (0,72 грамм в 20 мл ACN). Флакон укупоривали и нагревали при 140 °С в течение 8 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь разбавляли 1 мл DMSO и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 2 с получением 8,8 мг (49% выход) соединения согласно примеру 2. Оптическую чистоту не определяли. МС (ЭР):  $m/z = 387,1 [M+H]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,00-7,83 (m, 4H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 5,17 (br dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,61-4,41 (m, 2H), 2,93 (br d, J=11,8 Гц, 1H), 2,64 (br d, J=15,7 Гц, 1H), 2,46 (br dd, J=13,6, 4,1 Гц, 1H), 2,06 (br dd, J=10,4, 5,2 Гц, 1H).

Соединения в таблице 1 получали в соответствии с методиками, описанными для соединения согласно примеру 2 с использованием подходящих арилбромида или арилхлорида:

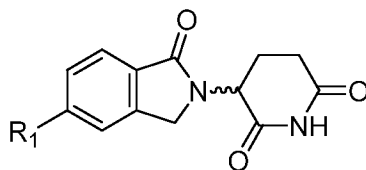
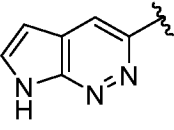
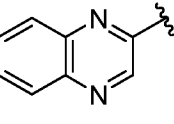
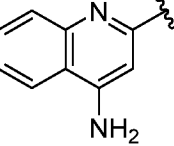
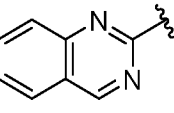
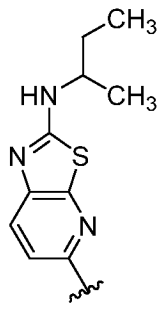

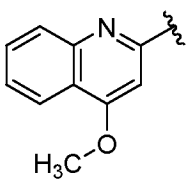


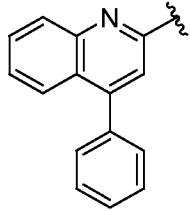
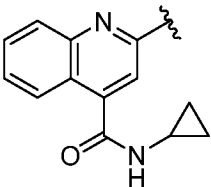
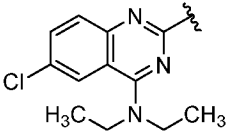
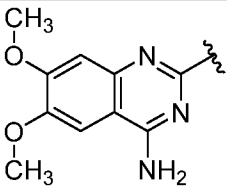
Таблица 1

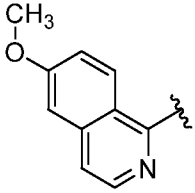
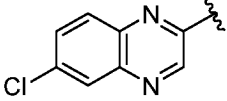
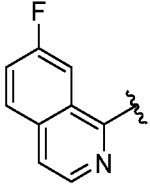
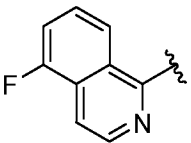
№ пр.	R <sub>1</sub>	ВЭЖХ <sup>а</sup> Т <sub>удерж.</sub> (мин)	ЖХ/МС (M+H)	ЯМР
3		1,38	413,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,34 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,03 (t, J=8,2 Гц, 2H), 7,89 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,20 (dd, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,03-2,89 (m, 1H), 2,65 (br d, J=15,9 Гц, 1H), 2,47 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H)
4		0,86	387,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,03 (s, 1H), 8,88-8,36 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 3H), 7,78-7,72 (m, 2H), 5,18 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,64 (br dd, J=15,8, 1,9 Гц, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H)
5		1,06	388,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,61 (d, J=3,3 Гц, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 6,69 (br s, 2H), 5,18 (br dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,64 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H)

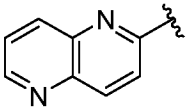
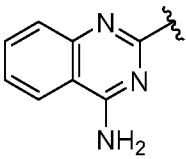
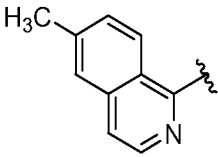
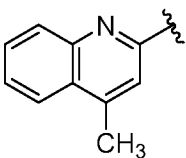
6		0,62	362,4	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,59 (br s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,88 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,66 (br d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,17 (dd, $J=13,4, 4,6$ Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H)
7		1,32	373,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,05 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (br d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=15,4, 8,0$ Гц, 2H), 7,99-7,86 (m, 3H), 5,16 (br dd, $J=13,3, 4,5$ Гц, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,65 (br d, $J=17,9$ Гц, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H)
8		0,78	387,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,25-8,11 (m, 2H), 7,88 (dd, $J=12,9, 8,2$ Гц, 2H), 7,66 (br t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43 (br t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (br s, 2H), 5,12 (br dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,58 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,65 (br dd, $J=18,1, 1,4$ Гц, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H)
9		1,34	373,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,92 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,77 (br t, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,10 (br dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,66 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,48-

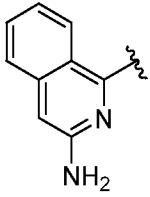
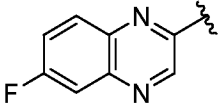
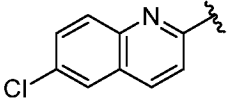
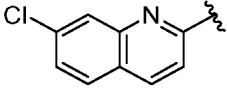


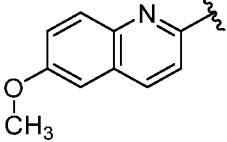
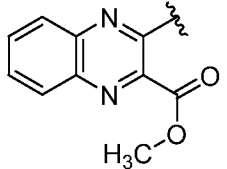
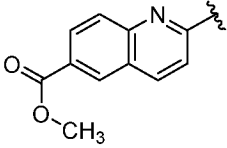
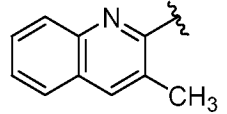
				2,37 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H)
10		1,33	450,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,11 (br dd, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,63 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 2,42 (qd, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,57 (br dd, J=12,2, 6,6 Гц, 2H), 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H)
11		0,61	379,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,14 (br s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (br s, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,15 (br dd, J=12,9, 2,8 Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 2,91 (br d, J=13,4 Гц, 1H), 2,65 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)
12		1,05	402,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,06 (s, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,22 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 5,20-5,11 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,65 (br d, J=16,8 Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H)

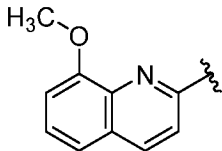
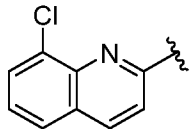
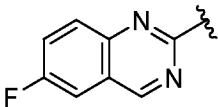
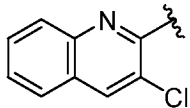
13		1,68	448,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98-7,83 (m, 3H), 7,70-7,56 (m, 6H), 5,16 (br dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 2,92 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,63 (br d, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H)
14		1,17	455,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 8,96 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,21-8,12 (m, 3H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,86 (br t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,69 (br t, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,13 (br dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 2,65 (br d, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,45 (br dd, $J=13,6, 3,8$ Гц, 1H), 2,07 (br dd, $J=11,9, 5,8$ Гц, 1H), 0,80 (br d, $J=5,5$ Гц, 2H), 0,71-0,60 (m, 2H)
15		1,49	478,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,83 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 5,14 (br dd, $J=13,4, 4,9$ Гц, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 6H)
16		0,99	448,3	н.д.

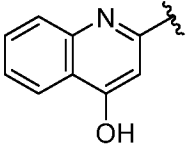
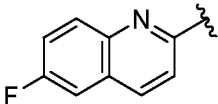
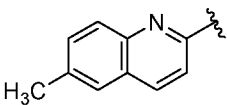
17		0,84	402,4	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,53 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,79 (dd, $J=14,2, 6,6$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=9,2, 2,4$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,45 (br dd, $J=12,8, 4,0$ Гц, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H)
18		1,57	407,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 8,00-7,91 (m, 2H), 5,15 (br dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)
19		0,89	390,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,64 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=9,0, 5,6$ Гц, 1H), 8,01-7,90 (m, 3H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,73-7,65 (m, 1H), 5,19 (br dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)
20		1,16	390,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,11-10,98 (m, 1H), 8,73 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,96-7,85 (m, 3H), 7,82 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 5,17 (br dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,60 (br d, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,7$ Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H)

21		1,06	373,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,02 (br d, $J=3,7$ Гц, 1H), 8,61-8,40 (m, 5H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,85 (dd, $J=8,2, 3,7$ Гц, 1H), 5,19-5,11 (m, 1H), 4,62 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,65 (br d, $J=17,7$ Гц, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,08 (br dd, $J=13,1, 6,4$ Гц, 1H)
22		0,65	388,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,68-8,59 (m, 2H), 8,27 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,92 (br s, 2H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,56-7,48 (m, 1H), 5,16 (br dd, $J=13,3, 4,7$ Гц, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H)
23		1,05	386,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,05 (s, 1H), 8,58 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,99-7,87 (m, 4H), 7,85 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (br d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,19 (br dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=15,9$ Гц, 1H), 2,55 (br s, 3H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H)
24		1,20	386,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,05 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,17-8,09 (m, 3H), 7,91 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,17 (br dd, $J=13,3, 4,9$ Гц, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)

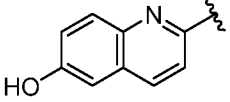
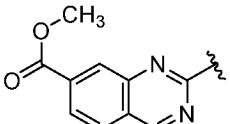
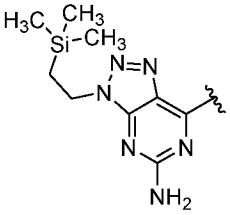
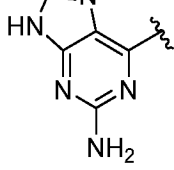
25		1,03	387,2	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 7,88 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (br dd, $J=15,1, 8,1$ Гц, 2H), 7,62 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48 (br t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,38-6,95 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,16 (br dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,63 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)
26		1,45	391,2	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,25 (br dd, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,84 (td, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 5,13 (br dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,2$ Гц, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H)
27		1,69	406,2	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,00 (s, 1H), 8,53-8,44 (m, 2H), 8,39 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,18-8,09 (m, 2H), 7,91 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=9,0, 2,3$ Гц, 1H), 5,11 (br dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,47 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H)
28		1,65	406,1	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 8,56 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 5,13 (br dd, $J=13,3, 4,7$ Гц, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H),

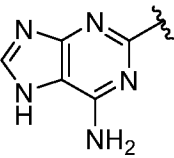
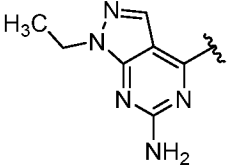
				4,51-4,42 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,64 (br d, J=15,6 Гц, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H)
29		1,29	402,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (dd, J=8,0, 5,3 Гц, 2H), 8,20 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 5,17 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,59 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,64 (br dd, J=16,2, 1,5 Гц, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H)
30		1,35	445,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,04 (s, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 8,08-7,98 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,83 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 5,15 (br dd, J=13,3, 2,3 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,65 (br d, J=17,5 Гц, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,1 Гц, 3H)
31		1,52	430,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,76-8,68 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,31 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,92 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,14 (br dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,64 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 1H)
32		1,07	386,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,97 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,62 (br

				t, J=7,2 Гц, 1H), 5,17 (br dd, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,63 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H)
33		1,35	402,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,53-8,41 (m, 3H), 8,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 5,17 (br dd, J=13,0, 5,0 Гц, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,64 (br d, J=18,2 Гц, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H)
34		1,64	406,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,04 (s, 1H), 8,63-8,46 (m, 3H), 8,34 (br dd, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 8,01 (br dd, J=9,5, 8,0 Гц, 2H), 7,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,19-5,09 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,65 (br d, J=17,0 Гц, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H)
35		1,52	391,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,05 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,16 (br dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,64 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H)
36		1,62	406,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,03 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92-7,80 (m, 3H), 7,70 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 5,11 (br dd, J=13,4, 4,9

				Гц, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,64 (br d, J=18,3 Гц, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H)
37		1,13	388,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,98 (br s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,18 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
38		1,42	390,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,56-8,47 (m, 2H), 8,42 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=9,5, 5,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (br dd, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (td, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 5,16 (br dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H)
39		1,12	386,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (br t, J=8,4 Гц, 2H), 8,16 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (br dd, J=13,0, 5,3 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,06 (br dd, J=11,1, 6,3 Гц, 1H)



40		0,72	388,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=9,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,14 (br dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H)
41		1,43	431,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,23 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,95 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,16 (br dd, $J=13,0, 5,3$ Гц, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,51 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
42		1,73	479,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (br s, 2H), 5,14 (br dd, $J=13,4, 4,9$ Гц, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,63 (br d, $J=16,2$ Гц, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)
43		0,57	378,2	н.д.

44		0,92	378,1	н.д.
45		1,11	406,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (br s, 2H), 5,13 (br dd, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,26 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,64 (br d, J=18,0 Гц, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,37 (t, J=7,2 Гц, 3H)

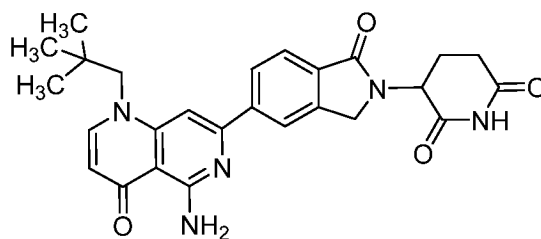
<sup>a</sup>Время удерживания при ВЭЖХ в соответствии с методикой аналитической ВЭЖХ

1.

н.д. = не доступно.

#### Пример 46

3-{5-[5-Амино-1-(2,2-диметилпропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион



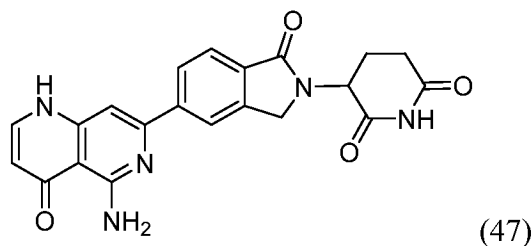
(46)

Во флакон загружали препарат 1В (25 мг, 0,056 ммоль) и раствор бензолсульфоновой кислоты (2М раствор в ацетонитриле, 0,268 мл, 0,536 ммоль). Флакон закупоривали и нагревали при 125 °С в течение 7 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь концентрировали досуха. К этому добавляли 5-амино-7-хлор-1-неопентил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (14,24 мг, 0,054 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,19 мг, 5,36 мкмоль), и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89 мг, 0,643 ммоль), с последующим добавлением DMF (1 мл). Флакон закупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 150 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь разбавляли 0,8 мл DMSO, фильтровали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ с получением 5,9 мг (22% выход) соединения согласно примеру 46. МС (ЭР): m/z = 474,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,03 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (br d, J=7,6 Гц, 1H),

7,84 (dd,  $J=9,6, 8,1$  Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,18 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 5,13 (br dd,  $J=13,0, 4,5$  Гц, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,15 (br s, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).

#### Пример 47

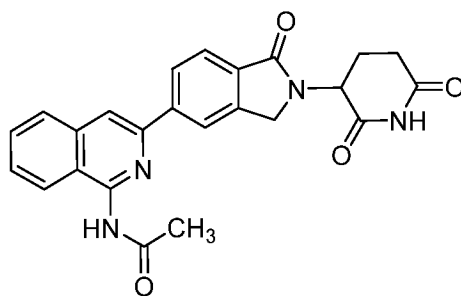
3-[5-(5-Амино-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



Во флакон загружали препарат 1В (25 мг, 0,056 ммоль) и раствор бензолсульфоновой кислоты (2 М раствор в ацетонитриле, 0,281 мл, 0,563 ммоль). Флакон укупоривали и нагревали при 125 °С в течение 7 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь концентрировали досуха. К этому добавляли 5-амино-7-хлор-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (11,01 мг, 0,056 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,50 мг, 5,63 мкмоль), и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (93 мг, 0,675 ммоль), с последующим добавлением DMF (1 мл). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 150 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь разбавляли 0,8 мл DMSO, фильтровали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 3 с получением 2,5 мг (11% выход) соединения согласно примеру 47. МС (ЭР):  $m/z = 403,9$  [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (br d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,15 (br d,  $J=6,6$  Гц, 1H), 5,14 (br dd,  $J=12,3, 5,1$  Гц, 1H), 4,57 (br d,  $J=17,5$  Гц, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H).

#### Пример 48

*N*-{3-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]изохинолин-1-ил} ацетамид



Препарат 48А: *N*-(3-Хлоризохинолин-1-ил)ацетамид

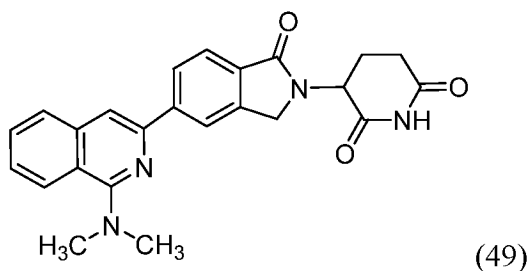
Во флакон емкостью 10 мл добавляли 3-хлоризохинолин-1-амин (30 мг, 0,168 ммоль), 5 мл DCM, и ацетилхлорид (65,9 мг, 0,840 ммоль), с последующим добавлением основания Хюнига (0,044 мл, 0,252 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением метанола (1 мл) и реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали без очистки. МС (ЭР):  $m/z = 221,0 [M+H]^+$ .

Препарат 48В: *N*-{3-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил] изохинолин-1-ил}ацетамид

Во флакон загружали препарат 48А (21,85 мг, 0,099 ммоль), препарат 1В (44 мг, 0,099 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,44 мг, 9,90 мкмоль), и диоксан (1 мл). К этому добавляли NaHCO<sub>3</sub> (0,5М водный раствор, 0,594 мл, 0,297 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 150 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь концентрировали досуха, и 2 мл раствора бензолсульфоновой кислоты (0,72 грамм в 20 мл ACN) добавляли. Флакон укупоривали и нагревали при 130 °С в течение 7 мин путем облучения микроволнами. Растворители удаляли и остаток растворяли в 2 мл DMSO. Полученную смесь фильтровали и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 4 с получением 4,8 мг (11% выход) соединения согласно примеру 48. МС (ЭР):  $m/z = 430,3 [M+H]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,7 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,59 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,64 (br dd, J=16,5, 2,7 Гц, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H).

Пример 49

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



Препарат 49А: 3-Хлор-*N,N*-диметилизохинолин-1-амин

Во флакон загружали 3-хлоризохинолин-1-амин (25 мг, 0,140 ммоль), THF (2 мл), и йодметан (49,7 мг, 0,350 ммоль), с последующим добавлением NaN (56,0 мг, 1,400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением метанола (1 мл) и реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный препарат 49А (39 мг, колич.) использовали без очистки.

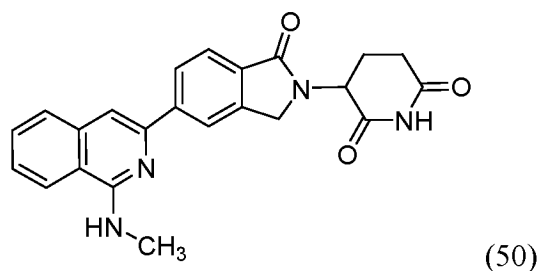
МС (ЭР):  $m/z = 207,1 [M+H]^+$ .

Пример 49:

Препарат 49А (20,5 мг, 0,099 ммоль), *трет*-бутил-(*S*)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (55,1 мг, 0,124 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,46 мг, 9,92 мкмоль) и диоксан (1 мл) добавляли во флакон, с последующим добавлением NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор, 0,595 мл, 0,298 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 10 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь концентрировали досуха, обрабатывали 2 мл раствора бензолсульфоновой кислоты (0,72 грамм в 20 мл ACN), и нагревали при 130 °С в течение 7 мин путем облучения микроволнами. Растворители удаляли и остаток растворяли в 2 мл DMSO, фильтровали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 5 с получением 15,4 мг (38% выход) соединения согласно примеру 49. МС (ЭР):  $m/z = 415,4 [M+H]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,64 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,44 (qd, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H).

Пример 50

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



Препарат 50А: 3-Хлор-*N*-метилизохинолин-1-амин

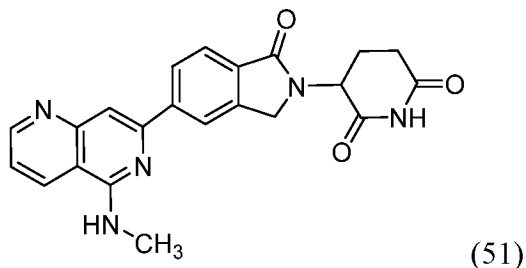
Во флакон загружали 3-хлоризохинолин-1-амин (60 мг, 0,336 ммоль), THF (2 мл), и йодметан (52,4 мг, 0,370 ммоль), с последующим добавлением NaN (67,2 мг, 1,680 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением метанола (1 мл) и реакционную смесь концентрировали досуха. Вещество очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 6 с получением 23 мг (36% выход) препарата 50А. МС (ЭР):  $m/z = 193,1 [M+H]^+$ .

Пример 50:

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для получения 3-{5-[1-(диметиламино)изохинолин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-диона с использованием препарата 50А. МС (ЭР):  $m/z = 401,3 [M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,22 (br d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,52 (br t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,16 (br dd,  $J=13,0, 4,5$  Гц, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,13 (br d,  $J=2,5$  Гц, 3H), 2,93 (br dd,  $J=12,8, 4,2$  Гц, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H).

Пример 51

3-{5-[5-(Метиламино)-1,6-нафтиридин-7-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион



Препарат 51А: 7-Хлор-*N*-метил-1,6-нафтиридин-5-амин

Во флакон загружали 5,7-дихлор-1,6-нафтиридин (250 мг, 1,256 ммоль) и метанамин (40% в воде, 2 мл). Флакон укупоривали и нагревали при 40 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 7 с получением 121 мг (50% выход) препарата 51А. МС (ЭР):  $m/z =$

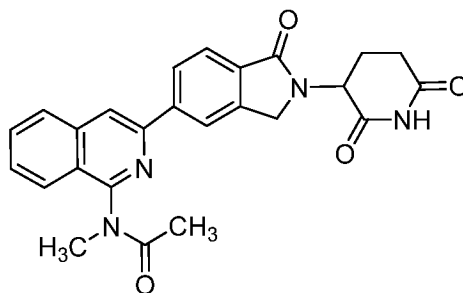
194,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (dd, J=4,2, 1,3 Гц, 1H), 8,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,28 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,96 (d, J=4,5 Гц, 3H).

Пример 51: 3-{5-[5-(Метиламино)-1,6-нафтиридин-7-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион

Во флакон загружали препарат 1В (40 мг, 0,090 ммоль), препарат 51А (14,53 мг, 0,075 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,67 мг, 7,50 мкмоль) и диоксан (0,5 мл), с последующим добавлением NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор, 0,450 мл, 0,225 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, и концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл раствора бензолсульфоновой кислоты (0,72 грамм в 20 мл ACN) и нагревали при 130 °С в течение 10 мин путем облучения микроволнами. Растворители удаляли и остаток растворяли в 2 мл DMSO, фильтровали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 8 с получением 9,0 мг (30% выход) соединения согласно примеру 51. МС (ЭР): m/z = 402,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 9,00-8,94 (m, 1H), 8,68 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (dd, J=8,3, 4,4 Гц, 1H), 5,16 (br dd, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,58 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 3,14 (br s, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H).

### Пример 52

N-{3-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]изохинолин-1-ил}-N-метилацетамид



(51)

Препарат 52А: N-(3-Хлоризохинолин-1-ил)-N-метилацетамид

Во флакон загружали 3-хлор-N-метилизохинолин-1-амин (13 мг, 0,067 ммоль), DCM (5 мл), и уксусный ангидрид (344 мг, 3,37 ммоль), с последующим добавлением основания Хюнига (0,018 мл, 0,101 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный препарат 52А

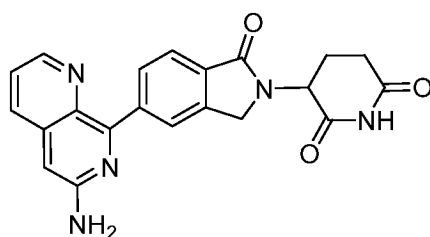
использовали без очистки.

Пример 52: *N*-{3-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил] изохинолин-1-ил}-*N*-метилацетамид

Во флакон загружали препарат 1В (35 мг, 0,079 ммоль), препарат 52А (12,0 мг, 0,051 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,59 мг, 6,56 мкмоль), и диоксан (0,5 мл), с последующим добавлением NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор, 0,394 мл, 0,197 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным соевым раствором. Органические вещества отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали. Полученный остаток растворяли в 1 мл раствора бензолсульфоновой кислоты (0,72 грамм в 20 мл ACN). Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 10 мин путем облучения микроволнами, затем при 155 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в 2 мл DMSO, фильтровали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 8 с получением 6,5 мг (22% выход) соединения согласно примеру 52. МС (ЭР): *m/z* = 442,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,10-10,99 (m, 1H), 8,68 (br d, J=0,9 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,03 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 5,16 (br dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,47 (br s, 3H), 2,93 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,76 (br s, 3H).

### Пример 53

3-[5-(6-Амино-1,7-нафтиридин-8-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



(53)

Препарат 53А: 8-Бром-1,7-нафтиридин-6-амин

Во флакон загружали уксусную кислоту (0,1 мл) и бромоводород (30% в уксусной кислоте, 170 мг, 0,629 ммоль) и охлаждали до 0 °С. К этому добавляли 3-(цианометил)пиколинонитрил (30 мг, 0,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и гасили добавлением



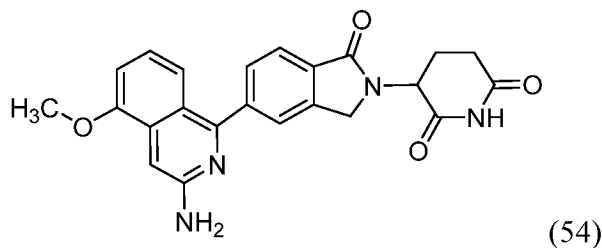
насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяли и органический слой концентрировали с получением 33 мг (70% выход) препарата 53А. МС (ЭР):  $m/z = 224,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,60 (dd,  $J=4,0, 1,5$  Гц, 1H), 8,03 (dd,  $J=8,5, 1,3$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J=8,5, 4,0$  Гц, 1H), 7,26-6,83 (br, 2H), 6,61 (s, 1H).

Пример 53: 3-[5-(6-Амино-1,7-нафтиридин-8-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион

Во флакон загружали препарат 1В (44,1 мг, 0,099 ммоль), препарат 53А (18,5 мг, 0,083 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (9,56 мг, 8,27 мкмоль), и диоксан (0,5 мл), с последующим добавлением  $\text{NaHCO}_3$  (0,5 М водный раствор, 0,496 мл, 0,248 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и насыщенным соевым раствором. Органические вещества отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, и концентрировали. Полученный остаток растворяли в 1 мл раствора бензолсульфоновой кислоты (0,72 грамм в 20 мл  $\text{ACN}$ ), и нагревали при 130 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в 2 мл  $\text{DMSO}$ , фильтровали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 9 с получением 12,2 мг (38% выход) соединения согласно примеру 53. МС (ЭР):  $m/z = 388,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,57 (dd,  $J=3,9, 1,6$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,06 (dd,  $J=8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,46 (dd,  $J=8,5, 3,9$  Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,17 (dd,  $J=13,4, 5,0$  Гц, 1H), 4,57 (d,  $J=17,3$  Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H).

#### Пример 54

3-[5-(3-Амино-5-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион



Препарат 54А: 1-Бром-2-(бромметил)-3-метоксибензол

Во флакон загружали 1-бром-3-метокси-2-метилбензол (800 мг, 3,98 ммоль), *N*-бромсукцинимид (744 мг, 4,18 ммоль), и  $\text{CCl}_4$  (10 мл), с последующим добавлением  $\text{AIBN}$

(16,33 мг, 0,099 ммоль). Флакон укупоривали и нагревали при 75 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отделяли путем удаления жидкости с помощью пипетки и удаления следов растворителя в вакууме с получением продукта, загрязненного сукцинимидом. Неочищенный препарат 54А использовали без очистки. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22-7,14 (m, 2H), 6,85 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 0,04-0,03 (m, 1H).

Препарат 54В: 2-(2-Бром-6-метоксифенил)ацетонитрил

Во флакон загружали препарат 54А (1150 мг, 4,11 ммоль), цианид калия (401 мг, 6,16 ммоль), и EtOH (10 мл), с последующим добавлением воды (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 75 °С. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, концентрировали, и очищали с помощью системы ISCO с использованием колонки с 40 граммами и элюируя 1-35 % EtOAc/Hex с получением 799 мг (86 % выход) препарата 54В. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,18 (m, 2H), 6,89 (dd, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 2H).

Препарат 54С: 2-(Цианометил)-3-метоксибензонитрил

Во флакон загружали препарат 54В (250 мг, 1,106 ммоль), дицианоцинк (78 мг, 0,664 ммоль), Хантphos (19,20 мг, 0,033 ммоль), и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30,4 мг, 0,033 ммоль), с последующим добавлением DMF (5 мл). Воздух заменяли азотом и реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили водным раствором LiCl. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, концентрировали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 10 с получением 115 мг (60 % выход) препарата 54С. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 2H).

Препарат 54D: 1-Бром-5-метоксиизохинолин-3-амин

Во флакон загружали уксусную кислоту (0,2 мл) и бромоводород (30% в уксусной кислоте, 329 мг, 1,22 ммоль) и охлаждали до 0 °С. К этому добавляли препарат 54С (35 мг, 0,203 ммоль). Флакон укупоривали и перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл). Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой разделяли и концентрировали с получением 48 мг (84% выход) препарата 54D. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,23 (t, J=8,1 Гц,

1H), 7,10 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,51 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H).

Пример 54: 3-[5-(3-Амино-5-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион

Во флакон загружали препарат 1B (39,5 мг, 0,089 ммоль), препарат 54D (18 мг, 0,071 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,22 мг, 7,11 мкмоль) и диоксан (0,5 мл), с последующим добавлением NaHCO<sub>3</sub> (0,5M водный раствор, 0,427 мл, 0,213 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным соевым раствором и слои разделяли. Органические вещества сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали. Полученный остаток растворяли в 2 мл раствора бензолсульфоновой кислоты (0,72 грамм в 20 мл ACN), и нагревали при 130 °С в течение 15 мин путем облучения микроволнами. Растворители удаляли и остаток растворяли в 2 мл DMSO, фильтровали, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ с получением 5,1 мг (17% выход) соединения согласно примеру 54. МС (ЭР): m/z = 417,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,17 (br dd, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,65 (br dd, J=16,3, 2,0 Гц, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H).

### Примеры 55-67

Соединения в таблице 2 получали в соответствии с методиками, описанными для соединения согласно примеру 54 (Стадия 5), с использованием подходящих арилбромидов или арилхлоридов:

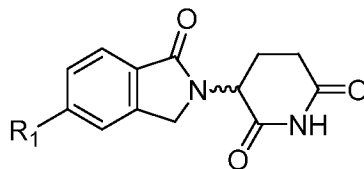
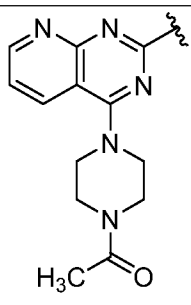
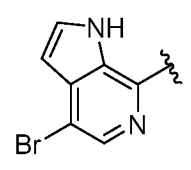
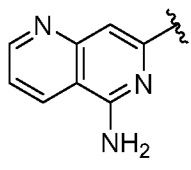
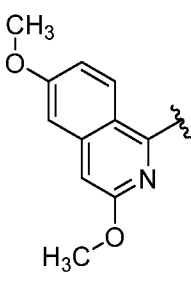
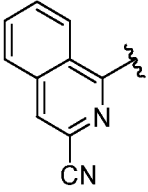
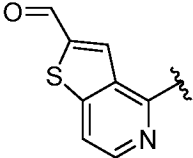
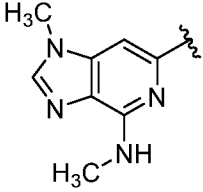
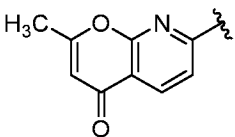
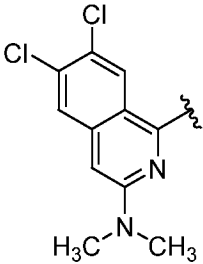
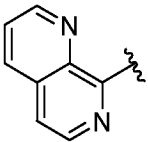
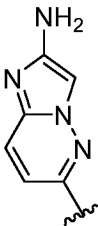


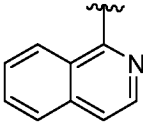
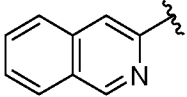
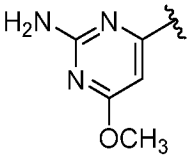
Таблица 3

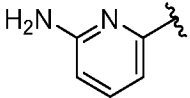
№ пр.	R <sub>1</sub>	ВЭЖХ <sup>a</sup> Тудерж. (мин)	ЖХ/МС (M+H)	ЯМР
-------	----------------	---------------------------------------	----------------	-----

55		0,92	499,8	н.д.
56		1,03	439,8	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,64 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,19 (br dd, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,64 (br dd, J=15,6, 2,4 Гц, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H)
57		0,91	387,9	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,04 (s, 1H), 8,96 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 7,84 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 5,16 (dd, J=13,1, 5,1 Гц, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H)
58		1,48	432,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,03 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,83 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,45 (br dd, J=13,1, 4,6 Гц, 1H), 2,12-2,04

				(m, 1H)
59		1,44	397,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,24 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,82 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,65 (br d, $J=15,9$ Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H)
60		1,08	406,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,73 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,19 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,65 (br d, $J=15,9$ Гц, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H)
61		0,91	405,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,81-6,73 (m, 1H), 5,13 (br dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,56 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,08 (d, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H)
62		1,16	403,9	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,05 (s, 1H), 8,54 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (br d, $J=8,2$ Гц,

				1H), 8,25 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,15 (br dd, J=13,3, 4,8 Гц, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,64 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H)
63		2,25	484,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,03 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,19 (br dd, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,62 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,20 (s, 6H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H)
64		0,91	373,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,04 (s, 1H), 9,09 (dd, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,54 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,4, 4,0 Гц, 1H), 5,18 (dd, J=13,5, 5,0 Гц, 1H), 4,59 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,07 (td, J=5,2, 2,9 Гц, 1H)
65		0,92	377,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,07-10,99 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,14 (dd,

				J=13,3, 5,3 Гц, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,64 (br d, J=17,1 Гц, 1H), 2,44 (td, J=13,0, 8,7 Гц, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H)
66		1,02	372,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,63 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 3H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,68 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,18 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,65 (dt, J=15,3, 1,9 Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H)
67		1,15	372,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 5,17 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
68		0,93	368,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,03 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,05 (br dd, J=11,5, 6,1 Гц, 1H)

69		0,57	337,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,07 (br s, 2H), 5,19-5,08 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,63 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H)
----	---	------	-------	---

<sup>a</sup>Время удерживания при ВЭЖХ в соответствии с методикой аналитической ВЭЖХ

1.

н.д. = не доступно.

#### ПРИМЕРЫ 70-76

Соединения в таблице 3 получали в соответствии с методиками, описанными для соединения согласно примеру 2, с использованием подходящих арилбромидов или арилхлоридов:

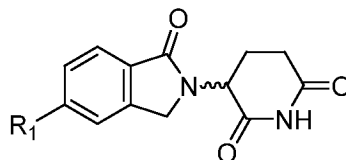
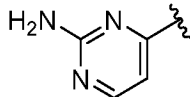
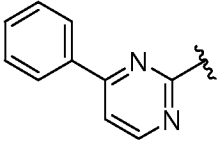
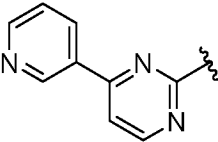
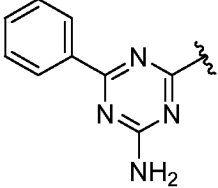
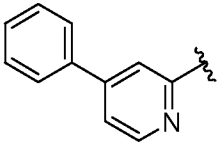
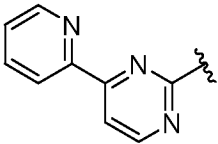
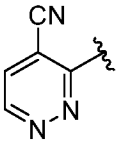


Таблица 4

№ пр.	R <sub>1</sub>	ВЭЖХ <sup>a</sup> T <sub>удерж.</sub> (мин)	ЖХ/МС (M+H)	ЯМР
70		0,56	338,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,11 (br dd, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,61-4,49 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,63 (br d, J=16,8 Гц, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H)



71		1,58	399,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,04 (s, 1H), 9,00 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,41-8,31 (m, 2H), 8,06 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (br d, J=2,9 Гц, 3H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,65 (br d, J=17,6 Гц, 1H), 2,44 (qd, J=13,2, 4,2 Гц, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H)
72		0,75	400,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,07 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,82-8,75 (m, 2H), 8,72 (br dd, J=11,7, 8,4 Гц, 2H), 8,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,69-4,56 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,65 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)
73		1,39	415,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,03 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,51 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,92 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (br s, 2H), 7,66-7,53 (m, 3H), 5,16 (br dd, J=13,1, 5,2 Гц, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,64 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 1H)
74		1,07	398,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 8,76 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36-8,26 (m,

				2H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 5,19-5,02 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,44 (br dd, J=12,7, 4,0 Гц, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
75		1,20	400,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 9,07 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,77 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 8,30 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,08 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=7,2, 4,7 Гц, 1H), 5,09 (br dd, J=13,0, 5,0 Гц, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,66 (br d, J=16,5 Гц, 1H), 2,43 (br dd, J=13,3, 4,4 Гц, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H)
76		0,66	348,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,05 (s, 1H), 9,66-9,51 (m, 1H), 8,44-8,32 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 5,21-5,10 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 2,90 (br d, J=12,4 Гц, 1H), 2,65 (br d, J=17,3 Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H)

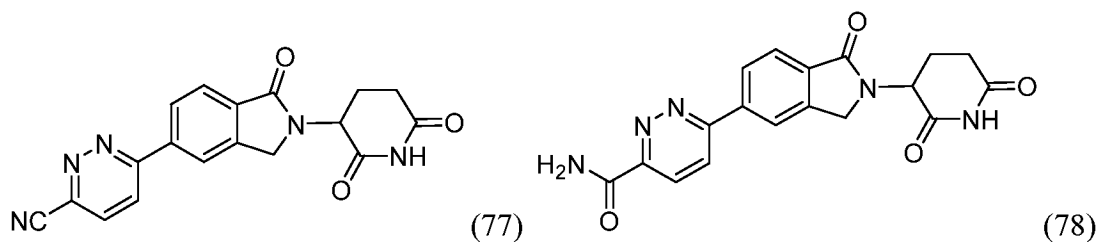
<sup>a</sup>Время удерживания при ВЭЖХ в соответствии с методикой аналитической ВЭЖХ

1.

#### ПРИМЕР 77 И ПРИМЕР 78

6-[2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-

ил]пиридазин-3-карбонитрил (77) и 6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил] пиридазин-3-карбоксамид (78)



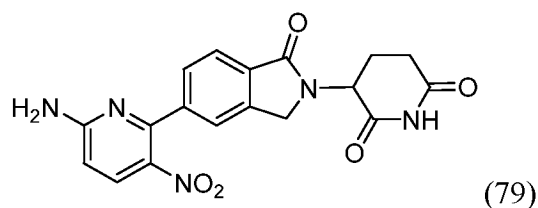
Указанные в заголовке соединения, полученные в соответствии с общей методикой, описанной для соединения согласно примеру 2, с использованием 6-хлорпиридазин-3-карбонитрила. Оба продукта выделяли из реакционной смеси методом препаративной ВЭЖХ.

Соединение согласно примеру 77: МС (ЭР):  $m/z = 348,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,32 (br d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,10 (br dd,  $J=13,1, 4,6$  Гц, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,65 (br d,  $J=16,2$  Гц, 1H), 2,43 (br dd,  $J=12,7, 4,4$  Гц, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H).

Соединение согласно примеру 78: МС (ЭР):  $m/z = 366,0 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,48 (dt,  $J=8,8, 1,8$  Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38-8,27 (m, 2H), 7,95 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,65 (br d,  $J=16,3$  Гц, 1H), 2,44 (br dd,  $J=13,9, 4,1$  Гц, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H).

### Пример 79

3-[5-(6-Амино-3-нитропиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион

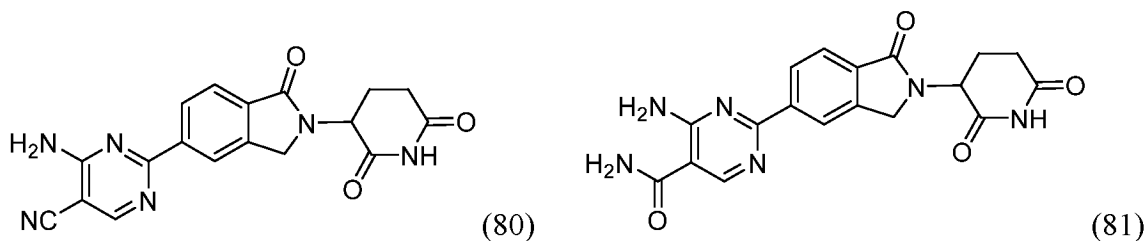


Во флакон загружали препарат 1В (25 мг, 0,056 ммоль), 6-хлор-5-нитропиридин-2-амин (9,30 мг, 0,054 ммоль), и  $PdCl_2(dppf)_2$  (3,92 мг, 5,36 мкмоль). Флакон продували азотом. К этому добавляли диоксан (1 мл) и  $NaHCO_3$  (0,5 М водный раствор, 0,214 мл, 0,107 ммоль). Флакон укупоривали, продували азотом, и нагревали путем облучения микроволнами при 125 °С в течение 11 мин. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли  $EtOAc$ , промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , и концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл раствора бензолсульфоновой кислоты в

ацетонитриле (0,72 грамм в 20 мл АСН), и облучали микроволнами при 120 °С в течение 7 мин. Полученный остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 4,3 мг (21% выход) соединения согласно примеру 79. МС (ЭР):  $m/z = 382,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,78 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,43 (br s, 2H), 6,57 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,11 (dd,  $J=13,3, 5,0$  Гц, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,41 (td,  $J=13,1, 8,5$  Гц, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H).

#### ПРИМЕРЫ 80 И 81

4-Амино-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиримидин-5-карбонитрил (80) и 4-амино-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид (81)



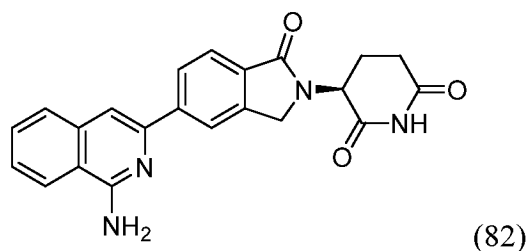
Указанные в заголовке соединения, полученные в соответствии с общей методикой, описанной для соединения согласно примеру 79, с использованием 4-амино-2-хлорпиримидин-5-карбонитрила. Оба продукта выделяли из реакционной смеси методом препаративной ВЭЖХ.

Соединение согласно примеру 80: МС (ЭР):  $m/z = 363,0 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,14-7,90 (m, 2H), 7,86 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,08 (br dd,  $J=13,1, 5,2$  Гц, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,63 (br dd,  $J=14,8, 2,3$  Гц, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,04 (br dd,  $J=12,1, 5,6$  Гц, 1H).

Соединение согласно примеру 81: МС (ЭР):  $m/z = 381,0 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,86 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,57 (br d,  $J=17,3$  Гц, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H).

#### Пример 82

(3S)-3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



Препарат 82А: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К суспензии *трет*-бутил-(S)-4,5-диамино-5-оксопентаноатгидрохлорида (4,16 г, 17,43 ммоль) в ацетонитриле (54,1 мл) добавляли DIEA (6,09 мл, 34,9 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин, реакционную смесь обрабатывали метил-4-бром-2-(бромметил)бензоатом (5,78 г, 15,16 ммоль) в виде твердого вещества малыми порциями. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали до 70 °С на масляной бане с обратным холодильником в течение ночи. ЖХМС свидетельствовала о чистой полной конверсии в продукт. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали 1 М HCl (2X), затем 1,5М K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2X), затем насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (50-100% EtOAc/Hex с получением препарата 82А (82 % выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,76-7,71 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 6,22 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,91 (dd, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 2,47-2,10 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Препарат 82В: *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат

В сухую круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (9,07 г, 22,83 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (6,96 г, 27,4 ммоль), и ацетат калия (6,72 г, 68,5 ммоль) и продували азотом. Твердые вещества суспендировали в диоксане (90 мл) и дегазировали потоком азота в течение 5 мин при перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,668 г, 0,913 ммоль), дегазировали в течение 5 мин, укупоривали, и нагревали до 60 °С в течение 18 часов в атмосфере азота. ЖХМС свидетельствовала о чистой полной конверсии (ЖХМС свидетельствовала о наличии как сложного эфира, так и кислоты). Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колонки с 220 граммами силикагеля системы ISCO (0-20% В/DCM, где В= 15% EtOH/EtOAc+0,1% ТЕА) с получением препарата 82В

(7,7 г, 17,33 ммоль, 76 % выход) в виде беловатого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР соответствует продукту.

Препарат 82С: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

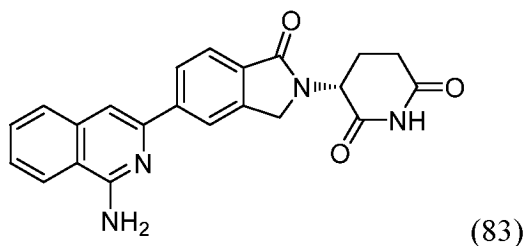
Препарат 82В (7,47 г, 16,81 ммоль), 3-бромизохинолин-1-амин (3 г, 13,45 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (0,263 г, 0,403 ммоль) и ТЕА (9,37 мл, 67,2 ммоль) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл, с последующим добавлением 2% TPGS в воде (40 мл). Колбу закупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение ночи. ЖХМС свидетельствовала о некристаллизованном продукте в качестве главного пика. Реакционную смесь разбавляли 5% EtOH/EtOAc, и фильтровали через слой целита. Липкий осадок промывали тщательно 5% EtOH/EtOAc, и затем органический слой разделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с использованием колонки с 220 граммами силикагеля (уравновешенного 10% DCM/гексаны), элюируя 0-80% В/DCM (В = 15% EtOH/EtOAc + 0,1% ТЕА) с получением препарата 82С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,14 (dd,  $J=13,4$ , 8,2 Гц, 2H), 7,86 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,81 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,67 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,75 (d,  $J=17,4$  Гц, 1H), 4,63 (d,  $J=17,5$  Гц, 1H), 4,12 (q,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,38-2,19 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 0,92 (d,  $J=6,7$  Гц, 1H).

Пример 82:

Препарат 82С (2,71 г, 5,88 ммоль) и бензолсульфоновую кислоту (1,862 г, 11,77 ммоль) и уксусную кислоту (75 мл) добавляли в круглодонную колбу. Колбу закупоривали и реакционную смесь нагревали при 100 °С. Через 6,5 часов, колбу помещали в воде при комнатной температуре. Через примерно 5 минут, осадок фильтровали, промывали 80 мл уксусной кислоты комнатной температуры, с последующим промыванием 40 мл MeCN комнатной температуры, и затем еще 40 мл MeCN. Твердые вещества сушили на воздухе с получением 1,9 грамм соединения согласно примеру 82 (79% выход). Исследование энантиомерной чистоты свидетельствовало о хиральной чистоте >99% э.и. MS (ЭР):  $m/z = 387,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,50 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,78-7,70 (m, 2H), 5,16 (br dd,  $J=13,0$ , 4,1 Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H).

## Пример 83

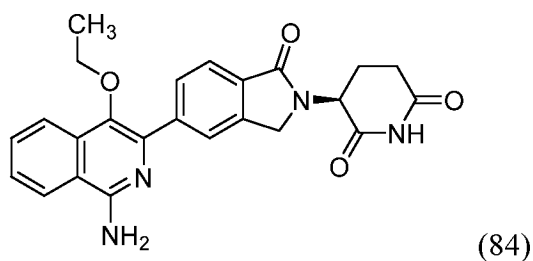
(3R)-3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



Соединение согласно примеру 83 получали в соответствии с общей методикой, изложенной для синтеза соединения согласно примеру 82, с использованием трет-бутил-(R)-4,5-диамино-5-оксопентаноата. МС (ЭР):  $m/z = 387,1 [M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,50 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 2H), 5,16 (br dd,  $J=13,0, 4,1$  Гц, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H).

## Пример 84

(3S)-3-[5-(1-амино-4-этоксиизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион



Препарат 84А: 4-этоксиизохинолин

К раствору 4-бромизохинолина (2,3 г, 11,05 ммоль) в DMPU (30 мл) добавляли этанолят калия (1,023 г, 12,16 ммоль). Реакционную колбу помещали на горячую плиту при 105 °С (предварительно нагретую) в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Продукт экстрагировали эфиром (многократные экстракции) и фильтровали через целит. Органический слой концентрировали, и очищали с помощью системы ISCO, с использованием колонки с 80 граммами силикагеля, и элюируя 0-100% эфир/гексаны с получением препарата 84А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,71 (ddd,  $J=8,3, 7,0, 1,3$  Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 4,32 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 1,59 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Препарат 84В: 3-бром-4-этоксиизохинолин

К смеси препарата 84А (385 мг, 2,223 ммоль) и 1-бромпирролидин-2,5-диона (475 мг, 2,67 ммоль) в круглодонную колбу добавляли DCE (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 60 °С. Через 16 ч оставался лишь след исходного вещества. Дополнительное количество 47,5 мг NBS добавляли, и реакции позволяли протекать в течение дополнительного часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, и очищали с помощью системы ISCO, с использованием колонки с 24 граммами силикагеля, и элюируя 0-100% эфир/гексаны с получением 560 мг (77%) препарата 84В. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,86 (s, 1H), 8,13 (dd, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,77 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,60 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Препарат 84С: 3-бром-4-этоксиизохинолин-2-оксид

К смеси препарата 84В (400 мг, 1,587 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (412 мг, 1,840 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали досуха с получением препарата 84С (437 мг). МС (ЭР): m/z = 268,1 [M+H]<sup>+</sup> and 270,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Препарат 84D: 3-бром-1-хлор-4-этоксиизохинолин

К препарату 84С (200 мг, 0,746 ммоль) добавляли фосфорилтрихлорид (3,49 мл, 37,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 суток ЖХМС свидетельствовала об образовании продукта в качестве главного пика. Реакционную смесь концентрировали, и очищали с использованием колонки с 24 граммами силикагеля системы ISCO, и элюируя 2-100% DCM/гексаны с получением препарата 84D. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,31 (dt, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,83 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,31-4,23 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 3H).

Препарат 84Е: 3-бром-4-этоксиизохинолин-1-амин

Препарат 84D (40 мг, 0,140 ммоль) и 28% водный раствор NH<sub>3</sub> (1,942 мл, 13,96 ммоль) добавляли в укупориваемую пробирку, с последующим добавлением MeOH (0,5 мл). Пробирку укупоривали и нагревали до 140 °С в течение 2 ч. ЖХМС свидетельствовала об образовании продукта, но реакция не была завершена. Реакционную смесь очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 1 с получением 13 мг



препарата 84E.

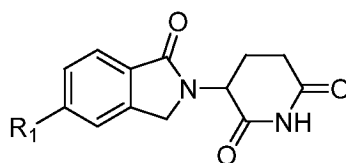
Пример 84:

Препарат 84E (23,95 мг, 0,054 ммоль), 3-бром-4-этоксиизохинолин-1-амин (12 мг, 0,045 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (1,464 мг, 2,246 мкмоль) и 1,4-диоксан (1 мл) добавляли во флакон, с последующим добавлением Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 М водный раствор) (0,135 мл, 0,135 ммоль). Реакционную смесь укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 16 ч. ЖХМС свидетельствовала о некристаллизованном продукте в качестве главного пика. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, и органический слой разделяли и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в 0,5 мл AcOH, и 2 эквивалента PhSO<sub>3</sub>H добавляли. Реакционную смесь облучали микроволнами в течение 10 минут при 120 °С. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в 1,8 мл DMSO, и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 1 с получением 1,9 мг соединения согласно примеру 84 (10 % выход). МС (ЭР): m/z = 431,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29-8,20 (m, 3H), 8,05-7,98 (m, J=8,2 Гц, 1H), 7,85-7,79 (m, J=8,1 Гц, 1H), 7,76 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (br s, 2H), 5,14 (br dd, J=13,5, 4,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,24 (t, J=6,9 Гц, 3H).

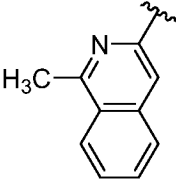
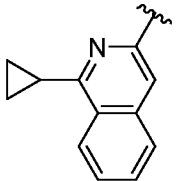
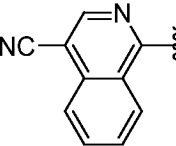
Соединения в таблице 5 получали в соответствии с общей методикой, описанной ниже. И использованные арилгалогениды получали из коммерческих источников, или в соответствии с ранее описанными в литературе методиками. Оптическое вращение не определяли.

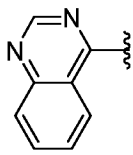
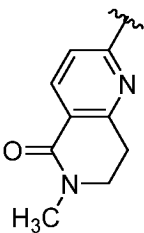
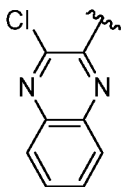
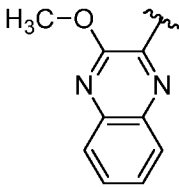
Общая методика 1: Во флакон для микроволновой обработки емкостью 2 мл добавляли 1,0 эквивалент арилгалогенида, 1,25 эквивалентов препарата 1B, 3 мол. % PdCl<sub>2</sub>(dtbpf), 1 мл диоксана, и 5 эквивалентов 3 М водного раствора K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами в течение 10 мин при 120 °С. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, и концентрировали. Неочищенное вещество переносили в еще один флакон для микроволновой обработки емкостью 2 мл, и 2 эквивалента PhSO<sub>3</sub>H и 1 мл MeCN добавляли и смесь облучали микроволнами при 120 °С в течение 10 мин. Смесь концентрировали и остаток растворяли в 1,8 мл DMSO и очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 1.

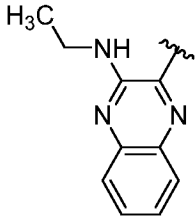
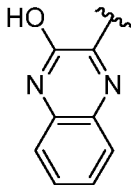
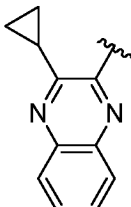
Таблица 5

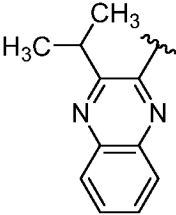
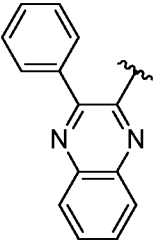
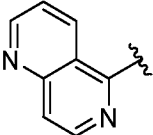
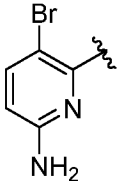


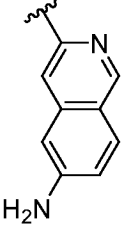
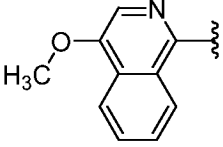
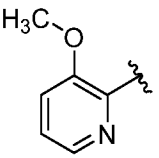
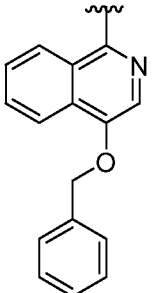
№ пр.	R <sub>1</sub>	ВЭЖХ <sup>а</sup> Т <sub>удерж.</sub> (мин)	ЖХ/МС (М+Н)	<sup>1</sup> Н ЯМР
85		1,35	416,1	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,27 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 3H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,78 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,17 (t, J=1,0 Гц, 1H), 4,60 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,83 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,65 (br dd, J=15,4, 2,3 Гц, 1H), 2,59-2,55 (m, 7H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,29 (t, J=7,0 Гц, 3H)
86		1,86	450,2	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,05 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,4 Гц, 1H), 5,19 (br dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,122,04 (m, 1H), 1,52 (t, J=7,0 Гц, 3H)
87		0,98	379,2	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (br s, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, J=1,0 Гц, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,72-3,29 (m,

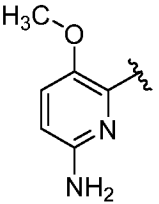
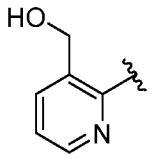
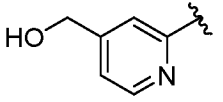
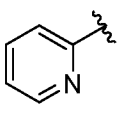
				2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,63 (br d, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H)
88		1,10	386,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43-8,37 (m, 2H), 8,26 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 5,15 (br dd, $J=13,3, 5,3$ Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
89		1,76	412,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,57 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,81 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,16 (br dd, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,17 (dd, $J=7,9, 3,3$ Гц, 2H)
90		1,29	397,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,13-10,97 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 8,12 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 2H), 5,18 (dd, $J=13,5, 5,1$ Гц, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H)

91		1,14	373,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,05 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17-8,07 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,83-7,74 (m, 1H), 5,19 (dd, $J=13,4, 5,1$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,04-2,89 (m, 1H), 2,64 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H)
92		0,88	405,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,29 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,87 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,14 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H)
93		1,51	407,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,24-8,19 (m, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,95-7,91 (m, 1H), 5,20 (dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H)
94		1,50	403,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,90 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,81 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,64 (br dd, $J=15,6, 2,1$ Гц, 1H), 2,56 (s, 7H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H)

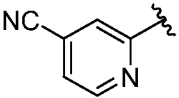
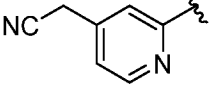
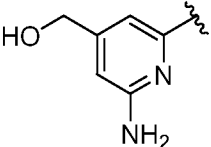
95		1,26	416,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=7,8, 4,4$ Гц, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,38 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,76 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,19 (dd, $J=13,6, 5,0$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,65 (br d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,19 (t, $J=7,0$ Гц, 3H)
96		1,19	389,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,77-12,58 (m, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,60 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 5,16 (br dd, $J=13,4, 4,6$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
97		1,75	413,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,86-7,75 (m, 2H), 5,17 (br dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,1$ Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,11 (br dd, $J=7,7, 3,2$ Гц, 2H)

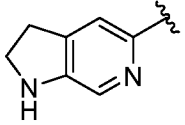
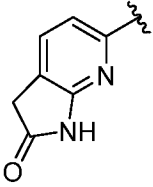
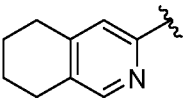
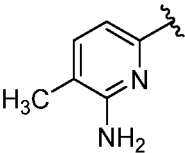
98		1,73	415,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,04 (s, 1H), 8,17-8,06 (m, 2H), 7,96-7,83 (m, 4H), 7,78 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,19 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=17,3$ Гц, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 6H)
99		1,68	449,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,20 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 3H), 5,12 (dd, $J=13,5, 5,0$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,62 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,41 (qd, $J=13,2, 3,9$ Гц, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H)
100		0,85	373,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,18 (dd, $J=4,3, 1,2$ Гц, 1H), 8,86 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,84 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,65 (br d, $J=17,7$ Гц, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H)
101		0,75	415,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 7,82-7,66 (m, 4H), 6,50 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,3, 5,3$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,63 (br d, $J=18,6$ Гц, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H)

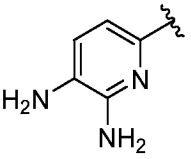
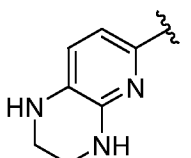
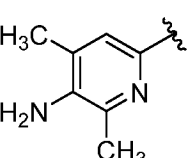
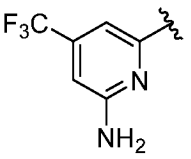
102		0,99	387,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,05 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,16 (dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,64 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H)
103		1,16	402,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,65 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H)
104		0,97	352,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 8,32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,5, 4,6$ Гц, 1H), 5,16 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,63 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H)
105		1,52	478,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,72 (br t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62 (br d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,47 (t,

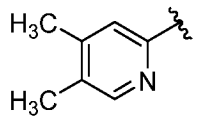
				$J=7,5$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,18 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,65 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)
106		0,94	367,3	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,79 (m, 3H), 6,86 (br d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,13 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,55 (s, 7H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H)
107		0,96	352,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,60 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,01 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,73 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=7,6, 4,9$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,59-4,49 (m, 3H), 4,43 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,64 (br dd, $J=15,0, 2,1$ Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H)
108		0,86	352,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 8,64 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,22 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,25-5,06 (m, 1H), 4,64 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,55 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,63 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H)
109		0,92	322,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,04 (s, 1H), 8,75 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,14-



				8,07 (m, 1H), 8,00 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=6,9, 5,0$ Гц, 1H), 5,16 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,58 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,65 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H)
110		1,19	347,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 8,94 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,12 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,63 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H)
111		1,04	361,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,03 (s, 1H), 8,75 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (br d, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,15 (br dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,64 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
112		1,03	367,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,15 (br dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,58-4,39 (m, 4H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H)

113		0,96	363,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,14 (br dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,18 (t, $J=1,0$ Гц, 2H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H)
114		1,06	377,1	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,14 (s, 1H), 11,02 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,83 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,70 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,15 (br dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,56 (br d, $J=16,8$ Гц, 1H), 4,43 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H)
115		1,03	376,0	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,40 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 8,22-8,14 (m, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,83 (br s, 2H), 2,77 (br s, 2H), 2,64 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,79 (br s, 4H)
116		0,91	351,2	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,14 (br dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,52 (br d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,39 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,64 (br d, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,15

				(s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H)
117		0,87	352,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (br d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,12 (br dd, <i>J</i> =13,3, 5,0 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,49 (br d, <i>J</i> =17,1 Гц, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H)
118		1,07	378,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,96 (br d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,76 (br d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,33-7,19 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83-6,75 (m, 1H), 5,14 (br dd, <i>J</i> =13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,50 (br d, <i>J</i> =17,1 Гц, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,63 (br d, <i>J</i> =16,5 Гц, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H)
119		0,66	365,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,11 (br dd, <i>J</i> =13,1, 4,7 Гц, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,63 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)
120		1,40	405,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,03 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (br d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5,15 (br dd, <i>J</i> =13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,56 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,64 (d, <i>J</i> =1,0

				Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H)
121		0,95	350,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,54 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,41 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,62 (d, J=1,0 Гц, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H)

<sup>a</sup>Время удерживания при ВЭЖХ в соответствии с методикой аналитической ВЭЖХ

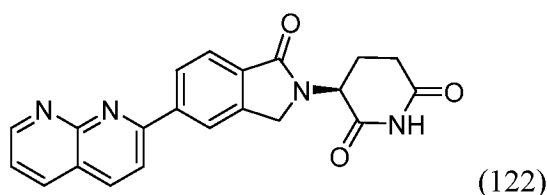
1.

Общая методика 2: Совпадает с общей методикой 1, за исключением использования уксусной кислоты вместо ацетонитрила в реакции циклизации.

Общая методика 3: Совпадает с общей методикой 1, за исключением использования PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> в качестве катализатора вместо PdCl<sub>2</sub>(dtbpf).

#### Пример 122

(3S)-3-[5-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион

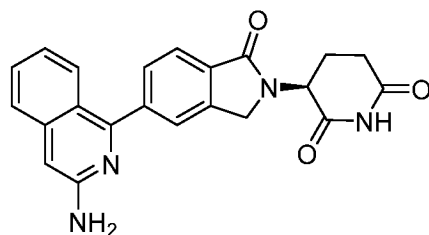


Соединение согласно примеру 122 получали в соответствии с общей методикой 2.

МС (ЭР): m/z = 373,3 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ<sup>a</sup> T<sub>удерж.</sub> = 0,99 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (br s, 1H), 9,15 (br d, J=2,3 Гц, 1H), 8,64 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,49 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,1, 4,2 Гц, 1H), 5,18 (br dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H).

#### Пример 123

(S)-3-(5-(3-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

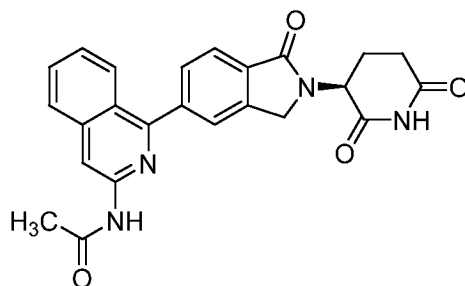


(123)

Пример 123 получали в соответствии с общей методикой 2. МС (ЭР):  $m/z = 387,2$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>a</sup>  $T_{удерж.} = 0,87$  мин.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,62 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,12 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,10-5,97 (m, 2H), 5,17 (br dd,  $J=13,3, 4,8$  Гц, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H).

## Пример 124

(S)-N-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изохинолин-3-ил)ацетамид

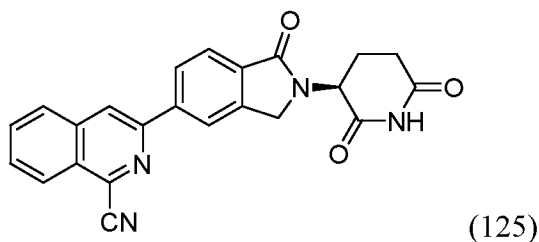


(124)

Побочный продукт соединения согласно примеру 124 получали в соответствии с последней стадией синтеза (циклизация с использованием AcOH в качестве растворителя) получения соединения согласно примеру 123. МС (ЭР):  $m/z = 429,2$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>a</sup>  $T_{удерж.} = 1,21$  мин.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 3H), 7,81 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,73 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,50 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (br dd,  $J=10,1, 5,5$  Гц, 1H).

## Пример 125

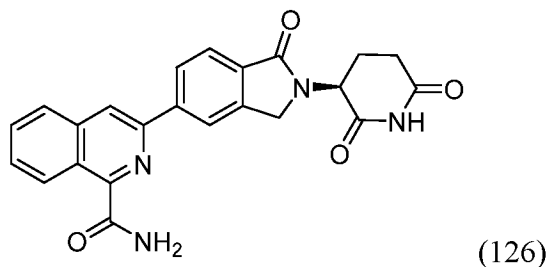
3-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}изохинолин-1-карбонитрил



Соединение согласно примеру 125 получали в соответствии с общей методикой 2.  
 МС (ЭР):  $m/z = 397,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>a</sup>  $T_{удерж.} = 1,40$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,06 (s, 1H), 8,82-8,74 (m, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 8,05 (br t,  $J=7,0$  Гц, 1H), 8,01-7,89 (m, 3H), 7,89-7,83 (m, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H).

### Пример 126

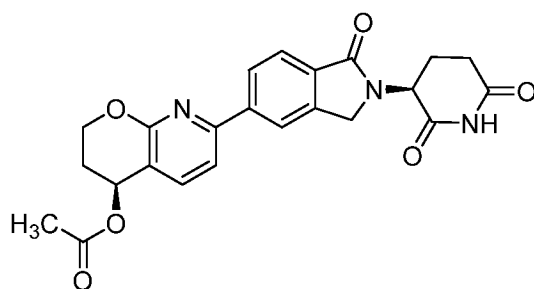
3-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}изохинолин-1-карбоксамид



Побочный продукт соединения согласно примеру 126 получали в соответствии с последней стадией синтеза (циклизация с использованием AcOH в качестве растворителя) получения соединения согласно примеру 125. МС (ЭР):  $m/z = 415,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>a</sup>  $T_{удерж.} = 1,29$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,26 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,14 (br d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,03 (br t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,97-7,88 (m, 3H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,24 (br s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H).

### Пример 127

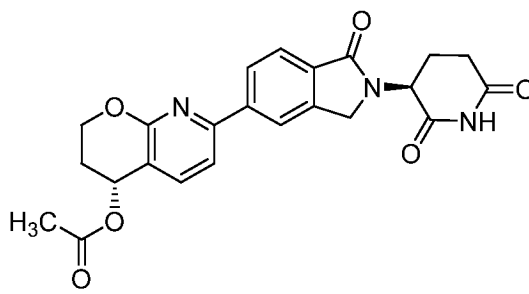
(4S)-7-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-4-илацетат



Соединение согласно примеру 127 получали в соответствии с общей методикой 2 с использованием (S)-7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-4-ола в качестве арилгалогенида. Спирт ацетиловали в ходе последней стадии синтеза (циклизация с использованием AcOH в качестве растворителя). МС (ЭР):  $m/z = 436,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>a</sup>  $T_{удерж} = 1,29$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,87 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,94 (t,  $J=4,0$  Гц, 1H), 5,13 (br dd,  $J=13,3, 5,0$  Гц, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,63 (br d,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).

#### Пример 128

(4R)-7-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-2H,3H,4H-пирано[2,3-b]пиридин-4-илацетат

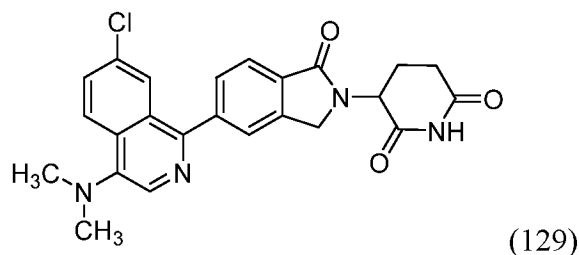


Соединение согласно примеру 128 получали в соответствии с общей методикой 2 с использованием (R)-7-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-4-ола в качестве арилгалогенида. Спирт ацетиловали в ходе последней стадии синтеза (циклизация с использованием AcOH в качестве растворителя). МС (ЭР):  $m/z = 436,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>a</sup>  $T_{удерж} = 1,30$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,17 (br d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,87 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,93 (br t,  $J=4,0$  Гц, 1H), 5,13 (br dd,  $J=13,1, 5,2$  Гц, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).

#### Пример 129

3-{5-[7-хлор-4-(диметиламино)изохинолин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-

2-ил} пиперидин-2,6-дион



Препарат 129А: 1,7-дихлоризохинолин-4-амин

К взвеси 4-бром-1,7-дихлоризохинолина (2,15 г, 7,76 ммоль) в THF (40 мл) при -78 °С добавляли BuLi (12,13 мл, 19,41 ммоль) капельно. Темно-коричневый раствор образовывался. Через 30 мин, дифенилфосфорилазид (1,678 мл, 7,76 ммоль) добавляли. Через 1 ч Vitride™ (9,47 мл, 31,1 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Затем реакционный флакон нагревали до 0 °С. Через 30 мин, реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и фильтровали. Осадок промывали водой и затем этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали водным насыщенным раствором NaCl, и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением препарата 129А в виде красного твердого вещества (210 мг).

Препарат 129В: 1,7-дихлор-N,N-диметилизохинолин-4-амин

Препарат 128А (450 мг, 2,1 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) при 0 °С. Гидрид натрия (152 мг, 6,34 ммоль) добавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем йодметан (0,224 мл, 3,59 ммоль) добавляли капельно. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водным насыщенным раствором NaCl, и сушили над сульфатом натрия. Продукт очищали с помощью системы ISCO с использованием колонки с силикагелем и элюируя 1-2% EtOAc/гексаны с получением препарата 129В в 79% выходе. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,20 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (dd, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 2,87 (s, 6H).

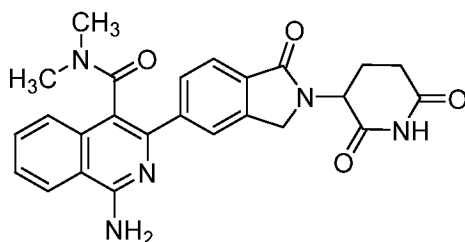
Пример 129:

Сочетание Судзуки и циклизацию осуществляли в соответствии со следующей общей методикой 1 с использованием препарата 129В и препарата 1В. МС (ЭР): m/z = 449,2 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ<sup>a</sup> T<sub>удерж.</sub> = 1,31 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (dd, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,19 (t, J=1,0 Гц, 1H), 4,60 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,02-2,91 (m, 7H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H).



## Пример 130

1-амино-3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-  
N,N-диметилизохинолин-4-карбоксамид



(130)

Препарат 130А: Метил-1,3-дихлоризохинолин-4-карбоксилат

К раствору 1,3-дихлоризохинолина (2 г, 10,10 ммоль) в THF (40 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли LDA (5,55 мл, 11,11 ммоль) капельно. После перемешивания в течение 30 минут при этой температуре, метилкарбонохлоридат (1,017 мл, 13,13 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали в течение дополнительного часа и затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили ледяной водой. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили сульфатом натрия. Растворители удаляли в условиях пониженного давления и остаток очищали с использованием колонки с 80 граммами силикагеля системы ISCO, элюируя 5-100% DCM/гексаны с получением препарата 130А (2,34 г, 9,14 ммоль, 90 % выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,41 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 4,11 (s, 3H).

Препарат 130В: 1-Амино-3-хлоризохинолин-4-карбоновая кислота

Препарат 130А (1,00 г, 3,90 ммоль) и 28% водный раствор  $\text{NH}_3$  (10,86 мл, 78 ммоль) добавляли в укупориваемую пробирку, с последующим добавлением MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов и охлаждали. Смесь подвергали роторной сушке с удалением большей части метанола, и разбавляли ледяной водой. Осадок (продукт) фильтровали и сушили на воздухе. Твердый остаток очищали в соответствии с препаративной ВЭЖХ методикой 2 с получением 50% выхода препарата 130В.

Препарат 130С: 1-амино-3-хлор-N,N-диметилизохинолин-4-карбоксамид

Препарат 130В (30 мг, 0,135 ммоль), NATU (64,0 мг, 0,168 ммоль) и DMF (1 мл) добавляли в укупориваемую пробирку, с последующим добавлением триэтиламина (0,038 мл, 0,270 ммоль). Через 10 минут, диметиламин (6,68 мг, 0,148 ммоль) добавляли.

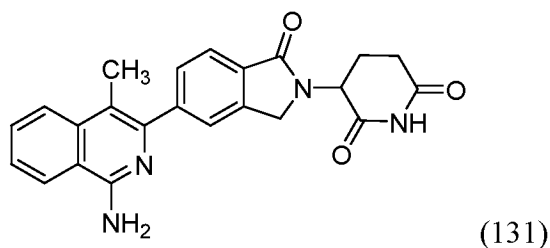
Пробирку укупоривали и нагревали до 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 15% EtOH/EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl. Органический слой концентрировали и очищали в соответствии с препаративной ВЭЖХ методикой 2 с получением 14 мг (42% выход) препарата 130С.

#### Пример 130:

Сочетание Судзуки и циклизацию осуществляли в соответствии со следующей общей методикой 1 с использованием препарата 130С и препарата 1В. МС (ЭР):  $m/z = 458,1 [M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>а</sup>  $T_{удерж.} = 0,92$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,58 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,90 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,66 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,92 (d,  $J=5,5$  Гц, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,59 (d,  $J=1,8$  Гц, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H).

#### Пример 131

3-[5-(1-амино-4-метилизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



Препарат 131А: 3-хлор-4-метилизохинолин-1-амин

Раствор 1-амино-3-хлоризохинолин-4-карбоновой кислоты (40 мг, 0,180 ммоль) в THF (10 мл) помещали на баню с ледяной водой и боран-THF (0,359 мл, 0,359 ммоль) добавляли капельно. Через 90 мин, наблюдалось образование значительного количества побочного продукта (с потерей гидроксигруппы). Реакцию гасили добавлением нескольких капель формальдегида. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали в соответствии с препаративной ВЭЖХ методикой 2 с получением препарата 131А в виде смеси 1-амино-3-хлоризохинолин-4-ил)метанола и 3-хлор-4-метилизохинолин-1-амина в отношении 2:1.

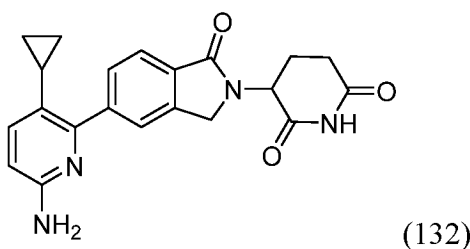
#### Пример 131:

Сочетание Судзуки и циклизацию осуществляли в соответствии со следующей общей методикой 1 с использованием препарата 131А и препарата 1В с получением

соединения согласно примеру 131. МС (ЭР):  $m/z = 401,3 [M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>а</sup>  $T_{удерж.} = 1,24$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,27 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,94 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,55 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,17 (dd,  $J=13,5, 5,2$  Гц, 1H), 4,54 (d,  $J=17,5$  Гц, 1H), 4,41 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H).

### Пример 132

3-[5-(6-амино-3-циклопропилпиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион



Препарат 132А: трет-бутил 5-амино-4-(5-(6-амино-3-бромпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К перемешиваемому раствору 5,6-дибромпиридин-2-амина (135 мг, 0,536 ммоль) в смеси метанола (1 мл) и толуола (10 мл) добавляли препарат 1В (250 мг, 0,563 ммоль) с последующим добавлением водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,143 мл, 1,072 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин и затем Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18,58 мг, 0,016 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 110 °С в течение двух суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 X 10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 2-80% В/ДСМ [где В = 15% EtOH/EtOAc с 0,1% ТЕА] с получением 69 мг препарата 132А. МС (ЭР):  $m/z = 489,1 [M+H]^+$ .

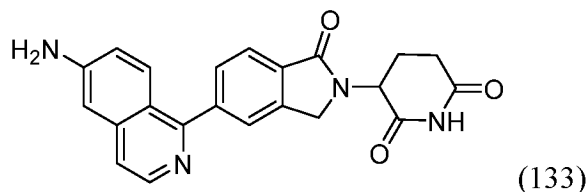
### Пример 132:

Во флакон для микроволновой обработки емкостью 2 мл загружали циклопропилбороновую кислоту (3,95 мг, 0,046 ммоль), препарат 132А (15 мг, 0,031 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (0,599 мг, 0,920 мкмоль), 1,4-диоксан (1 мл) и водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,092 мл, 0,092 ммоль). Флакон укупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами в течение 10 мин при 130 °С. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, и органический слой

разделяли и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в 0,5 мл PhSO<sub>3</sub>H раствор в MeCN (0,228 M), добавляли и облучали микроволнами в течение 10 минут при 120 °C. Смесь концентрировали досуха, и очищали в соответствии с препаративной ВЭЖХ методикой 1 с получением соединения согласно примеру 132. МС (ЭР): m/z = 377,0 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ<sup>a</sup> T<sub>удерж.</sub> = 1,05 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,89-5,78 (m, 2H), 5,16 (br dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,53 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J=1,0 Гц, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 2H), 0,56-0,47 (m, 2H).

### Пример 133

3-[5-(6-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



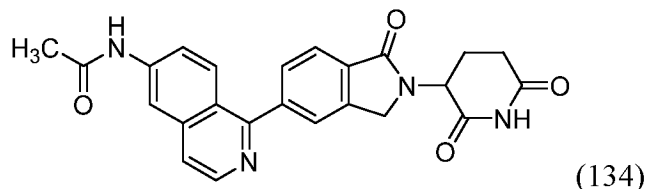
Препарат 1В (44,4 мг, 0,100 ммоль), 1-хлоризохинолин-6-амин (17 мг, 0,095 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (6,96 мг, 9,52 мкмоль) и диоксан (1 мл) добавляли во флакон, с последующим добавлением водного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,190 мл, 0,190 ммоль). Флакон закупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 125 °C в течение 11 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, и органический слой разделяли и концентрировали. Неочищенное вещество делили на два равных образца. Один образец неочищенного промежуточного соединения суспендировали в 1 мл раствора PhSO<sub>3</sub>H в MeCN (0,228 M), облучали микроволнами в течение 10 мин при 130 °C, и концентрировали досуха, и остаток растворяли в 1,8 мл DMSO, и очищали в соответствии с препаративной ВЭЖХ методикой 1 с получением соединения согласно примеру 133. МС (ЭР): m/z = 387,1 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ<sup>a</sup> T<sub>удерж.</sub> = 0,62 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 8,23 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,86 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,21 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,62 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,51 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,65 (d, J=1,0 Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H).

Второй образец неочищенного промежуточного соединения суспендировали в 1 мл раствора PhSO<sub>3</sub>H в AcOH (0,228 M) и облучали микроволнами в течение 10 мин при 120 °C. Образец концентрировали досуха, и остаток растворяли в 1,8 мл DMSO, и очищали в

соответствии с препаративной ВЭЖХ методикой 1 с получением соединения согласно примеру 134.

### Пример 134

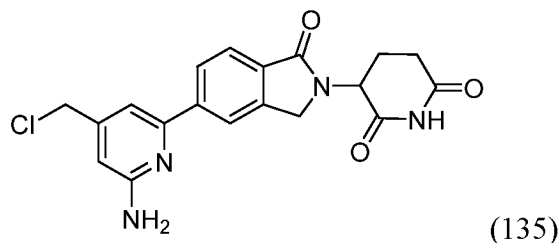
N-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]изохинолин-6-ил} ацетамид



Это получали, как описано в примере 133, см. методику получения выше. МС (ЭР):  $m/z = 429,2$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>a</sup>  $T_{удерж.} = 0,98$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,44 (s, 1H), 8,52 (d,  $J=5,8$  Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,92 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J=9,3, 1,7$  Гц, 1H), 5,18 (dd,  $J=13,1, 5,2$  Гц, 1H), 4,60 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 4,48 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,65 (br d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H).

### Пример 135

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



Препарат 135А: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон для микроволновой обработки емкостью 20 мл загружали (2-амино-6-хлорпиридин-4-ил) метанол (211 мг, 1,331 ммоль), препарат 1В (739 мг, 1,663 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (43,4 мг, 0,067 ммоль), диоксан (10 мл) и водный раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,218 мл, 6,65 ммоль). Флакон закупоривали и воздух заменяли азотом. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 30 мин при микроволновой обработке. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, и органический слой разделяли и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с использованием колонки с 40 граммами системы ISCO, элюируя 0-100% В/DCM; [где В = 15%

EtOH/EtOAc с 0,1% TEA] с получением 267 мг препарата 135А.

Препарат 135В: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

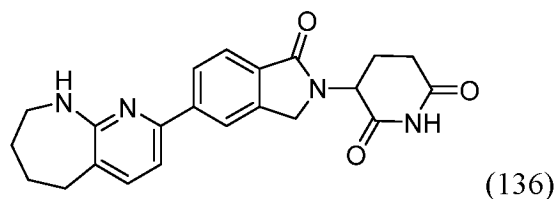
Препарат 135А (140 мг, 0,318 ммоль) растворяли в DCM (15 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой с последующим капельным добавлением тионилхлорида (0,461 мл, 6,36 ммоль). Через 5 минут, ледяную баню удаляли, и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. Через 1 час, реакционную смесь концентрировали досуха с получением препарата 135В (100% выход).

#### Пример 135:

Во флакон для микроволновой обработки емкостью 2 мл загружали 30 мг препарата 136В и 1 мл раствора PhSO<sub>3</sub>H в ацетонитриле (0,228 М). Реакционную смесь нагревали при микроволновой обработке в течение 30 мин при 120 °С. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали в соответствии с препаративной ВЭЖХ методикой 1 с получением соединения согласно примеру 135. МС (ЭР): m/z = 385,0 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ<sup>а</sup> T<sub>удерж.</sub> = 1,02 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 8,09 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,85 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H).

#### Пример 136

3-(1-оксо-5-{5H,6H,7H,8H,9H-пиридо[2,3-b]азепин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил) пиперидин-2,6-дион

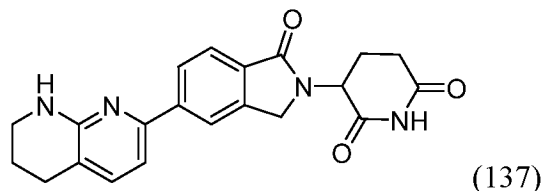


Соединение согласно примеру 136 получали в соответствии с общей методикой 1 с использованием коммерчески доступного *трет*-бутил 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиридо[2,3-b]азепин-9-карбоксилата в качестве арилгалогенида и препарата 1В. Вос- защитную группу удаляли на стадии циклизации. МС (ЭР): m/z = 391,0 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ<sup>а</sup> T<sub>удерж.</sub> = 1,10 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,02 (br s, 1H), 5,15 (br dd, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,53 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,20-

3,08 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,64 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 4H).

### Пример 137

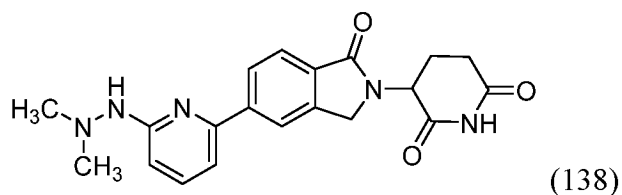
3-[1-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион



Соединение согласно примеру 137 получали в соответствии с общей методикой 1 с использованием коммерчески доступного *трет*-бутил 7-хлор-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата в качестве арилгалогенида и препарата 1В. Вос-защитную группу удаляли на стадии циклизации. МС (ЭР):  $m/z = 377,2$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ<sup>а</sup>  $T_{удерж} = 0,97$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,12 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,55 (d,  $J=17,6$  Гц, 1H), 4,43 (d,  $J=17,6$  Гц, 1H), 3,43 (br t,  $J=5,3$  Гц, 2H), 2,95-2,85 (m,  $J=5007,1$  Гц, 1H), 2,79 (br t,  $J=6,1$  Гц, 2H), 2,64 (br dd,  $J=15,7, 1,7$  Гц, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H).

### Пример 138

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



Препарат 138А: 2-хлор-6-(2,2-диметилгидразинил)пиридин

К перемешиваемому раствору пара-формальдегида (50,0 мг, 1,666 ммоль) и 2-хлор-6-гидразинилпиридингидрохлорида (50 мг, 0,278 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли 0,3 мл АсОН. Реакционную смесь нагревали при перемешивании до 60 °С в течение 10 минут. Затем NaBH(OAc)<sub>3</sub> (177 мг, 0,833 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 1н водным раствором КОН, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 2 с

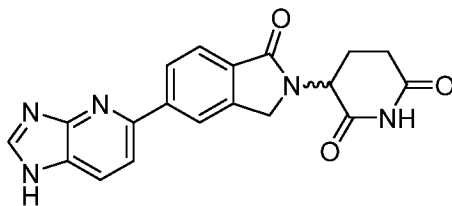
получением 16 мг (34% выход) препарата 138А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  7,61 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,84 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,12-3,07 (m, 6H)

#### Пример 138:

Соединение согласно примеру 138 получали в соответствии с общей методикой 1 с использованием 2-хлор-6-(2,2-диметилгидразинил)пиридина в качестве арилгалогенида. МС (ЭР):  $m/z = 380,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . ВЭЖХ<sup>а</sup>  $T_{\text{удерж.}} = 1,05$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (br d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,49 (br d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,87 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,15 (br dd,  $J=13,4, 5,1$  Гц, 1H), 4,54 (d,  $J=17,2$  Гц, 1H), 4,42 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 6H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,09-2,01 (m,  $J=10,9, 5,2$  Гц, 1H).

#### Пример 139

3-(5-(1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



(139)

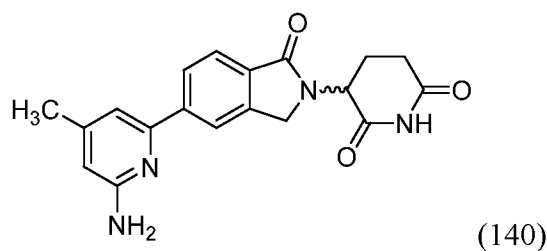
Во флакон загружали препарат 1В (53,9 мг, 0,121 ммоль), 5-бром-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (16 мг, 0,081 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9,34 мг, 8,08 мкмоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,485 мл, 0,242 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали, затем 1 мл раствора бензолсульфоновой кислоты в ацетонитриле (1,44 грамм в 40 мл ACN) добавляли и реакционную смесь нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 5-минутное выдерживание при 0% В, 0-22% В в течение 28 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95



ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-20% В в течение 28 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 139 (0,6 мг, 2%). ИЭР-МС (М+Н)<sup>+</sup> = 362,2. ВЭЖХ Пик  $t_r$  = 0,68 мин (Аналитическая ВЭЖХ методика 2). Чистота = 100%.

#### Пример 140

3-(5-(6-амино-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

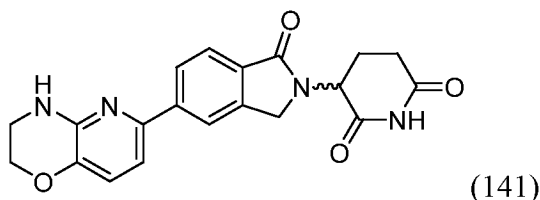


Во флакон загружали препарат 1В (74,8 мг, 0,168 ммоль), 6-хлор-4-метилпиридин-2-амин (16 мг, 0,112 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,97 мг, 0,011 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,673 мл, 0,337 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали, затем 1 мл раствора бензолсульфоновой кислоты в ацетонитриле (1,44 грамм в 40 мл ACN) добавляли и реакционную смесь нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 5-минутное выдерживание при 0% В, 0-18% В в течение 28 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-30% В в течение 25 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного

выпаривания с получением соединения согласно примеру 140 (0,9 мг, 2%). ИЭР-МС  $(M+H)^+ = 351,3$ . ВЭЖХ Пик  $t_r = 1,04$  мин (Аналитическая ВЭЖХ методика 2). Чистота = 100%.

#### Пример 141

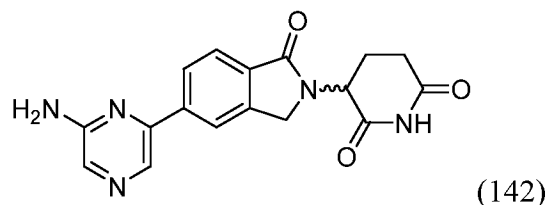
3-(5-(3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Во флакон загружали препарат 1В (62,5 мг, 0,141 ммоль), 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин (16 мг, 0,094 ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (10,84 мг, 9,38 мкмоль) и  $NaHCO_3$  (0,5 М водный раствор) (0,563 мл, 0,281 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли  $N_2$ . Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением  $EtOAc$  (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали, затем растворяли в  $AcOH$  (0,5 мл) и бензолсульфовую кислоту (14,83 мг, 0,094 ммоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 6% В, 6-46% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 141 (2,1 мг, 6%). ИЭР-МС  $(M+H)^+ = 379,3$ . ВЭЖХ Пик  $t_r = 1,28$  мин (Аналитическая ВЭЖХ методика 2). Чистота = 99%.

#### Пример 142

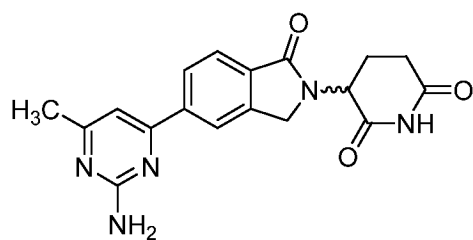
3-(5-(6-аминопиразин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Во флакон загружали препарат 1В (53,1 мг, 0,120 ммоль), 6-бромпиразин-2-амин (16 мг, 0,092 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,63 мг, 9,20 мкмоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,552 мл, 0,276 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (14,54 мг, 0,092 ммоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-55% В в течение 23 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Отбор фракций запускался по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-30% В в течение 25 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 142 (1,7 мг, 5%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 338,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 0,98 мин (Аналитическая ВЭЖХ методика 2). Чистота = 97%.

#### Пример 143

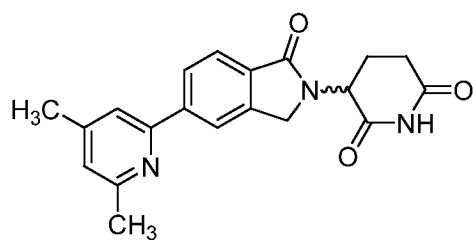
3-(5-(2-амино-6-метилпиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Во флакон загружали препарат 1В (61,4 мг, 0,138 ммоль), 4-бром-6-метилпиримидин-2-амин (20 мг, 0,106 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,29 мг, 10,64 мкмоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,638 мл, 0,319 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон закупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (16,82 мг, 0,106 ммоль) добавляли. Реакционную смесь закупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Отбор фракций запускался по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 5-минутное выдерживание при 0% В, 0-28% В в течение 28 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 143 (4,5 мг, 12%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 352,1. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,06 мин (Аналитическая ВЭЖХ методика 2). Чистота = 100%.

#### Пример 144

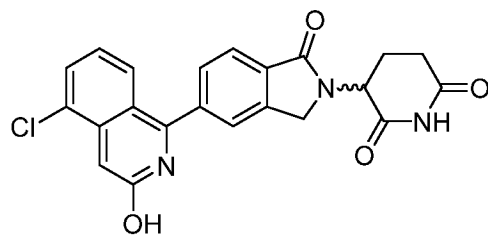
3-(5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Во флакон загружали препарат 1В (75 мг, 0,169 ммоль), 2-бром-4,6-диметилпиридин (0,021 мл, 0,161 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18,63 мг, 0,016 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,967 мл, 0,484 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон закупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (25,5 мг, 0,161 ммоль) добавляли. Реакционную смесь закупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 11% В, 11-51% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 144 (4,8 мг, 9%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 350,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,43 мин (Аналитическая ВЭЖХ методика 2). Чистота = 100%.

#### Пример 145

3-(5-(5-хлор-3-гидроксиизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

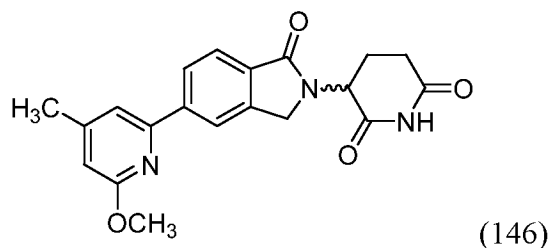


Во флакон загружали препарат 1В (45,7 мг, 0,103 ммоль), 1,5-дихлоризохинолин-3-ол (20 мг, 0,093 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,80 мг, 9,34 мкмоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,561 мл, 0,280 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон

укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (16,26 мг, 0,103 ммоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 10% В, 10-55% В в течение 27 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Отбор фракций запускался по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 145 (5,6 мг, 14%). ИЭР-МС (M+N)<sup>+</sup> = 422,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,43 мин. Чистота = 98%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2)

#### Пример 146

3-(5-(6-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

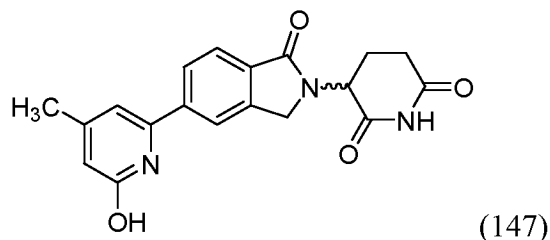


Во флакон загружали препарат 1В (62,0 мг, 0,140 ммоль), 2-хлор-6-метокси-4-метилпиридин (0,017 мл, 0,127 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14,67 мг, 0,013 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,761 мл, 0,381 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (22,08 мг, 0,140 ммоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм,

5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 18% В, 18-58% В в течение 25 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Отбор фракций запускался по сигналам МС и УФ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания. Вещество далее очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 16% В, 16-56% В в течение 25 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 146 (4,9 мг, 10%). ИЭР-МС (М+Н)<sup>+</sup> = 366,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,61 мин. Чистота = 99%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2).

#### Пример 147

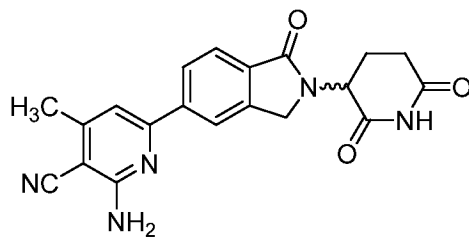
3-(5-(6-гидрокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К суспензии соединения согласно примеру 145 и йодида натрия (37,2 мг, 0,248 ммоль) в MeCN (827 мкл) добавляли триметилхлорсилан (31,7 мкл, 0,248 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. Растворитель выпаривали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Отбор фракций запускался по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 147 (3,6 мг, 24%). ИЭР-МС (М+Н)<sup>+</sup> = 352,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,05 мин. Чистота = 95%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2)

## Пример 148

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилникотинонитрил



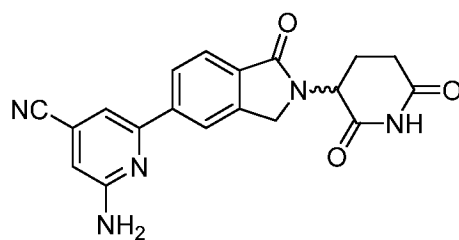
(148)

Во флакон загружали препарат 1В (58,3 мг, 0,131 ммоль), 2-амино-6-хлор-4-метилникотинонитрил (20 мг, 0,119 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13,79 мг, 0,012 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,716 мл, 0,358 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл), и бензолсульфовую кислоту (20,76 мг, 0,131 ммоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 5% В, 5-45% В в течение 25 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Отбор фракций запускался по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 148 (3,7 мг, 8%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 376,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,25 мин. Чистота = 97%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2).

## Пример 149

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изоникотинонитрил

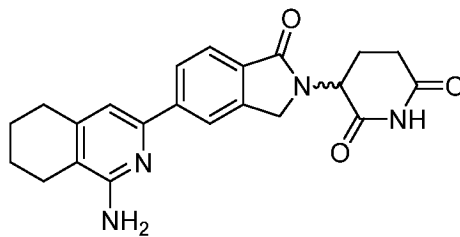




Во флакон загружали препарат 1В (37,0 мг, 0,083 ммоль), 2-амино-6-бромизоникотинонитрил (15 мг, 0,076 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (8,75 мг, 7,57 мкмоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (0,5 М водный раствор) (0,454 мл, 0,227 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением  $\text{EtOAc}$  (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в  $\text{AcOH}$  (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (13,18 мг, 0,083 ммоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 3-минутное выдерживание при 0% В, 0-37% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Отбор фракций запускался по сигналам МС. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 149 (0,3 мг, 1%). ИЭР-МС  $(\text{M}+\text{H})^+ = 362,3$ . ВЭЖХ Пик  $t_r = 1,20$  мин. Чистота = 98%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2).

### Пример 150

3-(5-(1-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Препарат 150А. 2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион  
 Раствор 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-амина (150 мг, 1,012 ммоль) и

изобензофуран-1,3-диона (150 мг, 1,012 ммоль) в AcOH (5060 мкл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением желтого остатка. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (40 г колонка, 40 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 14 мин, t<sub>r</sub> = 11 мин) позволяла получить препарат 150A (23,4 мг, 0,084 ммоль, 8,31 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 279,3.

Препарат 150B. 1-(1,3-диоксиизоиндолин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-2-оксид

К раствору препарата 150A (23,4 мг, 0,084 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (420 мкл) добавляли m-CPBA (29,0 мг, 0,168 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительное количество m-CPBA (29,0 мг, 0,168 ммоль) и DCM (1 мл) добавляли. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением препарата 150B (25 мг, 100%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 295,1.

Препарат 150C. 2-(3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору препарата 150B (37,3 мг, 0,134 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (1722 мкл, 18,47 ммоль) добавляли Et<sub>3</sub>N (18,66 мкл, 0,134 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 2 ч, затем позволяли охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь осторожно выливали в ледяной раствор насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (12 г колонка, 30 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 14 мин, t<sub>r</sub> = 9 мин) позволяла получить препарат 150C (3,8 мг, 10,94 мкмоль, 8,17 % выход) в виде белой пленки. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 313,2.

Препарат 150D. 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-амин

К раствору препарата 150C (33,5 мг, 0,107 ммоль) в EtOH (536 мкл) добавляли триэтиламин (16,42 мкл, 0,118 ммоль) с последующим добавлением гидразина (3,70 мкл, 0,118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре.

Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали добавлением EtOAc (3X).

Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии.

Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (12 г колонка, 30 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 15 мин, t<sub>r</sub> = 9 мин) позволяла получить препарат 150D (9,7 мг, 0,050 ммоль, 47,1 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 183,1.

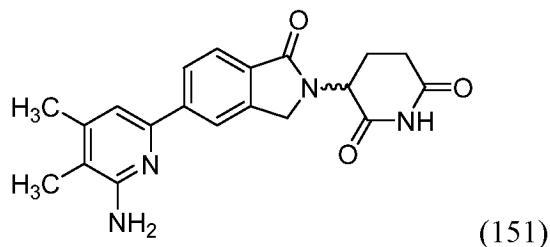
Пример 152:

Во флакон загружали препарат 150D (26,0 мг, 0,058 ммоль), 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-амин (9,7 мг, 0,053 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,14 мг, 5,31 мкмоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,319 мл, 0,159 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (9,24 мг, 0,058 ммоль) добавляли. Реакционный флакон укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 0% В, 0-50% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 150 (1,3 мг, 6%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 391,3. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,50 мин. Чистота = 100%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2).

Пример 151

3-(5-(6-амино-4,5-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

дион



Препарат 151А. 2-(3,4-диметилпиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион

Раствор 3,4-диметилпиридин-2-амина (150 мг, 1,228 ммоль) и изобензофуран-1,3-диона (182 мг, 1,228 ммоль) в AcOH (6139 мкл) нагревали при 90 °С в течение ночи.

Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (3X).

Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением желтого остатка. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (40 г колонка, 40 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 21 мин, t<sub>r</sub> = 11 мин) позволяла получить препарат 153А (63,8 мг, 0,253 ммоль, 20,60 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 253,2.

Препарат 151В. 2-(1,3-диоксиизоиндолин-2-ил)-3,4-диметилпиридин 1-оксид

К раствору препарата 151А (63,8 мг, 0,253 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1265 мкл) добавляли m-CPBA (87 мг, 0,506 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением препарата 151В (68 мг, 100%) беловатого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 269,3.

Препарат 151С. 2-(6-хлор-3,4-диметилпиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору препарата 151В (67,8 мг, 0,253 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (3251 мкл, 34,9 ммоль) добавляли TEA (35,2 мкл, 0,253 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч, затем позволяли охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь осторожно выливали в ледяной раствор насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с

использованием системы ISCO (24 г колонка, 35 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 15 мин,  $t_r = 9$  мин) позволяла получить препарат 151C (31 мг, 0,108 ммоль, 42,8 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 287,1.

Препарат 151D. 6-хлор-3,4-диметилпиридин-2-амин

К раствору препарата 151C (31 мг, 0,108 ммоль) в EtOH (541 мкл) добавляли триэтиламин (16,58 мкл, 0,119 ммоль) с последующим добавлением гидразина (3,73 мкл, 0,119 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (12 г колонка, 30 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 14 мин,  $t_r = 9,5$  мин) позволяла получить препарат 151D (5,8 мг, 0,035 ммоль, 32,5 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 156,9.

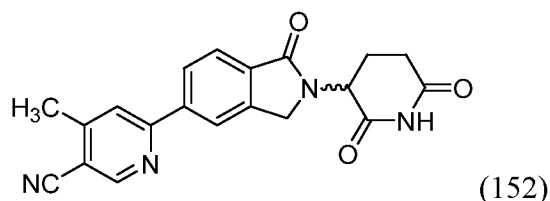
Пример 151:

Во флакон загружали трет-бутил 5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (61,8 мг, 0,139 ммоль), препарат 151D (21,8 мг, 0,139 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (161 мг, 0,139 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (0,835 мл, 0,418 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °C в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (22,02 мг, 0,139 ммоль) добавляли. Реакционный флакон укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °C. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 2-минутное выдерживание при 8% В, 8-48% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °C. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 151 (2,2 мг, 4%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 365,2. ВЭЖХ Пик  $t_r = 1,35$  мин. Чистота = 100%.

(Аналитическая ВЭЖХ методика 2)

Пример 152

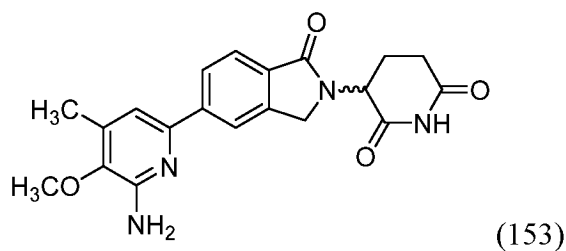
6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилникотинитрил



Во флакон загружали препарат 1В (96 мг, 0,216 ммоль), 6-хлор-4-метилникотинитрил (30 мг, 0,197 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22,72 мг, 0,020 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (1,180 мл, 0,590 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,5 мл). Флакон укупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, концентрировали и сушили в высоком вакууме, затем растворяли в AcOH (0,5 мл) и бензолсульфоновую кислоту (34,2 мг, 0,216 ммоль) добавляли. Реакционный флакон укупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 8% В, 8-48% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 154 (7,3 мг, 10%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 361,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,28 мин. Чистота = 96%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2)

Пример 153

3-(5-(6-амино-5-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Препарат 153А. 2-(3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион

Раствор 3-метокси-4-метилпиридин-2-амина (350 мг, 2,53 ммоль) и изобензофуран-1,3-диона (375 мг, 2,53 ммоль) в AcOH (5,730 мл) нагревали при 90 °С в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением желтого остатка. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (40 г колонка, 40 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 22 мин, t<sub>r</sub> = 12 мин) позволяла получить препарат 153А (243 мг, 0,861 ммоль, 34,0 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 269,4.

Препарат 153В. 2-(1,3-диоксиизоиндолин-2-ил)-3-метокси-4-метилпиридин 1-оксид

К раствору препарата 153А (243 мг, 0,906 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4529 мкл) добавляли m-CPBA (313 мг, 1,812 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением препарата 153В (257 мг, 100%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 285,3.

Препарат 153С. 2-(6-хлор-3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору препарата 153В (243 мг, 0,904 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (11,628 мл, 125 ммоль) добавляли TEA (0,126 мл, 0,904 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч, затем позволяли охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь осторожно выливали в ледяной раствор насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (40 г колонка, 40 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 15 мин, t<sub>r</sub> = 9 мин) позволяла получить препарат 153С (217 мг, 0,717 ммоль, 79 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 303,1.

Препарат 153D. 6-хлор-3-метокси-4-метилпиридин-2-амин

К раствору препарата 153С (217 мг, 0,717 ммоль) в EtOH (3584 мкл) добавляли

триэтиламин (110 мкл, 0,789 ммоль) с последующим добавлением гидразина (24,75 мкл, 0,789 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (40 г колонка, 40 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 15 мин, t<sub>r</sub> = 9,5 мин) позволяла получить препарат 153D (85,1 мг, 0,493 ммоль, 68,8 % выход) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 173,0.

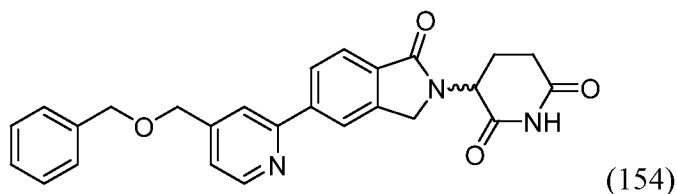
#### Пример 153:

Во флакон загружали препарат 1B (122 мг, 0,274 ммоль), препарат 153D (43 мг, 0,249 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28,8 мг, 0,025 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный раствор) (1495 мкл, 0,747 ммоль) с последующим добавлением диоксана (1246 мкл). Флакон закупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением оранжевого остатка, который далее сушили в высоком вакууме. Неочищенное вещество растворяли в 1,6 мл AcOH и бензолсульфоновую кислоту (43,3 мг, 0,274 ммоль) добавляли. Реакционный флакон закупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Растворитель выпаривали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 7% В, 7-43% В в течение 30 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 153 (4,9 мг, 5%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 381,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,22 мин. Чистота = 100%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2).

#### Пример 154

3-(5-(6-амино-5-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион





Препарат 154А. 2-хлор-4-(хлорметил)пиридин

Раствор (2-хлорпиридин-4-ил)метанола (0,100 г, 0,697 ммоль), метансульфонилхлорида (0,109 мл, 1,393 ммоль), и триэтиламина (0,204 мл, 1,463 ммоль) в DMF (1,393 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор становился мутным и твердое вещество выпадало в осадок. Реакцию гасили водой. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением остатка. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (24 г колонка, 35 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 15 мин, t<sub>r</sub> = 8 мин) позволяла получить препарат 154А (65,6 мг, 0,405 ммоль, 58,1 % выход) в виде бесцветной жидкости. ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 161,9.

Препарат 154В. 4-((бензилокси)метил)-2-хлорпиридин

К раствору фенилметанола (100 мкл, 0,966 ммоль) в DMF (966 мкл) добавляли NaN (39,4 мг, 0,985 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 мин, затем препарат 156А (31,3 мг, 0,193 ммоль) добавляли. Через 2 ч, реакцию гасили водой. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (2X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением остатка. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергали хроматографии. Очистка методом хроматографии на силикагеле с использованием системы ISCO (12 г колонка, 30 мл/мин, 0-100% EtOAc в гексанах в течение 19 мин, t<sub>r</sub> = 8,5 мин) позволяла получить препарат 154В (26,3 мг, 0,113 ммоль, 58,3 % выход). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 234,4.

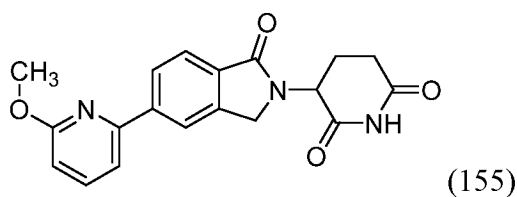
Пример 154:

Во флакон загружали трет-бутил 5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (54,4 мг, 0,122 ммоль), препарат 154В (26 мг, 0,111 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,86 мг, 0,011 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,5 М водный

раствор) (668 мкл, 0,334 ммоль) с последующим добавлением диоксана (556 мкл). Флакон закупоривали, вакуумировали, и обратно заполняли N<sub>2</sub>. Реакционную смесь облучали микроволнами при 130 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3X). Органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали с получением оранжевого остатка, который далее сушили в высоком вакууме. Неочищенное вещество растворяли в 1,6 мл AcOH и бензолсульфоновую кислоту (19,36 мг, 0,122 ммоль) добавляли. Реакционную смесь закупоривали и нагревали при микроволновой обработке в течение 10 минут при 155 °С. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 8% В, 8-48% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания с получением соединения согласно примеру 154 (1,2 мг, 2%). ИЭР-МС (M+H)<sup>+</sup> = 442,2. ВЭЖХ Пик t<sub>r</sub> = 1,76 мин. Чистота = 99%. (Аналитическая ВЭЖХ методика 2).

### Пример 155

3-[5-(6-Метоксипиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



Препарат 155А: Метил-4-йод-2-метилбензоат

К раствору метил-4-амино-2-метилбензоата (4,5 г, 27,2 ммоль) в DMSO (75 мл) при комнатной температуре добавляли твердый нитрит натрия (3,76 г, 54,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40 °С на масляной бане. К ней добавляли раствор йодоводорода (55% в воде, 25,3 г, 109 ммоль) в DMSO (38 мл) капельно. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40 °С в течение 15 мин после завершения добавления. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду/эфир (300 мл/300 мл). К ней медленно добавляли тиосульфат натрия при перемешивании до обесцвечивания смеси и слои разделяли. Водный слой вновь

экстрагировали добавлением эфира. Объединенные органические фракции промывали вновь разбавленным раствором тиосульфата натрия в воде (~2 г в 100 мл воды), затем водой (100 мл), затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, и концентрировали. Реакцию повторяли по той же схеме и обрабатывали в соответствии с идентичным протоколом. Неочищенный продукт обеих реакций объединяли и очищали с помощью системы ISCO (330 г колонка, 5% EtOAc/Hex; изократический) с получением препарата 155A, 13,44 г (89 % выход) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69-7,66 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Препарат 155B: Метил-2-(бромметил)-4-йодбензоат

К раствору препарата 155A (17,85 г, 64,7 ммоль) в изопропилацетате (211 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (14,96 г, 84 ммоль) и AIBN (0,265 г, 1,616 ммоль). Полученную суспензию помещали на предварительно разогретую до 70 °С баню. Через реакционную смесь поддерживали очень медленный поток азота (входящий поток через шприц, исходящий поток через другой шприц в барботер) для обеспечения отвода брома. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали. Полученное твердое вещество перемешивали в атмосфере эфира и фильтровали для удаления твердых веществ, с промывкой эфиром. Твердые вещества отбрасывали. Промывали эфиром раствор сульфита натрия (5 г) в воде (400 мл), распределенный между двумя промывками, затем водой, затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, и концентрировали. Вещество очищали с помощью системы ISCO (2%EtOAc/Hex, 5 мин выдерживание, затем повышали до 7% изократически) с получением неочищенного продукта в виде смолистого твердого вещества. Вещество суспендировали в минимальном количестве гексанов. Полученное твердое вещество собирали в воронку Бюхнера с получением 13,3 г (58 % выход) препарата 155B.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Препарат 155C: 3-(5-Йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К суспензии 3-аминопиперидин-2,6-дионгидрохлорида (5,15 г, 31,3 ммоль) в ацетонитриле (95 мл) добавляли основание Хюнига (10,9 мл, 62,5 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин, реакционную смесь обрабатывали препаратом 157B (10,09 г, 28,4 ммоль) в виде твердого вещества малыми порциями в течение 5 мин. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, реакционный сосуд, оборудованный обратным холодильником, медленно нагревали до 70 °С на масляной

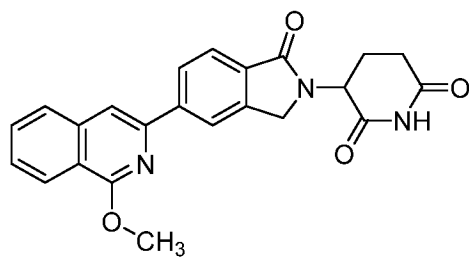
бане, и выдерживали при этой температуре в течение 2 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученный осадок собирали в воронку Бюхнера, промывая дополнительным количеством ацетонитрила. Твердое вещество сушили на воздухе с получением 8,9 г (85 % выход) препарата 155С в виде белого порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,11 (dd,  $J=13,4, 5,2$  Гц, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H).

#### Пример 155:

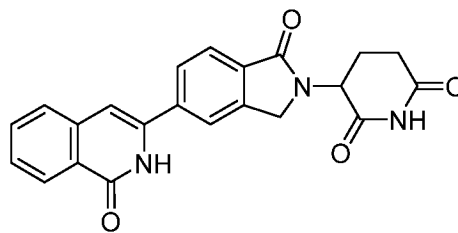
В продутый азотом флакон, содержащий суспензию препарата 155С (18,5 мг, 50 мкмоль), 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (23,5 мг, 100 мкмоль), и XPhos Pd G2 (2,0 мг, 2,5 мкмоль) в DMF (500 мкл) (дегазировали) добавляли трехзамещенный фосфат калия (21,2 мг, 100 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в микроволновом реакторе. Через 3 часа, реакционную смесь фильтровали, разбавляли EtOAc (5 мл), и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл). Водную фазу обратно экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл), и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 13% В, 13-53% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С) с получением 4,9 мг (28% выход) соединения согласно примеру 155. ЖХМС (Аналитическая ВЭЖХ методика 1):  $T_{\text{удерж}} = 1,44$  мин;  $m/z = 352,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,67 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,85 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,14 (br dd,  $J=13,2, 4,9$  Гц, 1H), 4,55 (d,  $J=17,4$  Гц, 1H), 4,42 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H).

#### ПРИМЕРЫ 156 И 157

3-[5-(1-Метоксиизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (156) и 3-[1-Оксо-5-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (156)



(156)



(157)

Препарат 156А: 3-Бром-1-метоксиизохинолин

Суспензию 1,3-дибромизохинолина (215 мг, 750 мкмоль) и метоксида натрия (40,5 мг, 750 мкмоль) в толуоле (3,0 мл) перемешивали в термостате при 110 °С.

Дополнительные порции метоксида натрия (203 мг, 3750 мкмоль) добавляли через 1,5 часа и 5 часов. По истечении общего времени 20,5 часов, реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры, гасили водой (0,1 мл), и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в малом количестве DCM, адсорбированном на слое SiO<sub>2</sub>, и очищали методом флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 40 г колонка, 1% EtOAc/гексаны, изократический, 40 мл/мин) с получением 160 мг (90 % выход) препарата 156А в виде белого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 238,1, 240,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,19 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,53 (ddd, J=8,3, 5,9, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 3H).

Примеры 156 и 157:

К раствору препарата 156А (40,0 мг, 0,168 ммоль) и препарата 1В (149 мг, 0,336 ммоль) в 1,4-диоксане (0,50 мл) добавляли раствор карбоната калия (46,4 мг, 0,336 ммоль) в воде (336 мкл). Реакционный сосуд вакуумировали и повторно наполняли азотом 3Х, затем PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6,2 мг, 8,4 мкмоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 100 °С. Через 45 мин, реакционную смесь фильтровали, разбавляли EtOAc (5 мл), и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл). Водную фазу обратно экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл), и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенное промежуточное соединение суспендировали в ацетонитриле (840 мкл), затем бензолсульфоновую кислоту (26,6 мг, 168 мкмоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 90 °С. Через 3 часа, вторую порцию бензолсульфоновой кислоты (26,6 мг, 168 мкмоль) добавляли и перемешивание продолжали при 90 °С. По истечении общего времени 4,5 часов, реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-

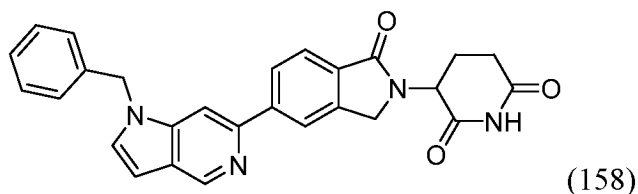
минутное выдерживание при 7% В, 7-69% В в течение 30 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С) с получением соединения согласно примеру 156 (14,8 мг, 22% выход). ЖХМС

(Аналитическая ВЭЖХ методика 1):  $T_{удерж.} = 1,9$  мин;  $m/z = 402,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,20 (br d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,80 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,65 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,15 (br dd,  $J=13,5, 4,7$  Гц, 1H), 4,58 (d,  $J=17,1$  Гц, 1H), 4,44 (d,  $J=16,9$  Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H).

Второй продукт выделяли из того же препарата: соединение согласно примеру 157 (14,3 мг, 22% выход). ЖХМС (Аналитическая ВЭЖХ методика 1):  $T_{удерж.} = 1,26$  мин;  $m/z = 388,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (br s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,23 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,54 (ddd,  $J=8,1, 5,1, 3,1$  Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,13 (br dd,  $J=13,4, 4,7$  Гц, 1H), 4,54 (d,  $J=17,5$  Гц, 1H), 4,42 (d,  $J=17,6$  Гц, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H).

### Пример 158

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



Препарат 158А: 1-Бензил-6-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин

К суспензии 6-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (76 мг, 500 мкмоль) и карбоната калия (138 мг, 1,00 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли бензилбромид (65 мкл, 550 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С. Через 20 часов, вторую порцию бензилбромида (24 мкл, 200 мкмоль) добавляли, затем перемешивание продолжали при 80 °С. По истечении общего времени 24 часов, реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 13% В, 13-53% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки:

25 °С). Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом роторного выпаривания. Вещество далее очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутное выдерживание при 28% В, 28-68% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С) с получением 20,1 мг (17% выход) препарата 158А. МС (ЭР):  $m/z = 243,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,68 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,22 (t,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,14 (d,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,63 (dd,  $J=3,3, 0,9$  Гц, 1H), 5,27 (s, 2H).

#### Пример 158:

К раствору препарата 158А (20,1 мг, 0,083 ммоль) и препарата 1В (55,2 мг, 0,124 ммоль) в 1,4-диоксане (0,50 мл) добавляли раствор карбоната калия (22,9 мг, 0,166 ммоль) в воде (0,33 мл). Реакционный сосуд вакуумировали и повторно наполняли азотом 3х, затем XPhos Pd G2 (3,3 мг, 4,14 мкмоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 100 °С. Через 4,5 часов, реакционную смесь фильтровали, разбавляли EtOAc (5 мл), и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл). Водную фазу обратно экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл), и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток суспендировали в ацетонитриле (1,0 мл), затем бензолсульфоновую кислоту (26,2 мг, 0,166 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 90 °С. Через 15 часов, реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; Градиент: 0-минутное выдерживание при 4% В, 4-44% В в течение 20 минут, затем 0-минутное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С) с получением 15,9 мг (40% выход) соединения согласно примеру 158. ЖХМС (Аналитическая ВЭЖХ методика 1):  $T_{удерж.} = 1,25$  мин;  $m/z = 451,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,02 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (br d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 5H), 7,02 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,15 (dd,  $J=13,1, 5,1$  Гц, 1H), 4,59 (d,  $J=17,9$  Гц, 1H), 4,47 (d,  $J=17,3$  Гц, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H).

## Примеры 159-161

Соединения в таблице 6 получали в соответствии с методиками, описанными для соединения согласно примеру 157, с использованием подходящего арилхлорида:

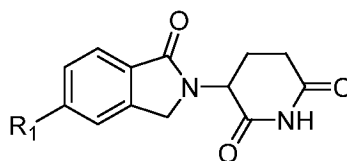


Таблица 6

№ пр.	R <sub>1</sub>	ВЭЖХ <sup>а</sup> Т <sub>удерж.</sub> (мин)	ЖХ/МС (М+Н)	<sup>1</sup> Н ЯМР
159		0,99	361,3	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,04 (br s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (br s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 5,14 (dd, J=13,0, 5,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,43 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H)
160		0,92	361,0	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,76 (br s, 1H), 11,04 (br s, 1H), 8,32 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,46 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,88 (br s, 1H), 5,18 (br dd, J=13,4, 5,3 Гц, 1H), 4,59 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,5 Гц, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H)
161		1,24	451,1	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (br s, 1H), 8,32 (br d, J=5,1 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-



				7,30 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 3H), 6,91 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,13 (br dd, $J=12,5, 5,0$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H)
--	--	--	--	---

<sup>a</sup>Время удерживания при ВЭЖХ в соответствии с методикой аналитической ВЭЖХ

1.

### Примеры 162-166

Соединения в таблице 7 получали в соответствии с методиками, описанными для соединения согласно примеру 144, с использованием подходящего арилбромида:

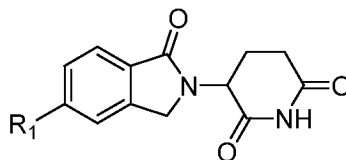
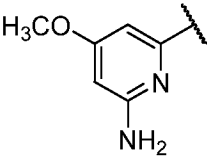
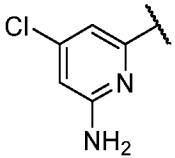
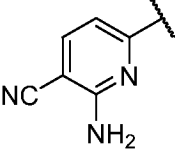


Таблица 7

№ пр.	R <sub>1</sub>	ВЭЖХ <sup>a</sup> Т удерж. (мин)	ЖХ/МС (М+Н)	<sup>1</sup> Н ЯМР
162		1,25	347,0	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 11,02 (s, 1H), 8,42 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,21 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,58 (br d, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,46 (br d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 1H)
163		1,54	404,9	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 11,01 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (br dd, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 4,54

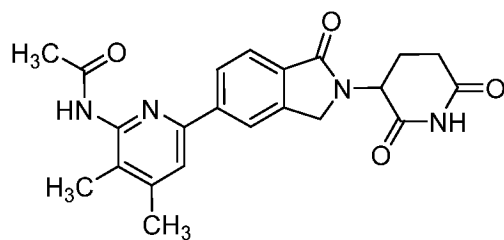
				(br d, J=17,1 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,4 Гц, 1H), 3,04-2,85 (m, 1H), 2,63 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 2,49-2,35 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H)
164		1,15	367,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 11,01 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (br dd, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,54 (br d, J=17,1 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,4 Гц, 1H), 3,04-2,85 (m, 1H), 2,63 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 2,49-2,35 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H)
165		1,05	372,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Shift 11,01 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,53 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,63 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 1H)
166		1,15	361,9	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 11,02 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (br s, 2H), 5,15 (br dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,4 Гц, 1H), 3,03-2,86 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 1H)

<sup>a</sup>Время удерживания при ВЭЖХ в соответствии с методикой аналитической ВЭЖХ

1.

Пример 167

N-(6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил) ацетамид



(167)

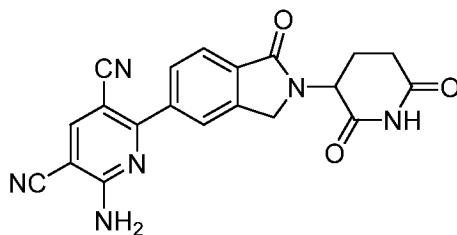
К раствору соединения согласно примеру 151 (20 мг, 0,046 ммоль), растворенному в DCM (3 мл), добавляли ацетилхлорид (5,37 мг, 0,068 ммоль) с последующим добавлением основания Хюнига (0,016 мл, 0,091 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, и затем концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в 1,5 мл 2 М раствора PhSO<sub>3</sub>H в AcOH, и облучали микроволнами в течение 0,5 ч при 130 °С, и затем очищали в соответствии с методикой препаративной ВЭЖХ 1 с получением указанного в заголовке продукта в 49% выходе.

Методика препаративной ВЭЖХ: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, 5 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; Градиент: 0 мин выдерживание при 15% В, 15-50% В в течение 25 мин, затем 6 мин выдерживание при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; Температура колонки: 25 °С.

МС (ЭР):  $m/z = 407,1 [M+H]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,01-10,09 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,21 (br d,  $J=7,96$  Гц, 1 H) 7,79-7,85 (m, 2 H) 5,10-5,17 (m, 1 H) 4,51-4,58 (m, 1 H) 4,38-4,46 (m, 1 H) 2,88-2,99 (m, 1 H) 2,63 (br d,  $J=18,66$  Гц, 1 H) 2,41-2,46 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H) 2,10-2,10 (m, 1 H) 2,10 (br s, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,00-2,07 (m, 1 H).

Пример 168

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил



(168)

Препарат 168А. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3,5-дициано-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (750 мг, 1,688 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в укупоренной пробирке при комнатной температуре добавляли 2-амино-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил (271 мг, 1,519 ммоль) с последующим добавлением карбоната калия (583 мг, 4,22 ммоль)) в воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин при атмосферном давлении (в атмосфере азота). К этой реакционной смеси, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (68,9 мг, 0,084 ммоль) добавляли при комнатной температуре в атмосфере азота и дегазировали вновь в течение 5 мин. Пробирку укупоривали, нагревали до 100 °С и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через слой целита в воронку Бюхнера. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 950 мг неочищенной массы, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera) с использованием 50-80% EtOAc- гексан в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3,5-дицианопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (500 мг, 1,003 ммоль, 59,4%) в виде светло-желтого твердого вещества.

#### Пример 168:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3,5-дицианопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (500 мг, 1,086 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при микроволновой обработке, бензолсульфоновую кислоту (172 мг, 1,086 ммоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и облучали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 120 °С. По завершении реакции (по данным ЖХМС), твердое вещество выпадало в осадок при охлаждении до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали с помощью воронки Бюхнера и сушили в вакууме с получением 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрила (195 мг, 0,484 ммоль, 44,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

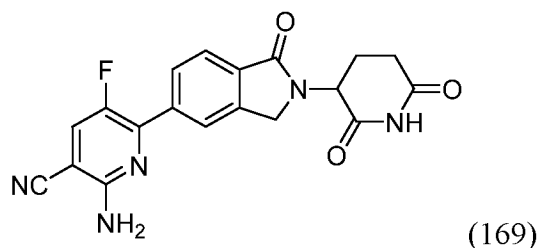
ЖХМС: Колонка: Kinetex XB-C18 (75 x 30) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 мМ формиат аммония. Подвижная фаза В: АСN. Скорость потока: 1,0 мл/мин; Чистота = 96,95% (вр. удерж. = 1,07 мин).

ВЭЖХ: Колонка: Kinetex Biphenyl (100 X 4,6) мм, 2,6 мкм, Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде. Подвижная фаза В: АСN, Скорость потока: 1,0 мл/мин; Чистота = 95,9% (вр. удерж. = 5,95 мин).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 1,20$  Гц, 2H), 5,17 (dd,  $J = 5,20, 13,20$  Гц, 1H), 4,56 (d,  $J = 17,60$  Гц, 1H), 4,43 (d,  $J = 17,60$  Гц, 1H), 2,89-2,98 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 1H).

### Пример 169

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-фторникотинитрил



Препарат 169А: трет-бутил(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (5 г, 12,59 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли ацетат калия (3,71 г, 37,8 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (4,79 г, 18,88 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали газообразным  $\text{N}_2$  в течение 10 минут с последующим добавлением  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  аддукта (1,028 г, 1,259 ммоль). Полученную реакцию смесь нагревали при 80 °С в течение 4 часов. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли  $\text{EtOAc}$  (450 мл) и водой (200 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной массы (15 г), которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera) с использованием 50-60%  $\text{EtOAc}$ -гексана в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (4,6 г, 8,38 ммоль, 66,6%) в виде красноватого твердого вещества.

Препарат 169В. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (500 мг, 1,125 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в закупоренной пробирке при комнатной температуре добавляли 2-амино-6-хлор-5-фторникотинитрил (174 мг, 1,013 ммоль) с последующим добавлением

карбоната калия (389 мг, 2,81 ммоль)) в воде (0,8 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин с использованием азота. К этой реакционной смеси,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  аддукт (45,9 мг, 0,056 ммоль) добавляли при комнатной температуре в атмосфере азота и дегазировали вновь в течение 5 мин. Пробирку закупоривали, нагревали до 100 °С и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 650 мг неочищенной массы, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera) с использованием 50-80% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (300 мг, 0,604 ммоль, 53,6%) в виде желтоватого твердого вещества.

#### Пример 169:

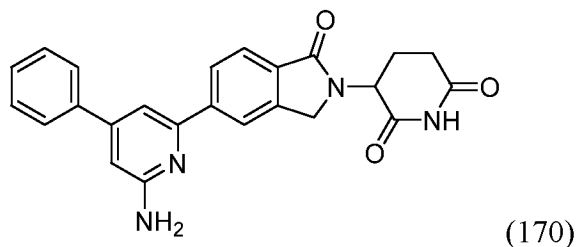
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (300 мг, 0,662 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли бензолсульфовую кислоту (105 мг, 0,662 ммоль). Реакционный флакон закупоривали и облучали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 120 °С. О ходе реакции судили по данным ЖХМС. По завершении реакции, смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 400 мг неочищенной массы, которую очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-фторникотинонитрилформиата (56 мг, 0,127 ммоль, 19,20 % выход) в виде беловатого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: УМС С18 (250 X 20) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ВЭЖХ: Колонка: Kinetex Biphenyl (100 X 4,6) мм, 2,6 мкм, Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде, Подвижная фаза В: ACN, Поток: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 7,243 мин. Чистота = 96,46%. ЖХМС: Колонка: Kinetex XB-C18 (75 x 30) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 мМ Формиат аммония, Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,11 мин, Чистота = 98,01%.  $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 10,80 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (t, J = 9,60 Гц, 2H), 5,16 (dd, J = 5,20, 13,20 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 2,89-2,98 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 1H).

## Пример 170

3-(5-(6-амино-4-фенилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Препарат 170А. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-фенилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Смесь трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (0,5 г, 1,125 ммоль), 6-хлор-4-фенилпиридин-2-амина (0,184 г, 0,900 ммоль) и карбоната калия (0,389 г, 2,81 ммоль) обрабатывали предварительно дегазированным 1,4-диоксаном (16 мл) и водой (4 мл) (4:1) в укупоренной пробирке. Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 10 мин, с последующим добавлением PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукта (0,046 г, 0,056 ммоль). Пробирку укупоривали немедленно и перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. По завершении реакции, реакционный сосуд позволяли охладиться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через слой целита, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (Grace, 25 г snar, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш) путем элюции 0-20% этилацетата в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-фенилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,291 г, 0,549 ммоль, 48,8%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

## Пример 170:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-фенилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата 1 (125 мг, 0,257 ммоль) в ацетонитриле (1,6 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли бензолсульфоновую кислоту (40,6 мг, 0,257 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и облучали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 120 °С. По завершении реакции, смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 350 мг неочищенной массы, которую очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 3-

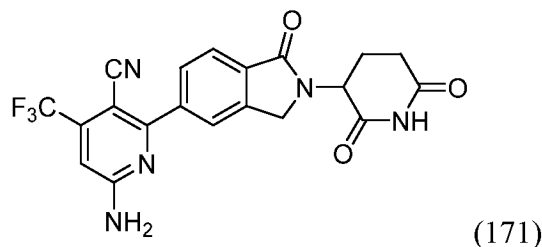
(5-(6-амино-4-фенилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (13 мг, 0,030 ммоль, 11,8%) в виде беловатого твердого вещества.

Детали методики препаративной очистки: Колонка: YMC C18 (250 X 20) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

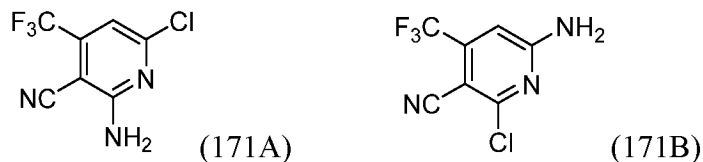
Аналитические данные: ВЭЖХ: Колонка: Kinetex Biphenyl (100 X 4,6) мм, 2,6 мкм, Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде, Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 5,248 мин. Чистота = 96,4%. ЖХМС: Колонка: Kinetex XB-C18 (75 x 30) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония, Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,10 мин, Чистота = 92,45%. <sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,03 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 7,79-7,84 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,45 (bs, 2H), 5,15 (dd, J = 5,20, 13,20 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H).

#### Пример 171

6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотиннитрил



Препарат 171А и 171В: 2-амино-6-хлор-4-(трифторметил)никотинонитрил и 6-амино-2-хлор-4-(трифторметил)никотинонитрил



Тщательно перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-4-(трифторметил)никотинонитрила (650 мг, 2,70 ммоль) и гидроксида аммония (1,050 мл, 27,0 ммоль) в этаноле (10 мл) в 50 мл *Tinyclave* нагревали при 50 °С в течение 12 ч. По завершении реакции, растворитель концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Его очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 10-30% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-амино-6-хлор-4-(трифторметил)никотинонитрила –



171A (30 мг, 0,126 ммоль, 4,67%) в виде белого твердого вещества. Второе соединение элюировалось при 40% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-амино-2-хлор-4-(трифторметил)никотинонитрила – 171B (301 мг, 1,267 ммоль, 47,0%) в виде белого твердого вещества.

Препарат 171C. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (600 мг, 1,350 ммоль) и 6-амино-2-хлор-4-(трифторметил) никотинонитрила – 171B (299 мг, 1,350 ммоль), добавляли водный раствор бикарбоната натрия (284 мг, 3,38 ммоль, 2 М, 1 мл) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (46,8 мг, 0,041 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С в микроволновом реакторе в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением трет-бутил(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (401 мг, 0,755 ммоль, 55,9%) в виде коричневого твердого вещества.

#### Пример 171

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (400 мг, 0,794 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) добавляли бензолсульфоновую кислоту (126 мг, 0,794 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Содержимое нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 2 ч. По завершении реакции, избыток растворителей удаляли из реакционной смеси в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения. Очистку проводили методом препаративной

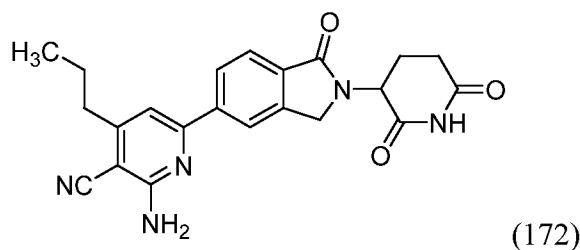
ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотинонитрила (177,94 мг, 0,413 ммоль, 52,0%) в виде белого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка-XBridge C8 (50 x 4,6 мм) 5 мкм, длина волны: 220 нм; Подвижная фаза - 0,1% TFA в воде и ацетонитриле. вр. удерж. = 1,96 мин. МС (ЭР):  $m/z = 430,0$  (M+H)<sup>+</sup>. Чистота 99,42%. ВЭЖХ: Kinetex EVO C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 7,14 мин, Чистота: 99,69%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 7,97-7,84 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 4,80, 13,40 Гц, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H).

#### Пример 172

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-пропилникотинонитрил



Препарат 172А. 6-гидрокси-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиперидин-3-карбонитрил В укупоренной пробирке, KOH (3,55 г, 63,2 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемому раствору этил-3-оксогексаноата (10 г, 63,2 ммоль) и 2-цианоацетамида (5,31 г, 63,2 ммоль) в этаноле (100 мл). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 18 ч. По завершении реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и растворяли в теплой воде (100 мл). Раствор подкисляли с использованием 40 мл 4н HCl, с получением беловатого остатка, который отфильтровывали и промывали водой и холодным диэтиловым эфиром. Твердый остаток сушили в вакууме с получением 6-гидрокси-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиперидин-3-карбонитрила (7,5 г, 41,8 ммоль, 66,2%) в виде беловатого порошка.

Препарат 172В. 2,6-дихлор-4-пропилникотинонитрил

Фосфорилхлорид (10 мл) добавляли к смеси 6-гидрокси-2-оксо-4-пропил-1,2-

дигидропиридин-3-карбонитрила (3 г, 16,84 ммоль) и тетраметилхлорида аммония (3,69 г, 33,7 ммоль) капельно при комнатной температуре в атмосфере азота в укупоренной пробирке. Смесь затем нагревали при 145 °С в течение 20 ч. Через 20 ч, ТСХ анализ свидетельствовал о полном расходовании исходного вещества. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, выливали на колотый лед, и перемешивали в течение 2 ч. Раствор экстрагировали этилацетатом (150 мл), сушили сульфатом натрия, и концентрировали с получением 2,6-дихлор-4-пропилникотинонитрила (2,6 г, 12,07 ммоль, 71,7%) в виде густого сиропа.

Препарат 172С и 172D. 2-амино-6-хлор-4-пропилникотинонитрил и 6-амино-2-хлор-4-пропилникотинонитрил

В колбу Tinuclave емкостью 50 мл, содержащую тщательно перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-4-пропилникотинонитрила (2,0 г, 9,30 ммоль) в этаноле (25 мл), добавляли водный раствор NH<sub>3</sub> (15 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем нагревали при 50 °С в течение 16 ч. По завершении реакции, растворитель концентрировали в условиях пониженного давления с получением продукта в виде смеси региоизомеров. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) 10-15% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-амино-6-хлор-4-пропилникотинонитрила – 171С (170 мг, 0,864 ммоль, 9,29 % выход) в виде белого твердого вещества. Второй изомер элюировался при концентрации EtOAc 30% с получением 6-амино-2-хлор-4-пропилникотинонитрила – 171D (340 мг, 1,732 ммоль, 18,62 % выход) в виде белого твердого вещества.

Препарат 172E. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-пропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 10 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (250 мг, 0,562 ммоль) и 2-амино-6-хлор-4-пропилникотинонитрила (100 мг, 0,511 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (129 мг, 1,533 ммоль) в воде (1 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (59,1 мг, 0,051 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С при облучении микроволнами в МВ реакторе в течение 1 ч. Реакционную смесь затем вливали в воду (20

мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (20 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) 50-60% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-пропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (130 мг, 0,152 ммоль, 29,8%) в виде беловатого твердого вещества.

#### Пример 172

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-пропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (75 мг, 0,157 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфоновую кислоту (24,84 мг, 0,157 ммоль). Реакционный флакон закупоривали и облучали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 130 °С. По завершении реакции, реакцию массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистка методом препаративной ВЭЖХ позволяла получить 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-пропилникотинонитрил, TFA (55 мг, 0,106 ммоль, 67,5 % выход) в виде белого твердого вещества.

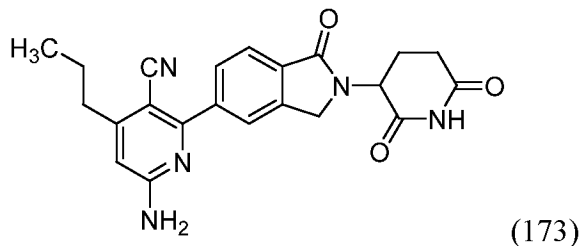
Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка: Kinetex XB-C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония. Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,826, МС (ЭР):  $m/z = 404,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ очистка: Колонка: Kinetex EVO C18 (100 X 4,6) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN. Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 6,927 мин; ВЭЖХ очистка: 99,68%. <sup>1</sup>НЯМР: 400 МГц (DMSO): δ 11,01 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,15 (dd, J = 5,20, 13,20 Гц, 1H), 5,15 (dd, J = 5,20, 13,20 Гц, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,60 Гц, 3H). <sup>19</sup>FЯМР: 400 МГц (DMSO): δ -74,52.

#### Пример 173

6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-

## пропилникотинонитрил



Препарат 173А. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-пропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (250 мг, 0,562 ммоль) и 6-амино-2-хлор-4-пропилникотинонитрила - 172D (100 мг, 0,511 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (129 мг, 1,533 ммоль) в воде (1 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (59,1 мг, 0,051 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и полученную реакционную смесь нагревали до 120 °С при облучении микроволнами в МВ реакторе в течение 1 ч. Реакционную смесь затем вливали в воду (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (20 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) 50-60% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-пропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (205 мг, 0,388 ммоль, 76%) в виде беловатого твердого вещества.

## Пример 173

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-пропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (200 мг, 0,419 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфоновую кислоту (66,2 мг, 0,419 ммоль). Реакционный флакон закупоривали и облучали при микроволновой обработке в течение 1 ч при 130 °С. По завершении реакции, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистка методом препаративной ВЭЖХ

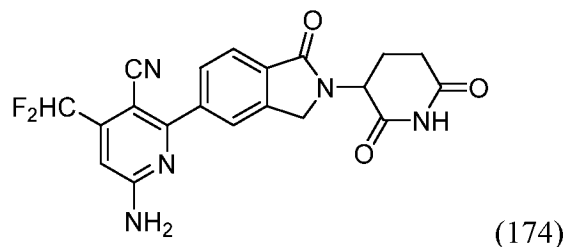
позволяла получить 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-пропилникотинонитрил. TFA (49 мг, 0,093 ммоль, 22,3%) в виде белого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка: Kinetex ХВ-С18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония; Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,340, МС (ЭР):  $m/z = 404,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ очистка: Колонка: ХВbridge С8(50 x 4,6) мм, 3,5 мкм; Подвижная фаза: А:0,1% TFA в воде; Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Скорость потока: 2,0 мл/мин; вр. удерж. = 2,788 мин. Чистота: 99,83%.  $^1\text{H}$ ЯМР: 400 МГц (DMSO):  $\delta$  11,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,12 (br s, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,16 (dd,  $J = 4,80, 13,40$  Гц, 1H), 4,48 (dd,  $J = 17,20, 52,80$  Гц, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,60-2,66 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,66 (q,  $J = 7,20$  Гц, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,20$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$ ЯМР: 400 МГц (DMSO):  $\delta$  -74,73.

#### Пример 174

6-амино-4-(дифторметил)-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) никотинонитрил



Препарат 174А. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-(дифторметил)пиперидин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (300 мг, 0,614 ммоль) и 6-амино-2-хлор-4-(дифторметил) никотинонитрила (125 мг, 0,675 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (155 мг, 1,842 ммоль) в воде (1 мл) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (71,0 мг, 0,061 ммоль) добавляли к реакционной смеси и полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С при облучении микроволнами в МВ реакторе в течение 1 ч. Реакционную смесь затем вливали в воду (30

мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (20 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) 40-50% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-(дифторметил) пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (195 мг, 0,367 ммоль, 59,7%) в виде густого коричневого сиропа.

#### Пример 174

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (200 мг, 0,412 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфовую кислоту (65,2 мг, 0,412 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и облучали при микроволновой обработке в течение 1 ч при 130 °С. По завершении реакции, реакцию массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистка методом препаративной ВЭЖХ позволяла получить 6-амино-4-(дифторметил)-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (55 мг, 0,133 ммоль, 32,4%) в виде белого твердого вещества.

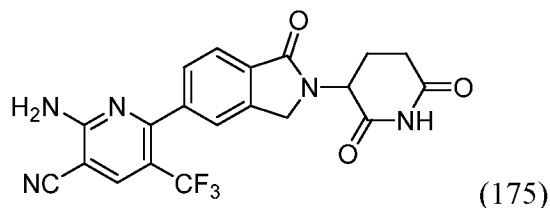
Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 (250 x 19) мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,1% Муравьиная кислота в воде; Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка: Kinetex XB-C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 мм Формиат аммония; Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,153, МС (ЭР):  $m/z = 412,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ очистка: Колонка: Kinetex EVO C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 5,230 мин. Чистота: 99,85%. <sup>1</sup>НЯМР: 400 МГц (DMSO):  $\delta$  11,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,15 (t, J = 53,60 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 5,20, 13,20 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 17,60, 52,00 Гц, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H).

#### Примеры 175

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-

## (трифторметил)никотиннитрил



Препарат 175А и 175В. 2-амино-6-хлор-5-(трифторметил)никотинонитрил и 6-амино-2-хлор-5-(трифторметил)никотинонитрил

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-5-(трифторметил)никотинонитрила (800 мг, 3,32 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли гидроксид аммония (10 мл, 257 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в сосуде высокого давления. Через 48 ч, смесь охлаждали на ледяной бане и полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1 г неочищенной массы, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera) с использованием 10-20% EtOAc-Гексана в качестве элюента с получением смеси региоизомеров 2-амино-6-хлор-5-(трифторметил) никотинонитрила и 6-амино-2-хлор-5-(трифторметил)никотиннитрила (250 мг, 71,0%) в виде белого твердого вещества.

Препарат 175С и 175С. трет-Бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат и трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (400 мг, 0,900 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре добавляли 2-амино-6-хлор-5-(трифторметил) никотинонитрил (180 мг, 0,810 ммоль) с последующим добавлением карбоната калия (311 мг, 2,251 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин с использованием азота. К этой реакционной смеси, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (36,8 мг, 0,045 ммоль) добавляли в атмосфере азота и дегазировали вновь в течение 5 мин. Пробирку закупоривали, нагревали до 100 °С, и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 850 мг неочищенной массы, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera) с использованием 60-70% EtOAc-петролейного эфира в качестве элюента с получением смеси трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-



оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (150 мг, 0,281 ммоль, 31,2%) в виде коричневого твердого вещества.

#### Пример 175

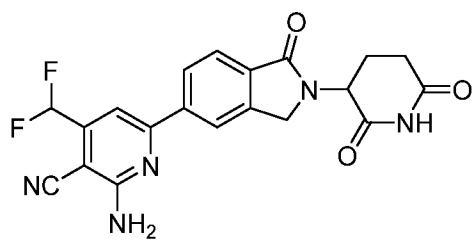
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (150 мг, 0,397 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в сосуде для микроволновой обработки, добавляли бензолсульфоновую кислоту (62,8 мг, 0,397 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и облучали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 120 °С. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 250 мг неочищенной массы, которую очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением обоих региоизомеров.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные по региоизомеру 1: 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-(трифтор-метил)никотинонитрил (7 мг, 0,016 ммоль, 4,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ВЭЖХ: Колонка: Kinetex Biphenyl (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм, Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде, Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 6,891 мин. Чистота = 97,63%. ЖХМС: Колонка: Kinetex ХВ-С18 (75 x 30) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 мМ Формиат аммония, Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,51 мин, Чистота = 99,47%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 7,74 (bs, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 5,11 (dd, J = 4,80, 13,40 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,40-2,43 (m, 1H), 2,06-2,07 (m, 1H).

#### Пример 176

2-амино-4-(дифторметил)-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) никотинонитрил



Препарат 176А. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (475 мг, 1,069 ммоль) и 2-амино-6-хлор-4-(дифторметил)никотинонитрила (218 мг, 1,069 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (9,0 мл), добавляли 2,0 М бикарбоната натрия (225 мг, 2,67 ммоль) в воде (1,0 мл) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (37,1 мг, 0,032 ммоль) добавляли к реакционной смеси и полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С в микроволновом реакторе в течение 1 ч. По завершении реакции, реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Его смешивали с предыдущей партией неочищенного вещества (102 мг) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage), с использованием 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (301 мг, 0,447 ммоль, 41,8%) в виде коричневого твердого вещества.

#### Пример 176

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (300 мг, 0,618 ммоль) в безводном ацетонитриле (3,0 мл), добавляли бензолсульфовую кислоту (98 мг, 0,618 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Содержимое нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 2 ч. По завершении реакции, избыток растворителей удаляли из реакционной смеси в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения. Очистка методом препаративной ВЭЖХ

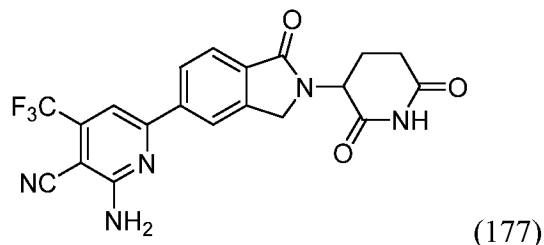
позволяла получить 2-амино-4-(дифторметил)-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) никотинонитрил (101,20 мг, 0,244 ммоль, 39,5%) в виде беловатого твердого вещества.

Детали методики препаративной очистки: Колонка: XBridge C18 (250 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка: Kinetex ХВ-С18 (75 x 30) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония, Подвижная фаза В: АСN, Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,49 мин, Чистота = 92,25%. МС (ЭР):  $m/z = 412,2 (M+H)^+$ . ВЭЖХ: Kinetex EVO C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 7,14 мин, Чистота: 99,29%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (dd,  $J = 1,20, 8,00$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,40$  Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,17 (t,  $J = 54,00$  Гц, 1H), 5,18-5,14 (m, 1H), 4,56 (d,  $J = 17,60$  Гц, 1H), 4,43 (d,  $J = 17,20$  Гц, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H).

#### Пример 177

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотиннитрил



Препарат 177А. 2-амино-6-хлор-4-(трифторметил)никотинонитрил

Тщательно перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-4-(трифторметил)никотинонитрила (2,0 г, 8,30 ммоль) и гидроксида аммония (1,616 мл, 41,5 ммоль) в этаноле (20 мл) в 50 мл *Tinyclave* нагревали при 50 °С в течение 12 ч. По завершении реакции, растворитель концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Его очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 10-30% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-амино-6-хлор-4-(трифторметил)никотинонитрила – 177А (61 мг, 0,265 ммоль, 3,20%) в виде белого твердого вещества.

Препарат 177В. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-(трифторметил)

пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор 2-амино-6-хлор-4-(трифторметил)никотинитрила (90 мг, 0,406 ммоль) и трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (180 мг, 0,406 ммоль), добавляли 2,0 М бикарбоната натрия (85 мг, 1,015 ммоль) в воде (0,2 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (14,08 мг, 0,012 ммоль) добавляли к реакционной смеси и полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 90% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (130 мг, 0,167 ммоль, 41,1%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

#### Пример 177

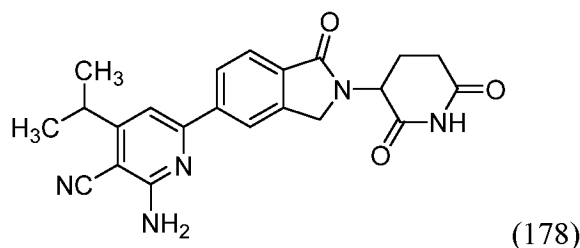
В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (130 мг, 0,258 ммоль) в безводном ацетонитриле (2,0 мл), добавляли бензолсульфовую кислоту (40,8 мг, 0,258 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Содержимое нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 2 ч. По завершении реакции по данным ЖХМС, избыток растворителей удаляли из реакционной смеси в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотинитрила (45 мг, 0,101 ммоль, 39,0%) в виде беловатого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка - Kinetex XB-C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм, Подвижная фаза А: 5 мМ Формиат аммония и Подвижная фаза В: АСН. вр. удерж. = 1,96 мин. МС (ЭР):  $m/z = 428,2$  (М-Н)<sup>+</sup>. ЖХМС чистота 99,91%. ВЭЖХ: Kinetex EVO C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: 0,05% ТФА в воде; Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 7,14 мин, Чистота: 96,11%. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,02 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 10,40 Гц, 3H), 5,18-5,14 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H).

### Пример 178

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинитрил



Препарат 178А и 178В. 2-амино-6-хлор-4-изопропилникотинитрил и 6-амино-2-хлор-4-изопропилникотинитрил

В колбу Tincylave емкостью 50 мл, содержащую тщательно перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-4-изопропилникотинитрила (1,0g, 4,65 ммоль) в этаноле (10 мл), добавляли водный раствор гидроксида аммония (40 мл, 1027 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 16 ч. По завершении реакции, растворитель концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения в виде смеси региоизомеров. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 20% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-амино-6-хлор-4-изопропилникотинитрила – 178А (0,1 г, 0,504 ммоль, 10,8%) и 6-амино-2-хлор-4-изопропилникотинитрила – 178В (0,24 г, 1,173 ммоль, 25,2%) в виде белого твердого вещества.

Препарат 178С. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-изопропилпиперидин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 10 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (0,2 г, 0,45 ммоль), 2-амино-6-

хлор-4-изопропилникотинонитрила (0,088 г, 0,45 ммоль) и 2-амино-6-хлор-4-пропилникотинонитрила (100 мг, 0,511 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли бикарбонат натрия (0,095 г, 1,13 ммоль) в воде (1 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут.

Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,052 г, 0,045 ммоль) добавляли и полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С при облучении МВ в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) (Biotage, элюция 50-60% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-изопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,12 г, 0,174 ммоль, 38,7%) в виде бледно-коричневой жидкости.

#### Пример 178

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-4-изопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,12 г, 0,251 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,040 г, 0,251 ммоль). Реакционный флакон закупоривали и облучали при микроволновой обработке в течение 1 ч при 130 °С. По завершении реакции, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ. Фракцию лиофилизировали с получением 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинонитрил.TFA (35 мг, 0,062 ммоль, 24,87 % выход).

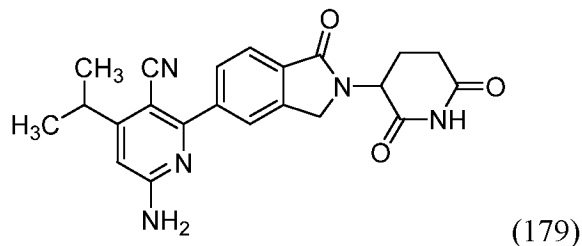
Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XBridge C-18(150 x 19) мм 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: вр. удерж. =1,78 мин. ACN/H<sub>2</sub>O с формиатом аммония, Kinetex XB-C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм, (длина волны = 220 nm); МС (ЭР): m/z= 404,2 [M+1]<sup>+</sup>. ВЭЖХ: Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN; Поток: 1,0 мл/мин. Kinetex EVO C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм, вр. удерж. = 6,75мин, Чистота: 95,55%. Kinetex Biphenyl (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм, вр. удерж. = 7,20мин, Чистота:

92,39%.  $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,02 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 7,60$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,94 (bs, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 4,53-4,57 (m, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 1,30 (d,  $J = 1,60$  Гц, 6H).

### Пример 179

6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинонитрил



Препарат 179А. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-изопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (0,2 г, 0,450 ммоль) и 6-амино-2-хлор-4-изопропилникотинонитрила (0,088 г, 0,450 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли бикарбонат натрия (0,095 г, 1,125 ммоль) в дегазированной воде (2 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь далее дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,052 г, 0,045 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь нагревали при 120 °С при облучении МВ в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) (Biotage, элюция 50-60% этилацетатом в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-изопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,13 г, 0,220 ммоль, 48,9%) в виде бледно-коричневой жидкости.

### Пример 179

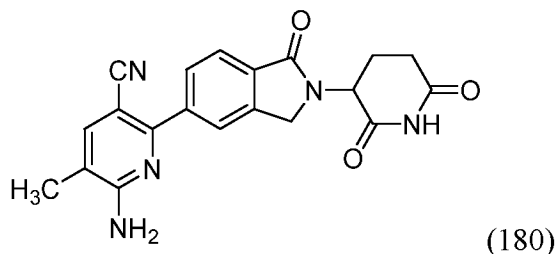
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-4-изопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,13 г, 0,272 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфовую кислоту (0,043 г, 0,272 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и нагревали при 130 °С при облучении МВ в течение 1 ч. По завершении реакции, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистку проводили методом препаративной ВЭЖХ, и чистую фракцию лиофилизировали с получением 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинонитрила (23 мг, 0,056 ммоль, 20,43 % выход) в виде белого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XBridge C-18 (150 x19) мм 5 мкм. Подвижная фаза А: 0,1% Муравьиная кислота в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Поток: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка - Kinetex XB-C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм, длина волны = 220 нм; Подвижная фаза: 5 мМ Формиат аммония в воде и ацетонитриле. вр. удерж. = 1,43 мин. МС (ЭР): m/z = 404,2 [M+1]<sup>+</sup>. ВЭЖХ: Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN: 0,05% TFA в воде; Скорость потока: 1,0 мл/мин. Kinetex EVO C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм, вр. удерж. = 5,14 мин, Чистота: 95,55%. Kinetex Biphenyl (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм, вр. удерж. = 5,78 мин, Чистота: 92,39%. <sup>1</sup>НЯМР 400 МГц (DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,15-5,17 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,39-4,43 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,97-2,98 (m, 1H), 2,64- 2,68 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,04-2,07 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,40 Гц, 6H).

### Пример 180

6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метилникотинонитрил



Препарат 180А. 2-хлор-5-циано-3-метилпиридин 1-оксид

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую тщательно перемешиваемый раствор 6-хлор-5-метилникотинонитрила (2,0 г, 13,11 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл), добавляли трифторуксусный ангидрид (1,851 мл, 13,11 ммоль) и



гидропероксид мочевины (1,233 г, 13,11 ммоль) при 0 °С и в атмосфере азота.

Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. По завершении реакции, реакцию гасили добавлением 10% насыщенного раствора бикарбоната (50 мл). Водный слой экстрагировали добавлением дихлорметана (2 x 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-хлор-5-циано-3-метилпиридин-1-оксида (1,01 г, 5,32 ммоль, 40,6%) в виде желтого твердого вещества.

#### Препарат 180В. 2,6-дихлор-5-метилникотинитрил

Раствор 2-хлор-5-циано-3-метилпиридин-1-оксида (1,0 г, 5,93 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (5,53 мл, 59,3 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 3 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. По завершении реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления для удаления избытка POCl<sub>3</sub>. Остаток выливали на колотый лед (50 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2,6-дихлор-5-метилникотинитрила (0,890 г, 4,03 ммоль, 67,9%) в виде коричневого твердого вещества.

#### Preparation 180В. 6-амино-2-хлор-5-метилникотинитрил

Тщательно перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-4-(трифторметил)никотинитрила (2,0 г, 8,30 ммоль) и гидроксида аммония (1,616 мл, 41,5 ммоль) в этаноле (20 мл) в 50 мл *Tinyclave* нагревали при 50 °С в течение 12 ч. По завершении реакции, растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Его очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 10-30% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-амино-2-хлор-5-метилникотинитрила (135 мг, 0,746 ммоль, 15,5%) и 2-амино-6-хлор-5-метилникотинитрила – 181В (25 мг, 0,115 ммоль, 2,4%) в виде белого твердого вещества.

Препарат 180С. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор 6-амино-2-хлор-5-метилникотинонитрила – 180В (130 мг, 0,776 ммоль) и трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (345 мг, 0,776 ммоль), добавляли 2,0 М раствор бикарбоната натрия (163 мг, 1,939 ммоль) в воде (0,3 мл) в атмосфере азота и полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (26,9 мг, 0,023 ммоль) добавляли к реакционной смеси и полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 1 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь затем вливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2 x 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 90% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (302 мг, 0,629 ммоль, 81%) в виде коричневого твердого вещества.

#### Пример 180

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (300 мг, 0,667 ммоль) в безводном ацетонитриле (3,0 мл), добавляли бензолсульфовую кислоту (106 мг, 0,667 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Содержимое нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 2 ч. По завершении реакции по данным ЖХМС, избыток растворителей удаляли из реакционной смеси в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метилникотинонитрил.TFA (121 мг, 0,244 ммоль, 36,5%) в виде беловатого твердого вещества.

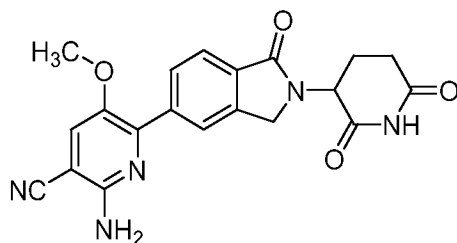
Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость

потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка - XBridge C8 (50 x 4,6 мм) 3,5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% ТФА в воде Подвижная фаза В: 0,1% ТФА в АСН. вр. удерж. = 1,38 мин. МС (ЭР):  $m/z = 376,1$  (M+H)<sup>+</sup>. ЖХМС чистота 93,53%. ВЭЖХ: Kinetex Biphenyl (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: 0,05% ТФА в воде; Подвижная фаза В: 0,05% ТФА в АСН; Скорость потока: 1,0 мл/мин. RT- 4,88 мин, Чистота - 98,65%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,03 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,74 (d, J = 0,80 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,16 (dd, J = 5,20, 13,20 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H).

### Пример 181

2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метоксиникотинонитрил



(181)

Препарат 181А. 2-амино-6-хлор-5-метоксиникотинонитрил

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-5-метоксиникотинонитрила (500 мг, 2,463 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксид аммония (5 мл, 128 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в сосуде высокого давления. Через 48 ч, смесь охлаждали на ледяной бане и полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 620 мг неочищенной массы. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera) с использованием 5-10% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением 2-амино-6-хлор-5-метоксиникотинонитрила (100 мг, 0,426 ммоль, 17,3%) и 6-амино-2-хлор-5-метоксиникотинонитрила (80 мг, 0,42 ммоль, 17,2%) в виде белых твердых веществ.

Препарат 181В. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (250 мг, 0,563 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре добавляли 2-амино-6-хлор-5-метоксиникотинонитрил (93 мг, 0,506 ммоль) с последующим добавлением карбоната

калия (194 мг, 1,407 ммоль)) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин с использованием азота. К этой реакционной смеси PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (22,97 мг, 0,028 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Пробирку укупоривали, нагревали до 100 °С и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной массы, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera) с использованием 60-70% EtOAc- гексана в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (80 мг, 0,079 ммоль, 14,0%) в виде коричневого твердого вещества.

#### Пример 181.

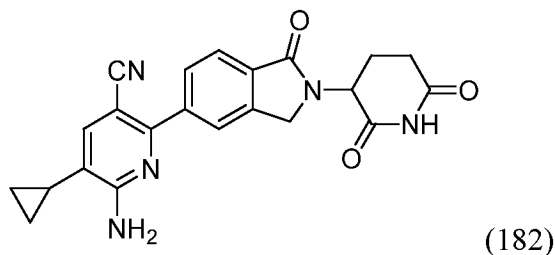
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (80 мг, 0,172 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли бензолсульфоновую кислоту (27,2 мг, 0,172 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и облучали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 120 °С. По завершении реакции, смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 150 мг неочищенной массы. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метоксиникотинитрил. TFA (14 мг, 0,027 ммоль, 15,9%) в виде белого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ВЭЖХ: Колонка: Kinetex Biphenyl (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм, Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде, Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 4,98 мин. Чистота = 98,58%. ЖХМС: Колонка: Kinetex XB-C18 (75 x 30) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония, Подвижная фаза В: ACN, Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 2,597 мин, МС (ЭР): m/z = 392,0 [M+1]<sup>+</sup>. Чистота = 98,98%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,04 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 7,51 (bs, 2H), 5,16 (dd, J = 5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 1H).

## Пример 182

6-амино-5-циклопропил-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-  
никотинонитрил



Препарат 182А и 182В. 2-амино-6-хлор-5-циклопропилникотинонитрил и 6-амино-2-хлор-5-циклопропилникотинонитрил

В колбу Tinyclave емкостью 100 мл, содержащую тщательно перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-5-циклопропилникотинонитрила (500 мг, 2,347 ммоль) в этаноле (12 мл)), добавляли водный раствор  $\text{NH}_3$  (8 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 48 ч. После полного расходования исходного вещества, растворитель концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта в виде смеси региоизомеров. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) 5-30% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-амино-6-хлор-5-циклопропилникотинонитрила – 182А (35 мг, 0,175 ммоль, 7,47%) и 6-амино-2-хлор-5-циклопропилникотинонитрила – 182В (195 мг, 1,003 ммоль, 42,7%) в виде беловатого твердого вещества.

Препарат 182С. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-циклопропилпиперидин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (252 мг, 0,568 ммоль) и 6-амино-2-хлор-5-циклопропилникотинонитрила – 182В (100 мг, 0,516 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (130 мг, 1,549 ммоль) в воде (2 мл) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (59,7 мг, 0,052 ммоль) добавляли к реакционной смеси и полученную реакционную смесь нагревали до 120 °С при облучении микроволнами в МВ реакторе в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-

хроматографии на силикагеле (230-400 меш) 80-90% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (195 мг, 0,373 ммоль, 72,3 % выход) в виде светло-коричневатого твердого вещества.

### Пример 182

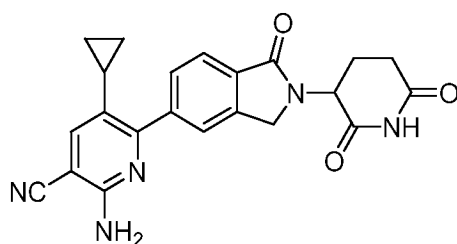
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-3-циано-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (190 мг, 0,400 ммоль) в безводном ацетонитриле (7,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфоновую кислоту (63,2 мг, 0,400 ммоль).

Реакционный флакон укупоривали и облучали при микроволновой обработке в течение 90 мин при 130 °С. По завершении реакции, реакцию массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистка методом препаративной ВЭЖХ позволяла получить 6-амино-5-циклопропил-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил.TFA (107 мг, 0,207 ммоль, 51,7%) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка: Kinetex ХВ-С18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония в воде; Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,595, МС (ЭР):  $m/z = 402,0 [M+H]^+$ . ВЭЖХ: Колонка: Kinetex EVO С18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 0,05% ТFA в воде; Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 5,598 мин; Чистота: 99,51%. <sup>1</sup>НЯМР: 400 МГц (DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,15 (br s, 2H), 5,16 (dd, J = 4,80, 13,40 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,67 (m, 2H). <sup>19</sup>FЯМР: 400 МГц (DMSO): δ -74,49.

### Пример 183

2-амино-5-циклопропил-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) никотинонитрил



(183)

Препарат 183А. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-

циклопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 10 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил) пентаноата (126 мг, 0,284 ммоль) и 2-амино-6-хлор-5-циклопропилникотинитрила – 182А (50 мг, 0,258 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (65,1 мг, 0,775 ммоль) в воде (1 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (29,8 мг, 0,026 ммоль) добавляли к реакционной смеси и полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С при облучении микроволнами в МВ реакторе в течение 90 мин. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) 80-90% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-циклопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (65 мг, 0,112 ммоль, 43,2%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

### Пример 183

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-5-циано-3-циклопропилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (60 мг, 0,126 ммоль) в безводном ацетонитриле (3,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфоновую кислоту (19,96 мг, 0,126 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и облучали при микроволновой обработке в течение 90 мин при 130 °С. По завершении реакции, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистка методом препаративной ВЭЖХ позволяла получить 2-амино-5-циклопропил-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинитрил. TFA (31 мг, 0,060 ммоль, 47,5%) в виде беловатого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Скорость потока: 15 мл/мин.

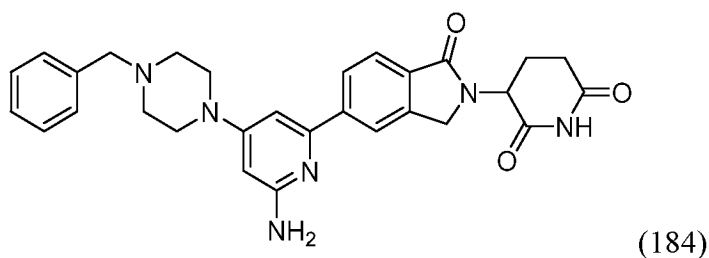
Аналитические данные: (ЖХМС: Колонка: Kinetex XB-C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония в воде; Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 1,420, MS (ЭР):  $m/z = 404,2 [M+H]^+$ . ВЭЖХ очистка:

Колонка: Kinetex EVO C18 (100 X 4,6) мм, 2,6 мкм; Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN; Поток: 1,0 мл/мин; вр. удерж. = 6,09 мин; Чистота: 99,63%.

$^1\text{H}$ ЯМР: 400 МГц (DMSO):  $\delta$  11,02 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,20 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,82 (br s, 2H), 5,16 (dd, J = 4,80, 13,40 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ ЯМР: 400 МГц (DMSO):  $\delta$  -74,48.

#### ПРИМЕР 184

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



Препарат 184А. 6-хлор-4-йод-N-(4-метоксибензил) пиридин-2-амин

К раствору 2,6-дихлор-4-йодпиридина (5,0 г, 18,26 ммоль) в NMP (10 мл) в сосуде для микроволновой обработки Biotage последовательно добавляли DIPEA (9,57 мл, 54,8 ммоль) и 4-метоксибензиламин (2,62 мл, 20,08 ммоль). Полученную смесь нагревали при облучении микроволнами при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (Grace, 100 г snap, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш) путем элюции 5-30% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 6-хлор-4-йод-N-(4-метоксибензил) пиридин-2-амина (3,0 г, 7,86 ммоль, 43,1%) в виде беловатого твердого вещества.

Препарат 184В. 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлор-N-(4-метоксибензил) пиридин-2-амин

6-Хлор-4-йод-N-(4-метоксибензил)пиридин-2-амин (0,5 г, 1,335 ммоль), карбонат цезия (1,305 г, 4,00 ммоль) и 1-бензилпиперазин (0,235 г, 1,335 ммоль) смешивали с дегазированным 1,4-диоксаном (15,0 мл). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 10



мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (0,053 г, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционный сосуд позволяли охладиться до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (150 мл), фильтровали через слой целита, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (Grace, 25 г snar, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш) путем элюции 50-100% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлор-N-(4-метоксибензил) пиридин-2-амин (0,4 г, 0,801 ммоль, 60,0 %) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Препарат 184С. 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлорпиридин-2-амин

К перемешиваемому раствору 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлор-N-(4-метоксибензил) пиридин-2-амин (0,4 г, 0,946 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли TFA (3,0 мл, 38,9 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Растворители концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (Grace, 25 г snar, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш) путем элюции 5-20% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлорпиридин-2-амин TFA (0,350 г, 1,089 ммоль, 11%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Препарат 184С. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-(4-бензилпиперазин-1-ил) пиридин-2-ил)-1-оксоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

трет-Бутил(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-ил)пентаноат (0,323 г, 0,727 ммоль), 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлорпиридин-2-амин (0,2 г, 0,660 ммоль), трехзамещенный фосфат калия (1,761 мл, 5,28 ммоль) смешивали с предварительно дегазированным 1,4-диоксаном (10,0 мл) и водой (0,5 мл). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 10 мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (0,026 г, 0,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционный сосуд позволяли охладиться до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (150 мл), фильтровали через слой целита, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (Grace, 25 г snar,

сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш) путем элюции 5-20% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,13 г, 0,155 ммоль, 23,5%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

#### Пример 184

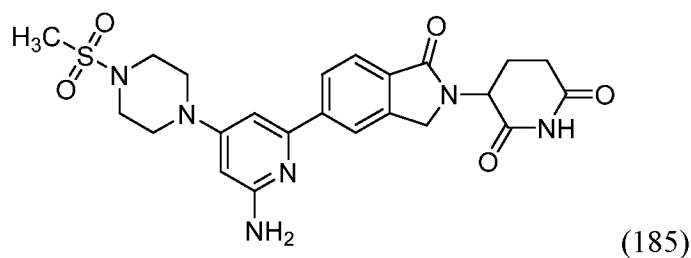
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-амино-4-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,12 г, 0,205 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли TFA (1,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. По завершении реакции, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистка методом препаративной ВЭЖХ с последующей лиофилизацией чистой фракции позволяла получить 3-(5-(6-амино-4-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион. TFA (35 мг, 0,062 ммоль, 24,9%) в виде белого твердого вещества.

Условия препаративной ВЭЖХ: Колонка-X bridge C-18 (150 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Поток: 15 мл/мин.

Аналитические данные: ЖХМС: Колонка - XBridge C8 (50 x 4,6 мм) 5 мкм, длина волны = 220 нм; Подвижная фаза - 0,1% TFA в воде и ацетонитриле. вр. удерж. = 1,30 мин. МС (ЭР): m/z= 511,2 [M+1]<sup>+</sup>. ВЭЖХ: Kinetex EVO C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: 10 mM Ацетат аммония в воде; Подвижная фаза В: Ацетонитрил. вр. удерж. = 4,59 мин, Чистота: 99,70% (300 nm). <sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,03 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,20 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 7,34-7,36 (m, 4H), 7,26-7,30 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,13-5,15 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 2H), 4,35-4,39 (m, 1H), 2,67-2,68 (m, 2H), 2,52-2,53 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,33-2,34 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,68-1,70 (m, 1H), 1,49-1,50 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 3H), 0,84-0,86 (m, 1H).

#### Пример 185

3-(5-(6-амино-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион



Препарат 185А. 6-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин

6-хлор-4-йод-N-(4-метоксибензил)пиридин-2-амин (0,5 г, 1,335 ммоль), 6-хлор-4-йод-N-(4-метоксибензил)пиридин-2-амин (0,5 г, 1,335 ммоль), карбонат цезия (1,31 г, 4,00 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперазин (0,263 г, 1,602 ммоль) смешивали с дегазированным 1,4-диоксаном (10,0 мл). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 10 мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (0,053 г, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционный сосуд позволяли охладиться до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (20 мл), фильтровали через слой целита, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (Grace, 25 г snar, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш) путем элюции 50-100% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 6-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (0,23 г, 0,514 ммоль, 38,5%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Препарат 185В. трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-((4-метоксибензил)амино)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 10 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (0,274 г, 0,616 ммоль), и 6-хлор-N-(4-метоксибензил)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (0,23 г, 0,560 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли трехзамещенный фосфат калия (1,493 г, 4,48 ммоль) в воде (1 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота через реакционную смесь в течение 10 минут. Затем XPhos Pd G4 (0,022 г, 0,028 ммоль) добавляли к реакционной смеси и нагревали при 70 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом

колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-((4-метоксибензил)амино)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,320 г, 0,288 ммоль, 51,4%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

#### Пример 185

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(6-((4-метоксибензил)амино)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,30 г, 0,433 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфовую кислоту (0,068 г, 0,433 ммоль). Реакционный флакон укупоривали и облучали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 130 °С. По завершении реакции, реакцию массу концентрировали с получением беловатого твердого вещества. Очистку проводили методом препаративной ВЭЖХ и фракцию лиофилизировали с получением 3-(5-(6-амино-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (23,0 мг, 0,046 ммоль, 10,6%) в виде белого твердого вещества.

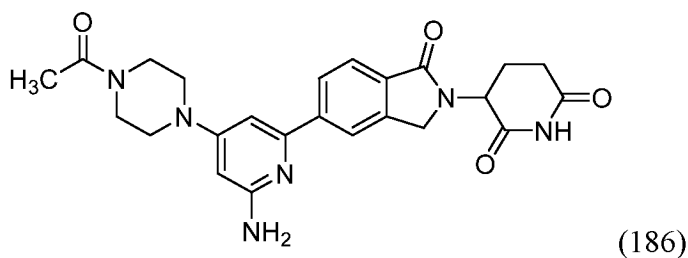
Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 (250 x 19) мм, 5 мкм, Подвижная фаза А: 5 мМ Формиат аммония в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

ЖХМС: Колонка - XBridge C8 (50 x 4,6 мм) 5 мкм, длина волны = 220 нм; Подвижная фаза - 0,1% TFA в воде и ацетонитриле. вр. удерж. = 1,33 мин. МС (ЭР): m/z=499,1 [M+1]<sup>+</sup>.

ВЭЖХ: Kinetex Biphenyl C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN; Поток: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 4,59 мин, Чистота: 99,50% (300 нм). <sup>1</sup>НЯМР: 400 МГц (DMSO): δ 11,03 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (t, J = 4,00 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 6,90-6,90 (m, 1H), 5,90-5,95 (m, 3H), 5,13-5,17 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 3,25-3,50 (m, 4H), 3,23-3,24 (m, 4H), 2,90-2,97 (m, 4H), 2,51-2,68 (m, 1H), 2,43-2,46 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H).

#### Пример 186

3-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Препарат 186А. 1-(4-(2-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он

6-Хлор-4-йод-N-(4-метоксибензил)пиридин-2-амин (0,5 г, 1,335 ммоль), карбонат цезия (1,305 г, 4,00 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (0,205 г, 1,602 ммоль) смешивали с дегазированным 1,4-диоксаном (10,0 мл) в укупоренной пробирке. Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 10 мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (0,053 г, 0,067 ммоль). Пробирку укупоривали и нагревали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционный сосуд позволяли охладиться до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (20 мл), фильтровали через слой целита, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (Grace, 25 г snar, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш) путем элюции 50-100% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(4-(2-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (0,17 г, 0,351 ммоль, 26,3%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Препарат 186В. трет-бутил-(S)-4-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-ил)-6-((4-метоксибензил)амино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-амино-5-оксопентаноат

В сосуд для микроволновой обработки емкостью 10 мл, содержащий тщательно перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (0,22 г, 0,499 ммоль), 1-(4-(2-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (0,17 г, 0,453 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли трехзамещенный фосфат калия (1,209 мл, 3,63 ммоль) в воде (1 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь дегазировали путем барботирования через нее газообразного азота в течение 10 минут. Затем XPhos Pd G4 (0,018 г, 0,023 ммоль) добавляли к реакционной смеси и нагревали при 70 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, элюция 50% этилацетатом в петролейном эфире) с

получением трет-бутил-(S)-4-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-ил)-6-((4-метоксибензил)амино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-амино-5-оксопентаноата (0,25 г, 0,273 ммоль, 60,2%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

#### Пример 186

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-4-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-((4-метоксибензил)амино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-амино-5-оксопентаноата (0,25 г, 0,381 ммоль) в безводном ацетонитриле (4,0 мл) в сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,06 г, 0,381 ммоль). Реакционную смесь укупоривали и облучали при микроволновой обработке в течение 1 ч при 130°C. По завершении реакции, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Очистку проводили методом препаративной ВЭЖХ и фракцию лиофилизировали с получением 3-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (25,0 мг, 0,052 ммоль, 13,6%) в виде белого твердого вещества.

Детали методики препаративной ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 (250 x 19) мм, 5 микрон, Подвижная фаза А: 5 mM Формиат аммония в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил, Скорость потока: 15 мл/мин.

ЖХМС: Колонка - XBridge C8 (50 x 4,6 мм) 5 микрон, длина волны - 220 нм; Подвижная фаза - 0,1% TFA в воде и ацетонитриле. вр. удерж. = 1,21 мин. МС (ЭР): m/z = 499,1 [M+1]<sup>+</sup>.

ВЭЖХ: Kinetex Biphenyl C18 (100 x 4,6) мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 1,0 мл/мин. вр. удерж. = 7,14 мин, Чистота: 95,69%.

<sup>1</sup>НЯМР: 400 МГц (DMSO): δ 11,03 (s, 1H), 8,15-8,22 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 6,86-6,87 (m, 1H), 5,90-5,92 (m, 1H), 5,72-5,74 (m, 2H), 5,12-5,16 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,35 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 3,48-3,59 (m, 4H), 3,31-3,43 (m, 3H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,33-2,34 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 4H).

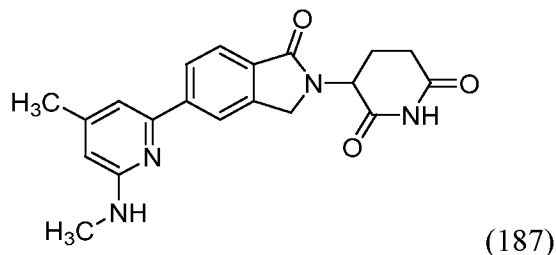
#### Условия аналитической ЖХМС (Примеры 187-189)

Методика А: ACQUITY UPLC® VEN C18 (3,0 x 50 мм) 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 95:5 вода:ацетонитрил с 2,5 mM NH<sub>4</sub>OAc; Подвижная фаза В: 5:95 вода:ацетонитрил с 2,5 mM NH<sub>4</sub>OAc; Температура: 40 °C; Градиент: 20 %В - 100 %В в течение 2 мин; поток: 0,7 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм).

Методика В: Колонка: XBridge ВЕН ХР С18 (50 x 2,1) мм, 2,5 мкм; Подвижная фаза А: 95:5 вода:ацетонитрил с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; Подвижная фаза В: 5:95 вода:ацетонитрил с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; Температура: 50 °С; Градиент: 0 %В - 100 %В в течение 3 мин; Поток: 1,1 мл/мин; Детекция: МС и УФ (220 нм).

### Пример 187

3-(5-(4-Метил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Препарат 187А: 6-Бром-*N*,4-диметилпиридин-2-амин

К перемешиваемой суспензии NaH (60% в минеральном масле, 21,4 мг, 0,54 ммоль) в безводном THF (2 мл), 6-бром-4-метилпиридин-2-амин (100 мг, 0,54 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и охлаждали до 0 °С. Метилйодид (0,067 мл, 1,07 ммоль) добавляли и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали добавлением EtOAc (5 мл x 4) и объединяли органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г колонка, 0-30% EtOAc/петр. эфир) с получением 6-бром-*N*,4-диметилпиридин-2-амин (70 мг, 65% выход). ЖХМС (Методика А): время удерживания 1,04 мин, [M+H]<sup>+</sup> 201,1; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 6,60 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 2,88 (d, *J* = 5,3 Гц, 3H), 2,22 (s, 3H).

### Пример 187

К перемешиваемому раствору 6-бром-*N*,4-диметилпиридин-2-амин (70 мг, 0,35 ммоль) и *трет*-бутил-(*S*)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (186 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (1,4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл), добавляли карбонат калия (121 мг, 0,88 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение пяти минут и комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (18 г, 0,022 ммоль)

добавляли. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г колонка, 0-100% EtOAc/DCM) с получением *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-метил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (70 мг) в виде оранжевого масла. Его растворяли в ацетонитриле (1,5 мл), добавляли моногидрат p-TSA (46 мг, 0,24 ммоль) и нагревали при 120 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом обращенно-фазовой препаративной ЖХМС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, 5 мкм частицы; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; поток: 15 мл/мин) с получением 3-(5-(4-метил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (5,3 мг, 4% выход). ЖХМС (методика В): время удерживания 0,78 мин, [M+H]<sup>+</sup> 365,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,99 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,52-6,43 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 5,1, 13,1 Гц, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 5H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 4,6, 13,1 Гц, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,06-1,99 (m, 1H).

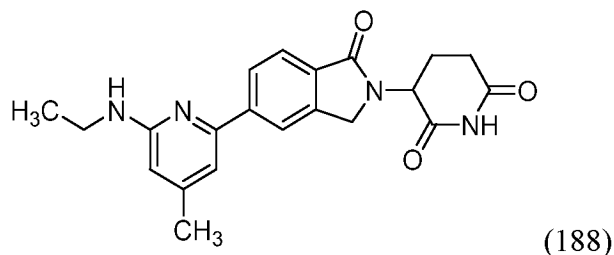
Общая методика I (Примеры 188 и 189):

Смесь арилгалогенида (1 экв.), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноата (1,2 экв.), карбоната калия (2 экв.), диоксана (4 мл/ммоль) и воды (0,4 мл/ммоль) продували аргоном в течение 5 мин при комнатной температуре. Комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) и дихлорметана (0,05 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии. Выделенный продукт растворяли в ацетонитриле, pTSA•H<sub>2</sub>O (1,5 экв.) добавляли и смесь нагревали при 120 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления и неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением желаемого продукта.



## Пример 188

3-(5-(6-(Этиламино)-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Препарат 188А. 6-Бром-*N*-этил-4-метилпиридин-2-амин

К перемешиваемой суспензии NaH (60% в минеральном масле, 141 мг, 3,53 ммоль) в безводном THF (9 мл), 6-бром-4-метилпиридин-2-амин (600 мг, 3,21 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре затем охлаждали до 0 °С. Метилйодид (0,2 мл, 3,21 ммоль) добавляли и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл x 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г колонка, 0-30% EtOAc/петр. эфир) с получением 6-бром-*N*-этил-4-метилпиридин-2-амин (550 мг, 80% выход). ЖХМС (Методика А): время удерживания 1,66 мин, [M+H]<sup>+</sup> 215,1; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 1,19-1,28 (m, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 3,16-3,30 (m, 2 H) 4,56 (br s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,58 (s, 1 H).

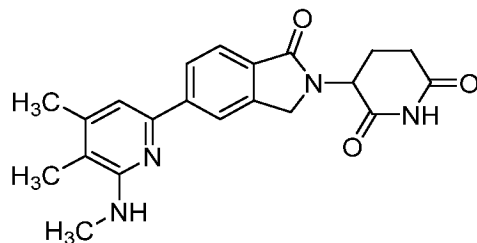
Пример 188

3-(5-(6-(Этиламино)-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион синтезировали из 6-бром-*N*-этил-4-метилпиридин-2-амин в соответствии с общей методикой I. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ЖХМС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, 5 мкм частицы; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; поток: 15 мл/мин). ЖХМС (Методика В): время удерживания 1,54 мин, [M+H]<sup>+</sup> 379,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,99 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,48 (br t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,0, 13,6 Гц, 1H), 4,58-4,30

(m, 2H), 3,37 (br dd,  $J = 5,5, 7,0$  Гц, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 2H).

### Пример 189

3-(5-(4,5-Диметил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



(189)

Препарат 189А. 6-Хлор-*N*,3,4-триметилпиридин-2-амин

К перемешиваемой суспензии NaH (60% в минеральном масле, 61 мг, 1,53 ммоль) в безводном THF (7 мл), 6-хлор-3,4-диметилпиридин-2-амин (200 мг, 1,28 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре затем охлаждали до 0 °С. Метилйодид (0,18 мл, 2,81 ммоль) добавляли и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл x 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г колонка, 0-30% EtOAc/петр. эфир) с получением 6-хлор-*N*,3,4-триметилпиридин-2-амин (164 мг, 75% выход). ЖХМС (Методика А): время удерживания 1,47 мин, [M+H]<sup>+</sup> 170,9; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,45 (s, 1 H), 4,17-4,34 (m, 1 H), 3,02 (d,  $J = 4,91$  Гц, 3 H), 2,14-2,23 (m, 3 H), 1,96 (s, 3 H).

### Пример 189

3-(5-(4,5-Диметил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион синтезировали из 6-хлор-*N*,3,4-триметилпиридин-2-амин в соответствии с общей методикой I. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ЖХМС (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, 5 мкм частицы; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; поток: 15 мл/мин). ЖХМС (Методика В): время удерживания 0,62 мин,

[M+H]<sup>+</sup> 379,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,97 (br s, 1 H), 8,16-8,33 (m, 2 H), 7,77 (d, *J* = 8,03 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,03 (br d, *J* = 4,52 Гц, 1 H), 5,14 (br dd, *J* = 13,55, 5,02 Гц, 1 H), 4,34-4,59 (m, 2 H), 2,96 (br d, *J* = 4,02 Гц, 4 H), 2,64 (br s, 1 H), 2,37-2,46 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,96-2,06 (m, 4 H) .

### Биологические исследования

Фармакологические характеристики соединений согласно настоящему изобретению можно подтвердить с помощью целого ряда биологических исследований. Приведенные в качестве примера биологические исследования, представленные ниже, проведены с соединениями согласно настоящему изобретению.

#### Исследование разложения белка Helios в клетках

Клетки Jurkat по 80000 клеток/лунка в 40 мкл RPMI + 10% FBS помещали в 384-луночный планшет для клеточных культур, затем с помощью акустической технологии дозирования в них добавляли рассматриваемые соединения. Клеточные культуры инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Для облегчения анализа клеточные культуры центрифугировали при 200 об/мин в течение 5 мин и надосадочную жидкость отбрасывали. После встряхивания планшета для разрушения таблетки клеток клетки повторно суспендировали в 50 мкл фиксирующего буфера (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 60 мин при комнатной температуре. После центрифугирования и отбрасывания надосадочной жидкости клетки подвергали пермеализации с помощью 50 мкл буфера для пермеализации (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 10 мин при комнатной температуре. После пермеализации клетки центрифугировали и надосадочную жидкость заменяли на 20 мкл флуоресцентно меченых антител к Helios, Ikaros и Aiolos или соответствующих изотипов контролей в 1× буфере для пермеализации (Ikaros-Alexa488 [Biolegend, Cat #368408, 1:50], Helios-PE [CST, Cat #29360, 1:50], Aiolos-Alexa647 [Biolegend, Cat #371106Biolegend, 1:25]) и реакции окрашивания проводили в течение 1 ч при комнатной температуре; защищая от света. Затем добавляли 30 мкл 1× буфера для пермеализации и клетки центрифугировали и надосадочную жидкость отбрасывали. Окрашенные клетки повторно суспендировали в 25 мкл окрашивающего буфера для проточной цитометрии (PBS + 0,2%BSA) и анализировали с помощью проточного цитометра Intellicyt Ique Plus.

Таблица 4

Пример №	Helios Jurkat IC <sub>50</sub> (мкМ)	Ikaros Jurkat IC <sub>50</sub> (мкМ)
----------	--------------------------------------	--------------------------------------

1	0,034	>20
2	0,37	13,7
3	0,036	>20
4	0,006	>20
5	>20	>20
6	0,14	>20
7	0,073	>20
8	0,025	>20
9	0,027	>20
10	0,10	>20
11	0,042	0,097
12	0,038	>20
13	0,75	>20
14	0,40	>20
15	>20	>20
16	0,030	>20
17	0,014	0,096
18	0,12	>20
19	0,030	0,14
20	0,020	0,034
21	0,037	>20
22	0,008	>20
23	0,006	0,13
24	0,009	>20
25	0,048	8,4
26	0,098	>20
27	0,025	>20
28	0,057	>20
29	0,025	>20
30	>20	>20
31	>20	>20
32	0,48	>20
33	0,12	>20

34	0,070	>20
35	0,053	>20
36	0,11	>20
37	2,4	>20
38	0,022	>20
39	0,025	>20
40	0,019	>20
41	>20	>20
42	0,11	3,6
43	>20	>20
44	0,098	>20
45	0,43	>20
46	0,003	NA
47	0,22	>20
48	0,090	>20
49	0,037	>20
50	0,011	>20
51	0,026	>20
52	0,21	>20
53	0,085	>20
54	0,040	5,0
55	1,0	8,1
56	0,027	0,049
57	0,007	>20
58	0,001	0,009
59	0,024	NA
60	0,015	0,16
61	0,007	NA
62	>20	>20
63	>20	>20
64	>20	>20
65	>20	>20
66	0,006	0,025

67	0,042	3,0
70	0,48	>20
71	0,075	>20
72	>20	>20
73	0,067	0,45
74	0,032	0,034
75	1,2	>20
76	>20	>20
77	>20	>20
78	2,8	>20
79	>20	>20
80	0,32	>20
81	3,9	>20
82	0,004	20
83	0,03	20
84	0,003	20
85	0,01	1,82
86	0,05	0,19
87	0,10	20
88	0,02	20
89	2,2	20
90	0,02	0,41
91	0,21	20
92	1,5	20
93	17,11	20
94	1,07	20
95	0,11	0,31
96	0,20	20
97	0,09	
98	0,86	20
99	0,34	20
100	0,21	20
101	0,47	20

102	0,002	20
103	0,01	20
104	0,13	20
105	0,14	20
106	0,02	20
107	1,13	10
108	0,83	10
109	0,61	10
110	0,88	10
111	0,93	10
112	0,42	10
113	0,05	10
114	1,12	10
115	0,10	0,16
116	0,17	10
117	0,15	10
118	0,18	10
119	0,24	10
120	0,07	10
121	0,04	1,28
122	0,05	20
123	0,08	20
124	0,08	20
125	0,04	20
126	2,99	20
127	7,46	20
128	2,83	20
129	0,01	0,09
130	0,45	20
131	0,14	20
132	0,02	20
133	0,01	20
134	0,10	20

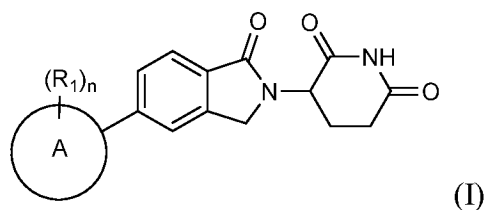
135	0,23	10
136	0,29	10
137	0,01	10
138	0,92	10
139	4,16	20
140	0,02	20
141	0,08	20
142	1,35	20
143	0,61	20
144	0,083	20
145	0,01	20
146	0,19	20
147	0,31	10
148	0,01	10
149	0,19	10
150	0,032	10
151	0,01	10
152	0,76	10
153	0,07	10
154	3,98	10
155	5,33	20
156	0,50	20
157	0,11	20
158	0,02	10
159	0,05	0,32
160	0,07	20
161	0,02	0,09
162	2,46	20
163	0,09	20
164	0,04	20
165	0,03	20
166	0,02	20
167	0,05	>10



172	0,03	-
173	0,12	10,00
174	0,35	-
177	0,04	-
178	0,07	10,00
179	10,00	10,00
180	0,02	10,00
181	0,14	10,00
182	0,07	10,00
183	0,05	10,00
184	10,00	10,00
185	6,40	10,00
186	10,00	10,00
187	0,01	10,00
188	0,04	10,00

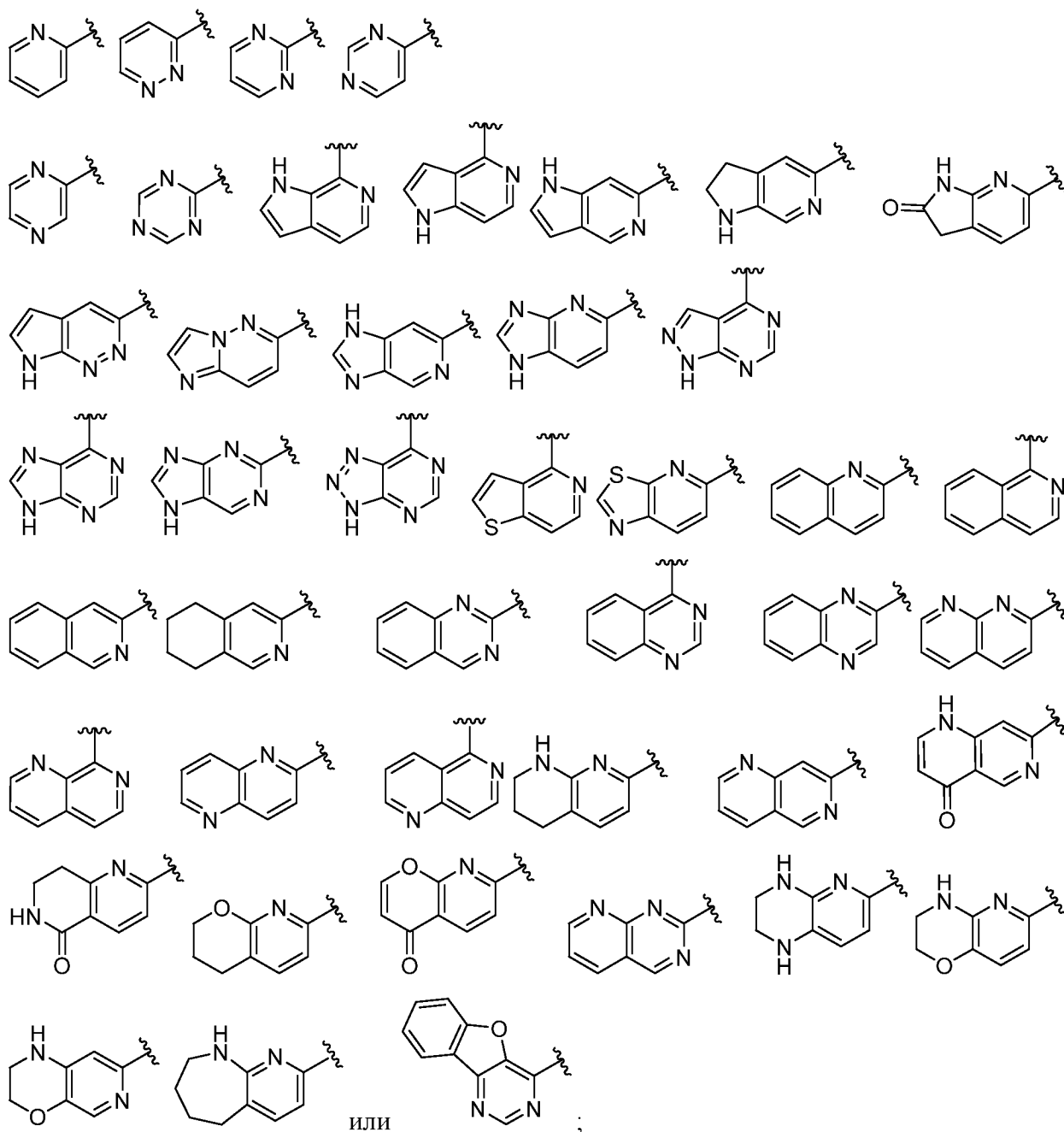
**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

## 1. Соединение формулы (I)



или его соль, в которой:

кольцо А представляет собой:



каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, замещенный с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигруппу, замещенную с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ , -

$CR_xR_xOCR_xR_x$ (фенил),  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_xC(O)H$ ,  $-NR_xC(O)(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-NR_xC(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_3-алкил)$ ,  $-C(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)NR_x(C_3-C_6-циклоалкил)$ ,  $-OC(O)(C_1-C_3-алкил)$ ,  $-SO_2(C_1-C_3-алкил)$ ,  $-NHN(C_1-C_2-алкил)_2$ ,  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$  или циклическую группу, выбранную из группы, включающей  $C_3-C_6-циклоалкил$ , фенил, пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и диоксидотиоморфолинил, где указанная циклическая группа замещена с помощью от 0 до 4  $R_{1b}$ ;

каждый  $R_{1a}$  независимо означает F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_1-C_2-алкоксигруппу$ ,  $C_1-C_2-фторалкоксигруппу$ ,  $-SO_2(C_1-C_3-алкил)$  или фенил;

каждый  $R_{1b}$  независимо означает F, Cl,  $C_1-C_2-алкил$ ,  $C_1-C_2-фторалкил$ ,  $C_1-C_2-алкоксигруппу$ ,  $C_1-C_2-фторалкоксигруппу$ ,  $-C(O)(C_1-C_3-алкил)$ ,  $-SO_2(C_1-C_3-алкил)$  или  $-CH_2$ (фенил);

каждый  $R_x$  независимо означает H или  $-CH_3$ ;

каждый  $R_y$  независимо означает H или  $C_1-C_6-алкил$ ; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

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

каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1-C_5-алкил$ , замещенный с помощью от 0 до 6  $R_{1a}$ ,  $C_1-C_2-алкоксигруппу$ , замещенную с помощью от 0 до 5  $R_{1a}$ ,  $CR_xR_xOCH_2$ (фенил),  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_xC(O)CH_3$ ,  $-NR_xC(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-C(O)NR_xR_x$ ,  $-C(O)NR_x$ (циклопропил),  $-OC(O)(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-SO_2(C_1-C_2-алкил)$ ,  $-NHN(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$  или циклическую группу, выбранную из группы, включающей  $C_3-C_6-циклоалкил$ , фенил, пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил и диоксидотиоморфолинил, где указанная циклическая группа замещена с помощью от 0 до 3  $R_{1b}$ ;

каждый  $R_{1b}$  независимо означает F, Cl,  $C_1-C_2-алкил$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_2-алкоксигруппу$ ,  $-OCF_3$ ,  $-C(O)(C_1-C_2-алкил)$  или  $-SO_2(C_1-C_2-алкил)$ ; и

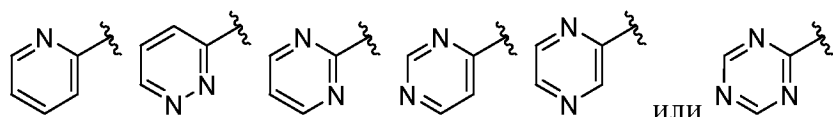
n равно 0, 1, 2 или 3.

### 3. Соединение по п. 1 или его соль, где:

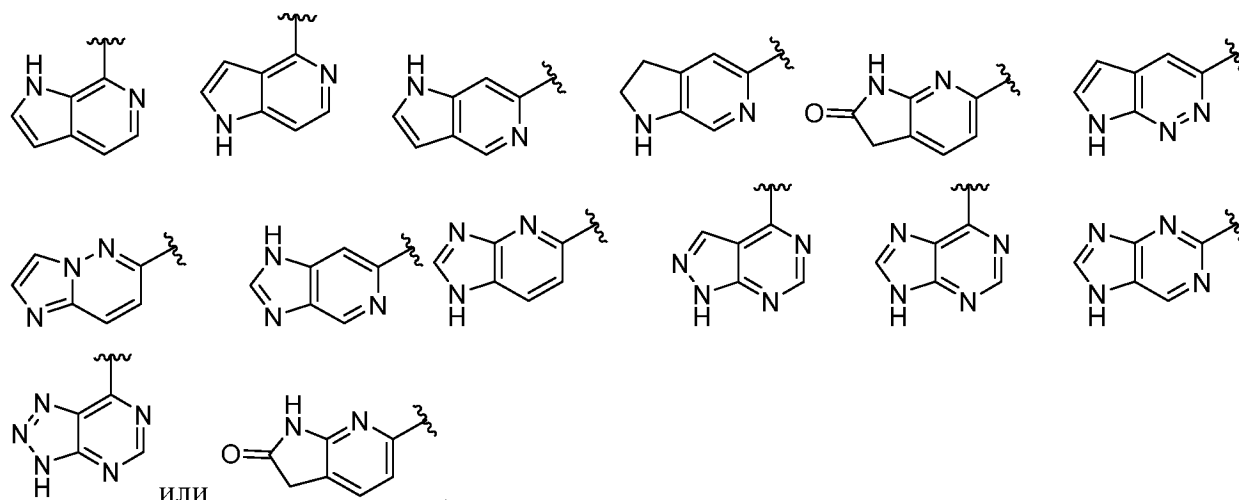
каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CHCH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2$ (фенил),  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_2$ (фенил),  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2$ (фенил),  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ ,  $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-N(CH_3)C(O)CH_3$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NH$ (циклопропил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ,  $-OC(O)CH_3$ ,  $-NHN(CH_3)_2$ , циклопропил, фенил, пиридинил, (бензил)морфолинил, (метилсульфонил)пиперазинил или ацетилпиперазинил; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

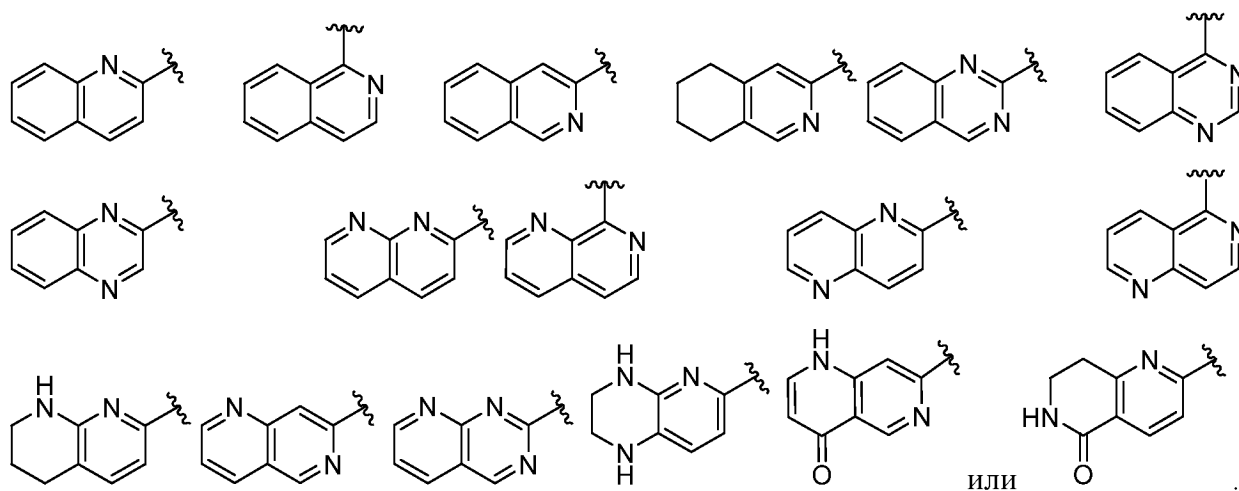
4. Соединение по п. 1 или его соль, где кольцо А представляет собой:



5. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где кольцо А представляет собой:



6. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где кольцо А представляет собой:



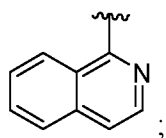
7. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где

кольцо А представляет собой: ;

каждый R<sub>1</sub> независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропил, фенил, (бензил)морфолинил, (метилсульфонил)пиперазинил или ацетилпиперазинил; и

p равно 0, 1, 2 или 3.

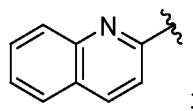
8. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где:



кольцо А представляет собой ;

каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>(фенил), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>(фенил), -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>(фенил), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) или -NHC(O)CH<sub>3</sub>; и  
n равно 0, 1 или 2.

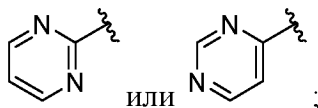
9. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где:



кольцо А представляет собой ;

каждый  $R_1$  независимо означает F, Cl, -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH(циклопропил) или фенил; и  
n равно 0, 1 или 2.

10. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где:



кольцо А представляет собой: ;

каждый  $R_1$  независимо означает -CN, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, фенил или пиридинил; и  
n равно 0, 1 или 2.

11. Соединение по п. 1 или его соль, где указанным соединением является:

3-[1-оксо-5-(хинолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (1);

3-[5-(4-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (2);

3-(5-{8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0<sup>2</sup>.7]тридека-1(9),2,4,6,10,12-гексаен-6-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3);

3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (4);

3-[5-(3-аминохиноксалин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (5);

3-(1-оксо-5-{7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (6);

3-[1-оксо-5-(хиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (7);

3-[5-(4-аминохинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (8);

3-[1-оксо-5-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (9);

3-(5-{2-[(бутан-2-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (10);

3-(5-{7-фтор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (11);

3-[5-(4-метоксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (12);

3-[1-оксо-5-(4-фенилхинолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (13);

N-циклопропил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]хинолин-4-карбоксамид (14);

3-{5-[6-хлор-4-(диэтиламино)хиназолин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (15);

3-[5-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (16);

3-[5-(6-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (17);

3-[5-(6-хлорхиноксалин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (18);

3-[5-(7-фторизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (19);

3-[5-(5-фторизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (20);

3-[5-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (21);

3-[5-(4-аминохиназолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (22);

3-[5-(6-метилизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (23);

3-[5-(4-метилхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (24);

3-[5-(3-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (25);

3-[5-(6-фторхиноксалин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (26);

- 3-[5-(6-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (27);
- 3-[5-(7-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (28);
- 3-[5-(6-метоксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (29);
- этил 3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]хиноксалин-2-карбоксилат (30);
- метил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]хинолин-6-карбоксилат (31);
- 3-[5-(3-метилхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (32);
- 3-[5-(8-метоксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (33);
- 3-[5-(8-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (34);
- 3-[5-(6-фторхиназолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (35);
- 3-[5-(3-хлорхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (36);
- 3-[5-(4-гидроксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (37);
- 3-[5-(6-фторхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (38);
- 3-[5-(6-метилхинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (39);
- 3-[5-(6-гидроксихинолин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (40);
- метил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил] хиназолин-7-карбоксилат (41);
- 3-(5-{5-амино-3-[2-(триметилсилил)этил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (42);
- 3-[5-(2-амино-9Н-пурин-6-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (43);

- 3-[5-(6-амино-7Н-пурин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (44);
- 3-(5-{6-амино-1-этил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (45);
- 3-{5-[5-амино-1-(2,2-диметилпропил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (46);
- 3-[5-(5-амино-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (47);
- N-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-1-ил}ацетамид (48);
- 3-{5-[1-(диметиламино)изохинолин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (49);
- 3-{5-[1-(метиламино)изохинолин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (50);
- 3-{5-[5-(метиламино)-1,6-нафтиридин-7-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион (51);
- N-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-1-ил}-N-метилацетамид (52);
- 3-[5-(6-амино-1,7-нафтиридин-8-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (53);
- 3-[5-(3-амино-5-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион (54);
- 3-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (55);
- 3-(5-{4-бром-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил) пиперидин-2,6-дион (56);
- 3-[5-(5-амино-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (57);
- 3-[5-(3,6-диметоксиизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (58);
- 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-3-карбонитрил (59);
- 4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]тиено[3,2-с]пиридин-2-карбальдегид (60);



- 3-{5-[1-метил-4-(метиламино)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (61);
- 3-(5-{2-метил-4-оксо-4Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (62);
- 3-{5-[5,7-дихлор-3-(диметиламино)изохинолин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (63);
- 3-[5-(1,7-нафтиридин-8-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (64);
- 3-(5-{2-аминоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (65);
- 3-[5-(изохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (66);
- 3-[5-(изохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (67);
- 3-(5-(2-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (68);
- 3-(5-(6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (69);
- 3-(5-(2-аминопиримидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (70);
- 3-(1-оксо-5-(4-фенилпиримидин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (71);
- 3-(1-оксо-5-(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (72);
- 3-(5-(4-амино-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (73);
- 3-(1-оксо-5-(4-фенилпиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (74);
- 3-(1-оксо-5-(4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (75);
- 3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридазин-4-карбонитрил (76);
- 6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиридазин-3-карбонитрил (77);
- 6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил] пиридазин-3-карбоксамид (78);
- 3-[5-(6-амино-3-нитропиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (79);
- 4-амино-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиримидин-5-карбонитрил (80);
- 4-амино-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид (81);
- (3S)-3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (82);

- (3R)-3-[5-(1-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (83);
- (3S)-3-[5-(1-амино-4-этоксиизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (84);
- 3-(5-(4-этоксиизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (85);
- 3-(5-(1-хлор-4-этоксиизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (86);
- 3-(5-(2,3-дигидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (87);
- 3-(5-(1-метилизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (88);
- 3-(5-(1-циклопропилизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (89);
- 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изохинолин-4-карбонитрил (90);
- 3-(1-оксо-5-(хиназолин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (91);
- 3-(5-(6-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (92);
- 3-(5-(3-хлорхиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (93);
- 3-(5-(3-метоксихиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (94);
- 3-(5-(3-(этиламино)хиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (95);
- 3-(5-(3-гидроксихиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (96);
- 3-(5-(3-циклопропилхиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (97);
- 3-(5-(3-изопропилхиноксалин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (98);
- 3-(1-оксо-5-(3-фенилхиноксалин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (99);
- 3-(5-(1,6-нафтиридин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (100);
- 3-(5-(6-амино-3-бромпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (101);
- 3-(5-(6-аминоизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (102);
- 3-(5-(4-метоксиизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (103);
- 3-(5-(3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (104);
- 3-(5-(4-(бензилокси)изохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (105);
- 3-(5-(6-амино-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (106);
- 3-(5-(3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (107);
- 3-(5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (108);
- 3-(1-оксо-5-(пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (109);
- 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изоникотинонитрил (110);
- 2-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)ацетонитрил (111);

- 3-(5-(6-амино-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (112);
- 3-(5-(2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (113);
- 3-(1-оксо-5-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (114);
- 3-(1-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (115);
- 3-(5-(6-амино-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (116);
- 3-(5-(5,6-диаминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (117);
- 3-(1-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-б]пиразин-6-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (118);
- 3-(5-(5-амино-4,6-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (119);
- 3-(5-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120);
- 3-(5-(4,5-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (121);
- (3S)-3-[5-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (122);
- (S)-3-(5-(3-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (123);
- (S)-N-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изохинолин-3-ил)ацетамид (124);
- 3-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил}изохинолин-1-карбонитрил (125);
- 3-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил}изохинолин-1-карбоксамид (126);
- (4S)-7-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил}-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-4-илацетат (127);
- (4R)-7-{2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил}-2Н,3Н,4Н-пирано[2,3-б]пиридин-4-илацетат (128);
- 3-{5-[7-хлор-4-(диметиламино)изохинолин-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (129);
- 1-амино-3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]-N,N-диметилизохинолин-4-карбоксамид (130);

- 3-[5-(1-амино-4-метилизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (131);
- 3-[5-(6-амино-3-циклопропилпиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (132);
- 3-[5-(6-аминоизохинолин-1-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (133);
- N-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]изохинолин-6-ил}ацетамид (134);
- 3-{5-[6-амино-4-(хлорметил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (135);
- 3-(1-оксо-5-{5Н,6Н,7Н,8Н,9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (136);
- 3-[1-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (137);
- 3-{5-[6-(2,2-диметилгидразин-1-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион (138);
- 3-(5-(1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (139);
- 3-(5-(6-амино-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (140);
- 3-(5-(3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*] [1,4]оксазин-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (141);
- 3-(5-(6-аминопиразин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (142);
- 3-(5-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (143);
- 3-(5-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (144);
- 3-(5-(5-хлор-3-гидроксиизохинолин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (145);
- 3-(5-(6-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (146);
- 3-(5-(6-гидрокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (147);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилникотинонитрил (148);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)изоникотинонитрил (149);
- 3-(5-(1-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (150);

- 3-(5-(6-амино-4,5-диметилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (151);
- 6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилникотинитрил (152);
- 3-(5-(6-амино-5-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (153);
- 3-(5-(6-амино-5-метокси-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (154);
- 3-[5-(6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (155);
- 3-[5-(1-метоксиизохинолин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (156);
- 3-[1-оксо-5-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (157);
- 3-(5-{1-Бензил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (158);
- 3-(1-оксо-5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (159);
- 3-(1-оксо-5-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (160);
- 3-(5-(1-бензил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (161);
- 6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиколинитрил (162);
- 3-(5-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (163);
- 3-(5-(6-амино-4-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (164);
- 3-(5-(6-амино-4-хлорпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (165);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинитрил (166);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (168);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-фторникотинитрил (169);
- 3-(5-(6-амино-4-фенилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (170);
- 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотинитрил (171);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-пропилникотинитрил (172);

- 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-пропилникотинонитрил (173);
- 6-амино-4-(дифторметил)-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (174);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-(трифторметил)никотиннитрил (175);
- 2-амино-4-(дифторметил)-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (176);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-(трифторметил)никотиннитрил (177);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинонитрил (178);
- 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-изопропилникотинонитрил (179);
- 6-амино-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метилникотинонитрил (180);
- 2-амино-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-5-метоксиникотинонитрил (181);
- 6-амино-5-циклопропил-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (182);
- 2-амино-5-циклопропил-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)никотинонитрил (183);
- 3-(5-(6-амино-4-(4-бензилпиперазин-1-ил) пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (184);
- 3-(5-(6-амино-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (185);
- 3-(5-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (186);
- 3-(5-(4-метил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (187);
- 3-(5-(6-(этиламино)-4-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (188); или
- 3-(5-(4,5-диметил-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (189).

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

13. Применение соединения по любому из п.п. 1-11 для лечения рака.

14. Применение по п. 13, где указанный рак выбран из группы, включающей рак толстой кишки, желудка, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легких, рак яичников, рак шейки матки, рак почки, рак головы и шеи, лимфому, лейкоз и меланому.

15. Способ снижения уровней белка Helios, уровня активности Helios или уровня экспрессии Helios в клетках, предусматривающий введение во взаимодействие указанного белка Helios с соединением по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемой солью.

16. Способ по п. 15, в котором белком Helios является аминокислотная последовательность, кодируемая посредством SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 или 5.

17. Способ снижения уровней белка Eos, уровня активности Eos или уровня экспрессии Eos в клетках, предусматривающий введение во взаимодействие указанного белка Eos с соединением по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемой солью.

18. Способ по п. 17, в котором белком Eos является аминокислотная последовательность, кодируемая посредством SEQ ID NO: 7 или 8.