

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392766 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.28(22) Дата подачи заявки
2022.04.04

(51) Int. Cl. C07D 471/08 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(54) ПИРИДИНИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСОИЗОИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

(31) 63/170,865; 63/189,318

(32) 2021.04.05; 2021.05.17

(33) US

(86) PCT/US2022/023236

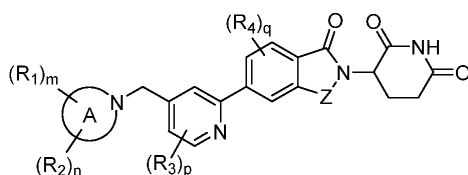
(87) WO 2022/216573 2022.10.13

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

(72) Изобретатель:
Куми Годвин Кваме, Пурандаре
Ашок Винайяк, Ли Го, Шань Вейфан,
Балог Джеймс Аарон, Черни Эмили
Шарлотт, Чэнь Янь (US)

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

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их соль, где значения R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z , m , n , p и q определены в настоящем документе. Также раскрыты способы применения указанных соединений для ингибирования белка Helios и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Указанные соединения применимы при лечении вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как злокачественная опухоль.

A1

202392766

202392766

A1

ПИРИДИНИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСОИЗОИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/170,865, поданной 5 апреля 2021 года, и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/189,318, поданной 17 мая 2021 года, каждая из которых включена во всей своей полноте в настоящий документ.

Описание

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

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

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

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

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

продемонстрировано, что активация пути IL-2R α –STAT5 является ключевым фактором для обеспечения выживаемости и стабильности Treg (Kim et al., 2015). Helios играет важную роль в поддержании фенотипа FoxP3⁺CD4⁺ Treg путем проявления доминантного, присущего лимфоцитам ингибирования для предупреждения аутоиммунного заболевания в присутствии сильно активированных аутореактивных Т-клеток от мышей линии Scurfy, у которых отсутствует Forkhead домен FoxP3. У клеток-химер из костного мозга (BM), развившихся из Helios^{-/-}/Scurfy BM, но из Helios^{+/+}/Scurfy BM, быстро развивались аутоиммунные реакции (Kim et al., 2015). Данные наблюдения указывают на важный вклад Helios в селекцию, дифференцировку и функционирование аутореактивных Т-клеток. Проявляемая Treg иммуносупрессия может препятствовать противоопухолевым иммунным реакциям. Селективный дефицит Helios в FoxP3⁺CD4⁺ Treg приводит к повышенной нестабильности Treg и к превращению внутриопухолевых CD4⁺ Treg в эффекторные Т-клетки (Teff). Нестабильность внутриопухолевых Treg может увеличивать количество клеток Teff внутри опухолей, как сочетанный результат превращения Treg и сниженной супрессирующей активности Treg. Кроме того, у Helios-дефицитных внутриопухолевых Treg наблюдались дефектные по IL-2 ответы, что приводит к снижению числу активированных Treg, и также может способствовать повышенной активности внутриопухолевых Teff. Взаимодействие между опухолевыми клетками и инфильтрирующими иммунными клетками ведет к секреции воспалительных медиаторов, включая TNF- α , IL-6, IL-17, IL-1 и TGF- β , и к формированию местного воспалительного окружения (Kim et al., 2015).

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

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

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

Помимо противоопухолевой иммунотерапии, в процессе вирусной инфекции клетки Treg могут ограничивать иммунопатологию, возникающую вследствие чрезмерного воспаления, но все еще потенциально ингибируя эффективные противовирусные Т-клеточные реакции и усиливая персистенцию вируса (Schmitz et al., 2013, *PLOS Pathogens* 9: e1003362). Хроническая, но не острая, инфекция вирусом лимфоцитарного хориоменингита у мышей приводит к значимой экспансии Foxp3⁺ Treg, задействуя потенциальный механизм, при котором определенные инфекционные агенты могут избегать иммунных реакций со стороны хозяина путем активации и экспансии Treg (Punkosdy et al., 2011, *PNAS* 108: 3677–3682). Преимущества в лечении могут достигаться путем снижения уровней Helios в активированных Treg в контексте соответствующих хронических вирусных инфекций.

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

Краткое изложение сущности изобретения

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

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

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

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

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

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

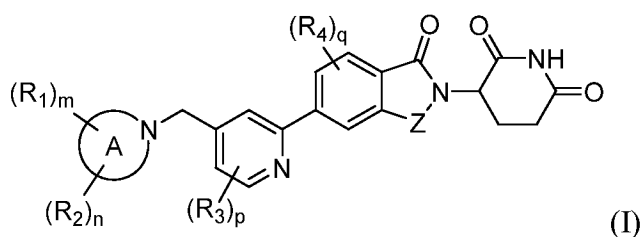
Соединения формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут применяться для лечения, предупреждения или излечения вирусных инфекций и различных пролиферативных нарушений, таких как злокачественная опухоль. Фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, применимы для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как вирусные инфекции и злокачественная опухоль.

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

Подробное раскрытие настоящего изобретения

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

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



или его соли, где:

Z представляет собой CR_6R_6 или $C=O$;

кольцо A представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, тетрагидропиридазинил, 1,4-азафосфинан-4-оксид, пиразолил, изоиндолинил, дигидропирроло[3,4-с]пиридинил, декагидрохинолинил, тетрагидропиридинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридинил, гексагидроциклопента[с]пирролил, гексагидрофуоро[3,4-с]пирролил, тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинил,

тетрагидроизоксазол[4,5-с]пиридинил, тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинил,
 октагидроизоиндолил, октагидропирроло[3,4-б]пиридинил,
 октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил,
 азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, оксаазоспиро[3.3]гептанил,
 оксаазабицикло[3.1.1]гептанил, диазаспиро[3.4]октанил, оксаазоспиро[3.4]октанил,
 азаспиро[3.5]нонанил, оксаазоспиро[3.5]нонанил, диазаспиро[3.5]нонанил,
 диазаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил,
 оксаазоспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканонил, оксадиазаспиро[4.5]деканил,
 спиро[индолин-3,4'-пиперидинил], 2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинил], 3Н-
 спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидинил], 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидинил],
 азабицикло[3.1.0]гексанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, оксаазабицикло[3.1.1]гептанил,
 азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил или оксаазабицикло[3.2.1]октанил;

R_1 представляет собой F, $-CN$, $-OH$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гетероалкил,
 $-CH_2OCH_3$, $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)NR_yR_y$,
 $-CH_2NR_xC(O)OC(CH_3)_3$, $-NR_xC(O)OCH_3$, $-NR_xC(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)NR_x$ (циклогексил),
 $-S(O)_2CH_3$, $-P(O)(OH)O$ (фенил), $-CH_2$ (фенил), $-C(O)$ (циклопропил), $-C(O)$ (фенил),
 $-NR_x$ (фенил), $-CH_2NR_xC(O)$ (фенил), $-NR_xC(O)$ (фенил), $-CH_2O$ (фторфенил),
 $-CH_2O$ (хлорпиридинил), $-NR_xS(O)_2CH_3$, $-NR_xS(O)_2$ (фенил), циклопропил,
 метилоксадиазолил, метилизоксазолил, тиофенил, $-O$ (фенил), $-O$ (*трет*-
 бутоксикарбонил)-фенил), $-O$ ((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил) или фенил,
 замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} ;

каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или
 $-S(O)_2CH_3$;

каждый R_2 независимо представляет собой F, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C(CH_3)_2OH$
 или $-C(O)C(CH_3)_3$;

каждый R_3 независимо представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или
 $-NH_2$;

каждый R_4 независимо представляет собой F, Cl или $-CH_3$;

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

R_x представляет собой водород или $-CH_3$;

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

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2; and

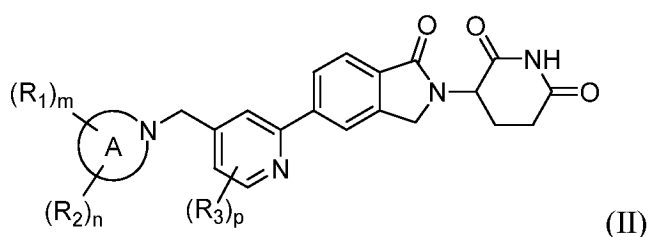
q равен 0, 1, 2 или 3;

при условии, что:

(1) если кольцо А представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, то m равен 1;

(2) если кольцо А представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил; m равен 1; и R₁ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, -C(O)(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_yR_y, -CH₂(фенил), фенил или метилфенил; то R₂ представляет собой F, -CN, -OH, -CF₃, -C(CH₃)₂OH или -C(O)C(CH₃)₃.

Второй аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (II):



или его соли, где:

кольцо А представляет собой азетидинил, пирролил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, 1,4-азафосфинан-4-оксид, 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидинил], 2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинил], 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан, 6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]деканил, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.3]гептил, азаспиро[3.5]нонанил или спиро[индолин-3,4'-пиперидинил];

R₁ представляет собой -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂CH₃, -P(O)(OH)O(фенил), -C(O)(фенил), -NH(фенил), -N(CH₃)(фенил), метилоксадиазолил, тиофенил, -O(фенил), -O(*трет*-бутоксикарбонил)-фенил, -O((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил или фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a};

каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, -OH, -CHF₂, -CF₃ или -S(O)₂CH₃;

каждый R₂ независимо представляет собой F, -CN, -OH или -CH₃;

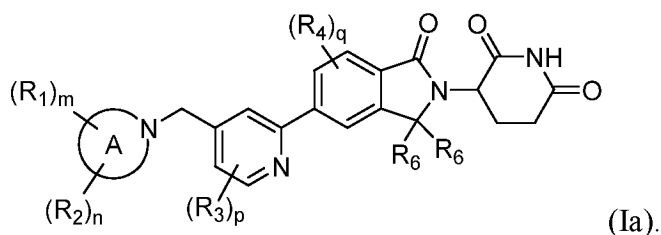
каждый R₃ независимо представляет собой F или Cl;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

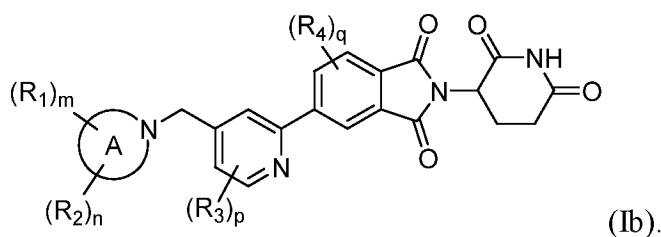
p равен 0, 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой CR_6R_6 . Соединения данного варианта осуществления имеют структуру формулы (Ia):



В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_6 представляет собой водород. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых один R_6 представляет собой водород, а другой R_6 представляет собой C_{1-3} алкил. В дополнение, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых один R_6 представляет собой водород, а другой R_6 представляет собой $-CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой $C=O$. Соединения данного варианта осуществления имеют структуру формулы (Ib):



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо A представляет собой азетидинил, пирролил, пиперидинил, тетрагидропиперидинил или 1,4-азафосфинан. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0 или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо A представляет собой азетидинил, пирролил или пиперидинил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0 или 1.

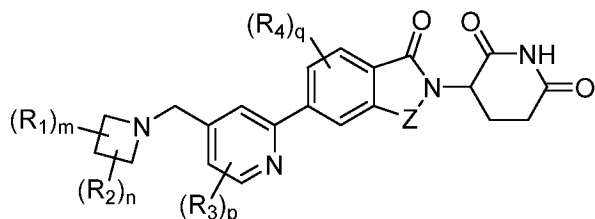
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо A представляет собой 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидинил], 2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинил], 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан, 6-окса-2,9-

дiazаспиро[4.5]деканил, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[3.3]гептил, азаспиро[3.5]нонанил или спиро[индолин-3,4'-пиперидинил]. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0 или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан, 6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]деканил, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил, азаспиро[3.3]гептил или азаспиро[3.5]нонанил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0 или 1.

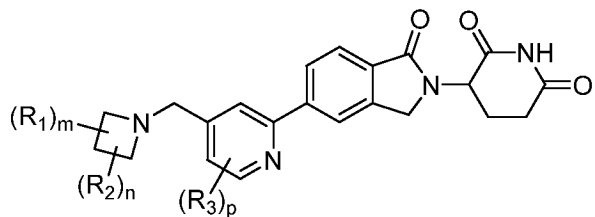
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых m равен 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0 или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой азетидинил, имеющему структуру:

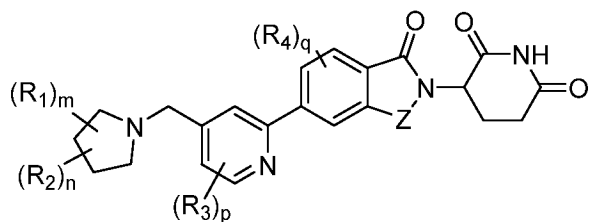


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой азетидинил, имеющему структуру:

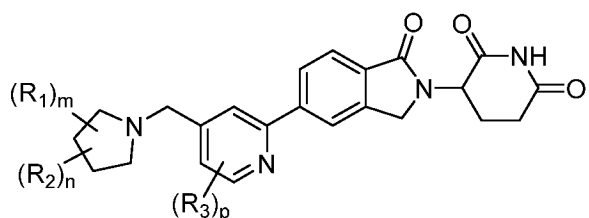


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой пирролил, имеющему структуру:

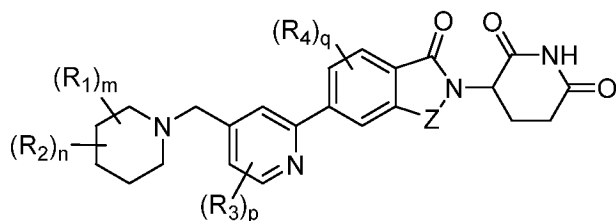


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению **формулы (II)** к соединению **формулы (II)** или его соли, где кольцо А представляет собой пирролил, имеющему структуру:

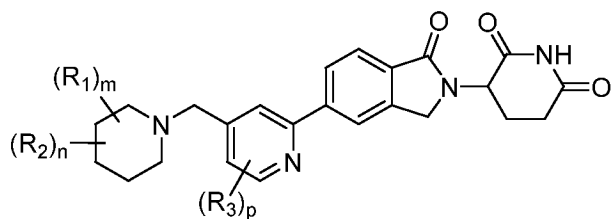


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой пиперидинил, имеющему структуру:

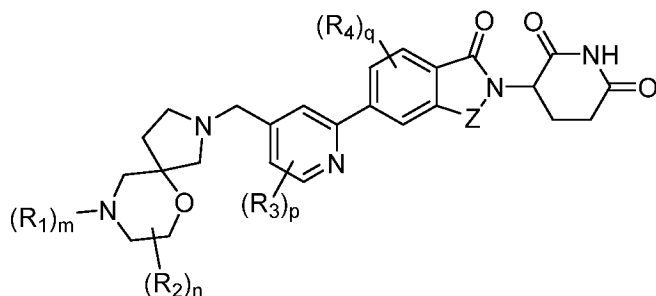


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой пиперидинил, имеющему структуру:

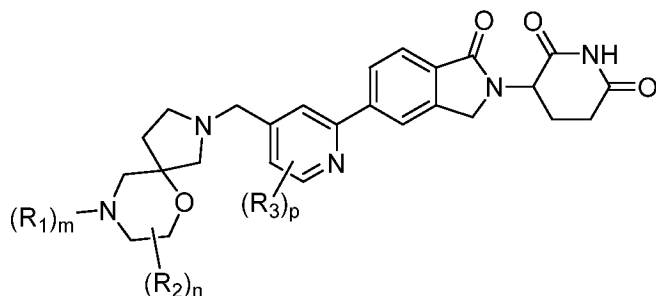


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]деканил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

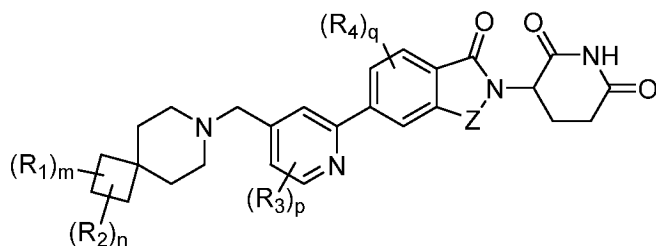


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]деканил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

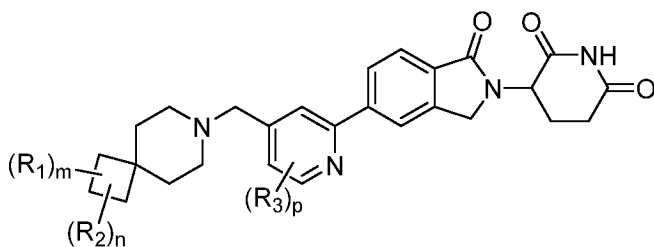


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой азаспиро[3.5]нонанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

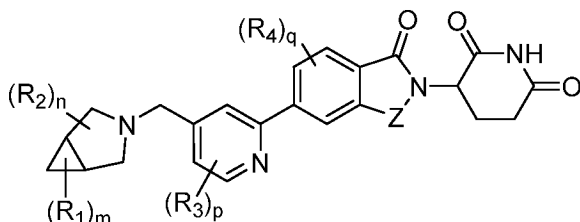


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой азаспиро[3.5]нонанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

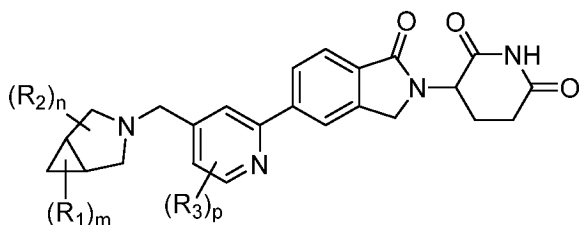


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

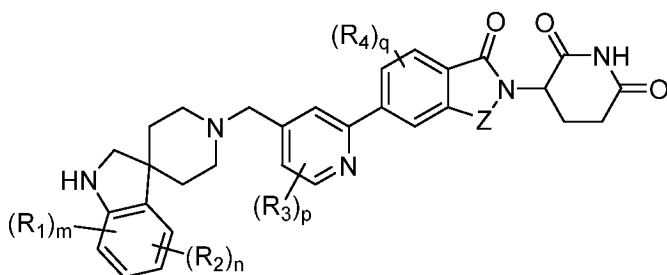


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR₆R₆. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой C=O.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

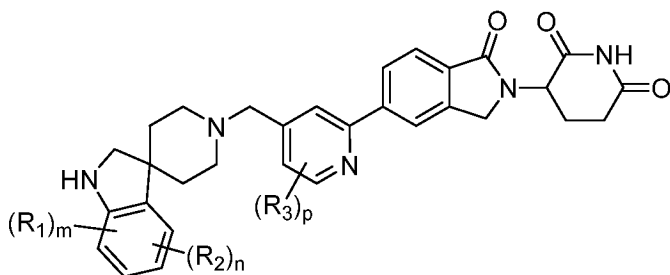


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой спиро[индолин-3,4'-пиперидинил]. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

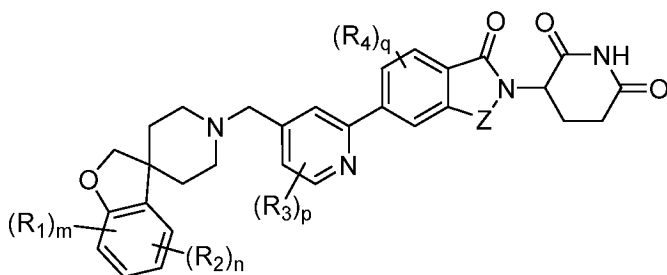


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR₆R₆. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой C=O.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой спиро[индолин-3,4'-пиперидинил]. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

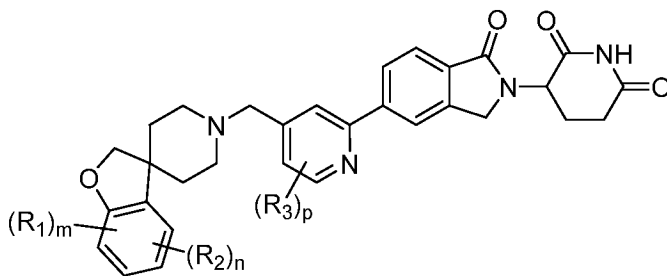


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинил]. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

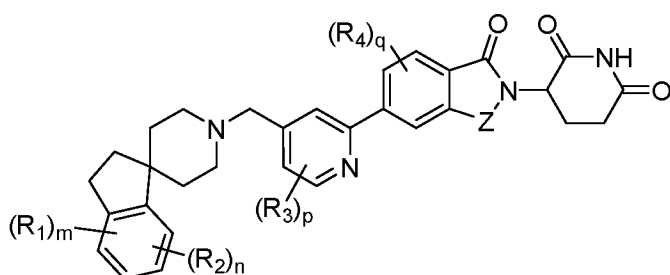


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR₆R₆. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой C=O.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинил]. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

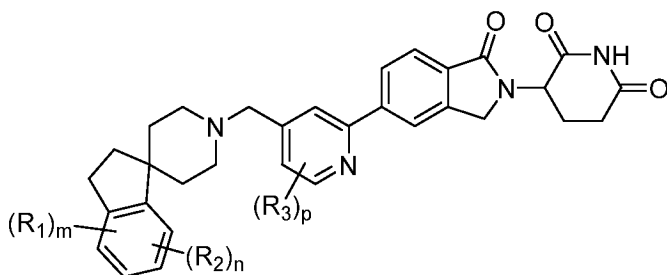


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидинил]. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

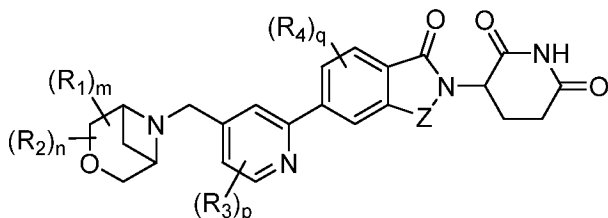


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидинил]. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

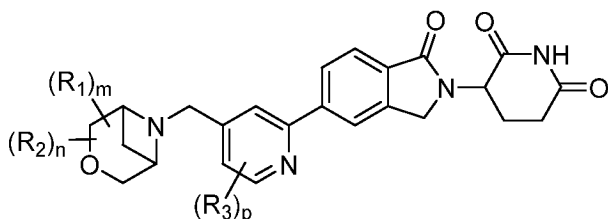


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

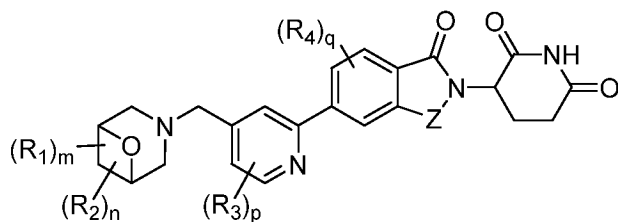


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

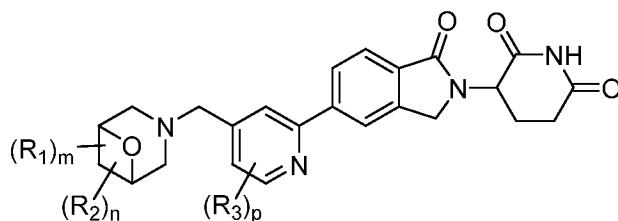


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

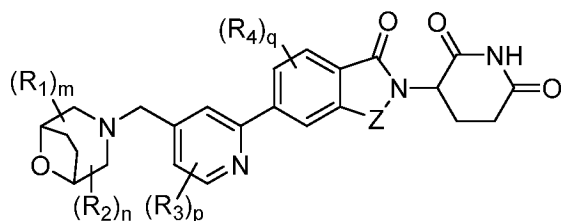


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR₆R₆. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой C=O.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

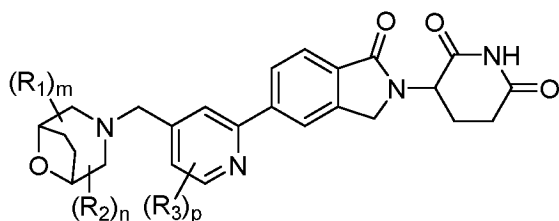


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

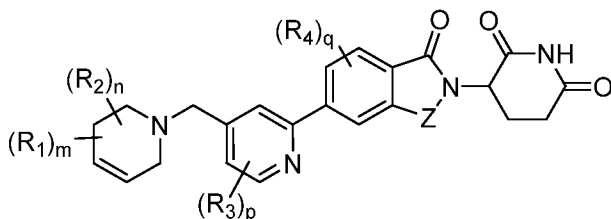


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR₆R₆. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой C=O.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

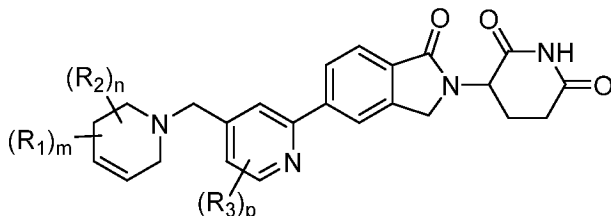


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 1,2,3,6-тетрагидропиридинил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

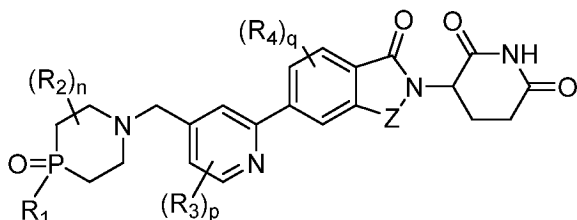


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 1,2,3,6-тетрагидропиридинил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

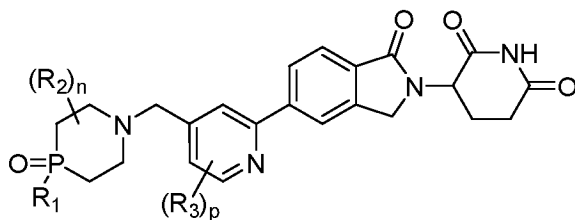


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 1,4-азафосфинан-4-оксид. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

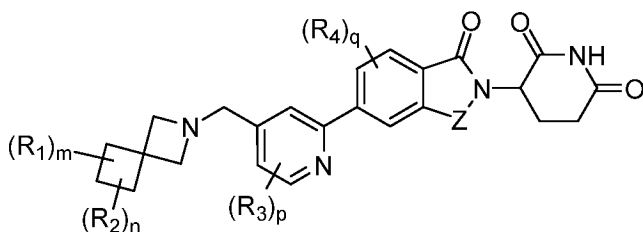


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой 1,4-азафосфинан-4-оксид. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

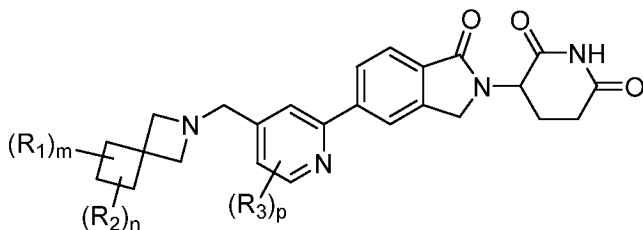


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой азаспиро[3.3]гептил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

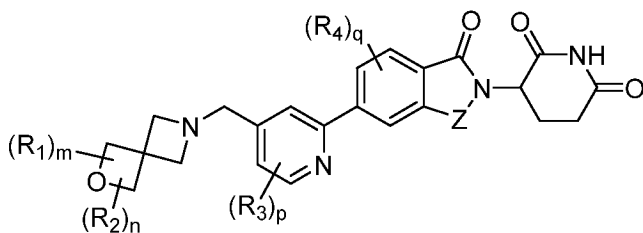


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR₆R₆. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой C=O.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо А представляет собой азаспиро[3.3]гептил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

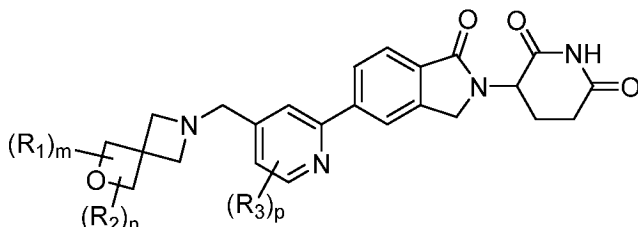


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо А представляет собой 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

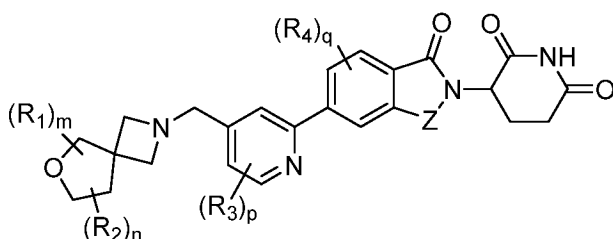


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо A представляет собой 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:

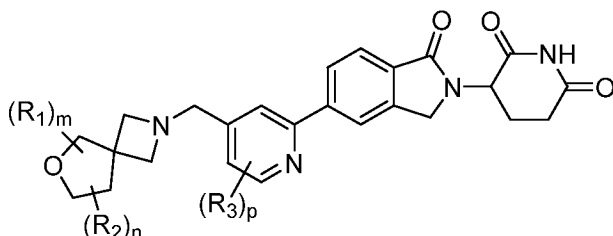


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где кольцо A представляет собой 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:



В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой CR_6R_6 . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Z представляет собой $C=O$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его соли, где кольцо A представляет собой 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил. В данный вариант осуществления включены соединения, имеющие структуру:



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; и R_1 представляет собой F , $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$,

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклогексил})$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$,
 $-\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{фторфенил})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{хлорпиридинил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, циклопропил, метилоксадиазолил, метилизоксазолил, тиофенил,
 $-\text{O}(\text{фенил})$, $-\text{O}(\text{трет-бутоксикарбонил})\text{фенил}$, $-\text{O}((\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино})\text{фенил}$ или фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; и R_1 представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; и R_1 представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, или C_{1-4} алкил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ или $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; и R_1 представляет собой C_{1-3} гетероалкил, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ или $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$. В дополнение, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}(\text{фенил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой $-C(O)(\text{фенил})$, $-NH(\text{фенил})$ или $-N(CH_3)(\text{фенил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой метилоксадиазолил или тиофенил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой $-O(\text{фенил})$, $-O(\text{трет-бутоксикарбонил})\text{фенил}$, $-O((\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино})\text{фенил}$ или фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой $-CH_2(\text{фенил})$, $-C(O)(\text{циклопропил})$, $-C(O)(\text{фенил})$, $-NR_x(\text{фенил})$, $-CH_2NR_xC(O)(\text{фенил})$, $-NR_xC(O)(\text{фенил})$, $-CH_2O(\text{фторфенил})$, $-CH_2O(\text{хлорпиридирил})$ или $-NR_xS(O)_2(\text{фенил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой циклопропил, метилоксадиазолил, метилизоксазолил или тиофенил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} . В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 R_{1a} . В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R_1 представляет собой фенил, замещенный 2 R_{1a} .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CHF_2$ или $-CF_3$. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{1a} независимо представляет собой F или Cl.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где R_1 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 R_{1a} . В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CH_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $-S(O)_2CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R_2 независимо представляет собой F, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$ или $-C(CH_3)_2OH$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где каждый R₃ независимо представляет собой -CH₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где каждый R₃ независимо представляет собой -CF₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где каждый R₃ независимо представляет собой -OCH₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где каждый R₃ независимо представляет собой -OCF₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где каждый R₃ независимо представляет собой -NH₂.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 1; и R_3 представляет собой F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 1; и R_3 представляет собой Cl.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 1; и R_3 представляет собой $-CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 1; и R_3 представляет собой $-CF_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 1; и R_3 представляет собой $-\text{OCH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R₄ независимо представляет собой F или Cl. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых q равен 1 или 2. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых q равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R₄ независимо представляет собой F или -CH₃. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых q равен 1 или 2. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых q равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R₄ независимо представляет собой F. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых q равен 1 или 2. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых q равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R_4 независимо представляет собой Cl. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых q равен 1 или 2. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых q равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R_4 независимо представляет собой $-CH_3$. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых q равен 1 или 2. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых q равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой CR_6R_6 ; каждый R_4 независимо представляет собой F. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых q равен 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых один R_6 представляет собой водород, а другой R_6 представляет собой $-CH_3$. В дополнение, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_6 представляет собой водород.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой CO; кольцо A представляет собой пирролидинил, пиперидинил или оксаазоспиро[3.5]нонанил; R_1 представляет собой $-OH$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или фенил; R_2 представляет собой $-OH$ или $-CH_3$; при условиях, что (i) если кольцо A представляет собой пирролидинил или пиперидинил, то m равен 1; и (ii) если кольцо A представляет собой пирролидинил или пиперидинил; m равен 1; и R_1 представляет собой фенил, то R_2 представляет собой $-OH$. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых кольцо A представляет собой пирролидинил или пиперидинил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой CR_6R_6 ; кольцо A представляет собой пирролидинил; R_1 представляет собой $-OH$, C_{1-3} гетероалкил или $-CH_2OCH_3$; каждый R_2 независимо представляет собой F, $-CN$ или $-OH$; R_3 представляет собой F, $-CH_3$ или $-CF_3$; R_4 представляет собой F; m равен 1; n равен 0 или 1; p равен 0 или 1; и q равен 0 или 1. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых n равен 0, и p равен 0. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0; p равен 0; и q равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой CR_6R_6 ; кольцо A представляет собой пиперидинил; R_1 представляет собой $-OH$, C_{1-3} гетероалкил или $-CH_2OCH_3$; каждый R_2 независимо представляет собой F, $-CN$ или $-OH$; R_3 представляет собой F, $-CH_3$ или $-CF_3$; R_4

представляет собой F; m равен 1; n равен 0 или 1; p равен 1 или 2; и q равен 0 или 1. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых n равен 0, и p равен 1. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых n равен 0; p равен 1; и q равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 0; и кольцо A представляет собой азепанил, тетрагидропиридазинил, 1,4-азафосфинан-4-оксид, пиразолил, изоиндолинил, дигидропирроло[3,4-с]пиридирил, декагидрохинолинил, тетрагидропиридирил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридирил, гексагидроциклопента[с]пирролил, гексагидрофуоро[3,4-с]пирролил, тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридирил, тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридирил, тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинил, октагидроизоиндолил, октагидропирроло[3,4-б]пиридирил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, азапиро[3.3]гептанил, диазапиро[3.3]гептанил, оксаазоспиро[3.3]гептанил, оксаазабицикло[3.1.1]гептанил, диазапиро[3.4]октанил, оксаазоспиро[3.4]октанил, азапиро[3.5]нонанил, оксаазоспиро[3.5]нонанил, диазапиро[3.5]нонанил, диазапиро[4.4]нонанил, азапиро[4.5]деканил, диазапиро[4.5]деканил, оксаазоспиро[4.5]деканил, диазапиро[4.5]деканонил, оксадиазапиро[4.5]деканил, спиро[индолин-3,4'-пиперидинил], 2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинил], 3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидинил], 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидинил], азабицикло[3.1.0]гексанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, оксаазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил или оксаазабицикло[3.2.1]октанил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где n равен 0 или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где n равен 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где n равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где n равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где n равен 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 0 или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где p равен 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 0; n равен 0 или 1; и p равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 0 или 1; и p равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 0; и p равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 1; и p равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 0 или 1; и p равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 0; и p равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 1; и p равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 2; и p равен 0.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или к соединению формулы (II) или его соли, где m равен 1; n равен 2; и p равен 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой: 3-(5-(5-хлор-4-((3-(3,4-дифторфенил)-азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1); 3-(5-(5-фтор-4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (2); 3-(5-(4-((3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3); 3-(5-(5-фтор-4-((3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

дион (4); 3-(5-(5-фтор-4-((3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5); 3-(5-(4-((3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (6); 3-(5-(3-фтор-4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (7); 3-(5-(3-фтор-4-((2-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (8); 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (9); 3-(5-(4-((2-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (10); 3-(5-(4-((3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (11); 3-(5-(4-((3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (12); 3-(5-(4-((3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (13); 3-(5-(4-((3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (14); 3-(5-(4-((3-(3-хлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (15); 3-(5-(4-((3-(4-хлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (16); 3-(1-оксо-5-(4-((3-(2-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (17); 3-(1-оксо-5-(4-((3-(3-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (18); 3-(1-оксо-5-(4-((3-(4-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (19); 3-(5-(4-((3-(3-(дифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (20); 3-(5-(4-((3-(4-(дифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (21); 3-(5-(4-((3-(2,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (22); 3-(5-(4-((3-(2,3-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (23); 3-(5-(4-((3-(3,5-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (24); 3-(5-(4-((3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (25); 3-(5-(4-((3-(3,5-дихлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (26); 3-(1-оксо-5-(4-((3-(тиофен-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (27); *трет*-бутил-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат (28); 3-(1-оксо-5-(4-((3-(фениламино)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (29); 3-(5-(4-((3-(метил(фенил)амино)азетидин-1-

ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (30); 3-(5-(4-((3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (31); *трет*-бутил-(4-((7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат (32); 3-(5-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (33); 3-(5-(4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (34); 3-(5-(4-(((2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (35); 3-(5-(4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (36); 3-(5-(4-((3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (37); 3-(1-оксо-5-(4-((3-феноксиазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (38); 3-(5-(4-(((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (39); 3-(5-(4-(((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (40); 3-(5-(4-(((S)-3-фтор-пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (41); 3-(5-(4-(((R)-3-фтор-пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (42); 3-(5-(4-((3-гидрокси-3-фенил-пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (43); 3-(1-оксо-5-(4-((1-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (44); *трет*-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилат (45); 3-(1-оксо-5-(4-((3-феноксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (46); 3-(5-(4-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (47); 3-(5-(4-((4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (48); 1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрил (49); 3-(1-оксо-5-(4-((4-феноксипиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (50); 3-(1-оксо-5-(4-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (51); 3-(5-(4-((2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (52); 3-(5-(4-((2,3-дигидро-спиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (53); 3-(5-(4-((4-гидрокси-пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (54); 3-(5-(4-((4-(2-гидрокси-пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (55); 3-(5-(4-((2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (56); 3-(5-(4-((4-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (57); 3-(5-(4-((4-(3-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (58); 3-(1-оксо-5-(4-((4-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (59); 3-(5-(4-((4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (60); 3-(5-(4-((4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (61); 3-(5-(4-((4-(2-фторфенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (62); 3-(5-(4-((4-(3-фторфенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (63); 3-(5-(4-((3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (64); 3-(5-(4-((6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (65); 3-(5-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (66); метил-4-((7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)бензоат (67); 3-(5-(4-((6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (68); 3-(5-(4-((9-бензоил-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (69); 3-(5-(4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (70); 3-(5-(4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (71); 3-(5-(4-((3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (72); фенилгидро(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-ил)фосфонат (73); 3-(5-(4-((4-метил-4-оксидо-1,4-азафосфинан-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (74); 1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоновая кислота (75); 3-(5-(4-((3,3-дифтор-2-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-пиперидин-2,6-дион (76); 3-(5-(4-((2-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (77); 3-(5-(4-((3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (78); 1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоксамид (79); метил-1-((2-(2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоксилат (80); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (81); 3-(5-(4-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (82); 3-(5-(4-((6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (83); 3-(5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (84); *трет*-бутил-((1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)карбамат (85); *трет*-бутил-(1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат (86); или 3-(5-(3-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (87).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой: 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (88); 3-(5-(3-фтор-4-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (89); 3-(5-(3-фтор-4-(((2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)-метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (90); 3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (91); 3-(5-(5-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (92); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (93); 3-(5-(3-хлор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (94); 3-(5-(3-хлорпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (95); 3-(5-(3-хлор-4-(((R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (96); 3-(5-(3-хлор-4-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)-метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (97); *трет*-бутил-(4-((7-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил) карбамат (98); 3-(5-(4-((3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (99); 3-(5-(4-((2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (100); 3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (101); 3-(5-(4-(((R)-3-(гидроксиметил) пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (102); 3-(5-(4-((6-хлор-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (103); 3-(5-(4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил) пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (104); 3-(5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (105); 3-(5-(4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (106); 3-(5-(4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (107); 3-(5-(4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (108); 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-(гидроксиметил) пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (109); 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (110); 3-(5-(3-фтор-4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (111); 3-(5-(3-фтор-4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (112); 3-(5-(3-фтор-4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (113); 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (114); 3-(5-(3-фтор-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (115); 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (116); 3-(5-(4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил) пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (117); 3-(5-(4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (118); 3-(5-(4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (119); 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120); 3-(5-(4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (121); 3-(5-(4-((2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (122); 3-(5-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (123); 3-(5-(4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (124); 3-(5-(4-((3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

(125); 3-(5-(4-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (126); (R)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (127); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (128); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (129); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (130); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (131); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (132); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (133); (3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (134); (3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (135); (S)-3-((R)-5-(4-((2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (136); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (137); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (138); (3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (139); (3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (140); (S)-3-((R)-4-фтор-3-метил-1-оксо-5-(4-(((R)-3-феноксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (141); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (142); 3-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (143); (S)-3-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (144); (S)-3-(5-(4-((6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (145); (3S)-3-(5-(4-((5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (146); (3S)-3-

(5-(4-((5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (147); (3S)-3-(5-(4-((5-метил-3,3a,4,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (148); (3S)-3-(5-(3-фтор-4-(((3aR,7aS)-5-гидроксиоктагидро-2H-изоиндол-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (149); (S)-3-(5-(3-фтор-4-((1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (150); (S)-3-(5-(3-фтор-4-(((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (151); (S)-3-(1-оксо-5-(4-(((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (152); (S)-3-(5-(3-фтор-4-((6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (153); *трет*-бутил-(3aS,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (154); (3S)-3-(5-(3-фтор-4-((гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (155); *трет*-бутил-(3aR,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (156); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (157); (S)-3-(5-(4-((7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (158); N-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)бензамид (159); (S)-N-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-метилбензамид (160); (S)-N-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (161); (S)-N-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-метилбензолсульфонамид (162); метил-(S)-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат (163); (S)-N-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)-N-метилбензамид (164); 3-(5-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (165); (S)-3-(5-(4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (166); 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (167); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (168); 3-(5-

(4-((3-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (169); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (170); 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (171); 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (172); 3-(5-(4-((3-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (173); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (174); 3-(5-(4-((3-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (175); 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (176); 3-(5-(4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (177); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (178); 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (179); 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (180); 3-(5-(4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (181); 3-(5-(3-фтор-4-((4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (182); 3-(5-(3-фтор-4-((3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (183); 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (184); 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (185); 3-(5-(3-фтор-4-((4-фторизоиндолин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (186); 3-(5-(4-((5-хлоризоиндолин-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (187); N-(*трет*-бутил)-1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (188); 3-(5-(4-((1-(метоксиметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (189); (2S)-N-циклогексил-1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (190); 3-(5-(4-(((R)-2-(((6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (191); 3-(5-(4-((2-((4-

фторфенокси)метил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (192); этил-3-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (193); 3-(5-(4-((2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (194); *трет*-бутил-(((2S)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-ил)метил)карбамат (195); 3-(5-(4-((2-(изопропоксиметил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (196); 3-(5-(4-((3-фтор-3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (197); 3-(5-(3-фтор-4-((4-фтор-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (198); 3-(5-(4-((2-ацетилтетрагидропиридазин-1(2H)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (199); 3-(5-(4-((4-(1,1-дифторпропил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (200); *трет*-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (201); 3-(5-(4-((1-ацетил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (202); метил-8-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (203); *трет*-бутил-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил) октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат (204); 3-(5-(3-фтор-4-((3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (205); 3-(5-(4-((6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (206); *трет*-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (207); *трет*-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (208); 3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (209); 3-(5-(4-((8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (210); 3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (211-212); *трет*-бутил-7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилат (213); *трет*-бутил-(2S,4R)-4-(*трет*-бутокси)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксилат (214-215); *трет*-бутил-6-((2-(2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,6-
 диазаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилат (216); 3-(5-(3-фтор-4-(((R)-2-((R)-1-гидрокси-1-
 фенилэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-
 2,6-дион (217); 3-(5-(3-фтор-4-(((R)-2-((S)-1-гидрокси-1-фенилэтил)пирролидин-1-
 ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (218); 3-(5-(3-фтор-
 4-((6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (219); 3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-метилазепан-1-ил)метил)-
 пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (220); 3-(5-(3-фтор-4-((4-
 гидроксис-3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (221); 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-
 ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (222); 3-(5-(3-фтор-
 4-((3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (223); 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)-
 пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (224); 3-(5-(3-фтор-4-((2-
 гидроксис-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (225); 3-(5-(3-фтор-4-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)пиридин-
 2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (226); 3-(5-(4-((3-ацетил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (227); метил-8-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-
 оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-
 карбоксилат (228); 3-(5-(4-((3-бензоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)-3-
 фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (229); 3-(5-(3-фтор-4-((3-
 гидроксис-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (230); 3-(5-(4-((1-(циклопропанкарбонил)-1,8-
 диазаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (231); 3-(5-(3-фтор-4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-1-
 ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (232); 3-(5-(4-((5-
 ацетил-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (233); 3-(5-(3-фтор-4-((3-(4-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-
 ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (234); 3-(5-(4-((4-
 бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-
 ил)пиперидин-2,6-дион (235); *трет*-бутил-((3S,5S)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-
 оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (236);
 3-(5-(3-фтор-4-((4-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-
 ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (237); 3-(5-(4-((3-(2-хлорфенил)-3-

гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (238); 3-(5-(3-фтор-4-(((4aR,8R,8aR)-8-гидроксиоктагидрохиолин-1(2H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (239); метил-(2S,3R)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксилат (240); 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-(п-толил) пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (241); 3-(5-(4-((3-(3-хлорфенил)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (242); 3-(5-(3-фтор-4-((4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (243); 3-(5-(3-фтор-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (244); 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (245); *трет*-бутил-7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (246); 3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (247); метил-((3S,4S)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат (248); 3-(5-(4-((3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (249); 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (250); 3-(5-(4-((2-ацетил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (251); метил-7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (252); 3-(5-(3-фтор-4-((3-фтор-3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (253); 3-(5-(3-фтор-4-((1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (254); 3-(5-(3-фтор-4-((5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (255); 3-(5-(4-((3-(2,5-диметилфенил)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (256); 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (257); 3-(5-(3-фтор-4-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (258); 3-(5-(4-((6,7-дигидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

дион (259); 3-(5-(3-фтор-4-((4-фторпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (260); 3-(5-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (261); 3-(5-(3-фтор-4-((3-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (262); 3-(5-(4-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (263); 3-(5-(4-((1,3-диметил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (264); 3-(5-(4-((2,3-диметил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (265); 3-(5-(3-фтор-4-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (266); 3-(5-(4-((5-хлор-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1Н)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (267); 3-(5-(4-((8-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (268); 3-(5-(4-((6-ацетил-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (269); 3-(5-(4-((1-ацетил-1,7-диаза Spiro[4.4]нонан-7-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (270); метил-7-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,7-диаза Spiro[4.4]нонан-1-карбоксилат (271); 3-(5-(4-((6-ацетил-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (272); метил-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-6-карбоксилат (273); 3-(5-(4-((6-ацетилоктагидро-1Н-пирроло[3,4-б]пиридин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (274); метил-1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)октагидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-карбоксилат (275); 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (276); 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (277); 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (278); 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (279); 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (280); 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((3-(2-

гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (281); 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (282); 3-(5-(4-((5-хлор-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1Н)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (283); 3-(5-(4-((6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (284); 3-(5-(6-амино-5-((8-бензоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (285); 3-(5-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (286); 3-(5-(3,5-дифтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (287); 3-(5-(3,5-дифтор-4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (288); или 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (289).

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

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

иллюстративные или предпочтительные, являются иллюстративными и неограничивающими.

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

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

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

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

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

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

В соответствии с условным обозначением, используемым в данной области техники,  используется в настоящем документе в структурных формулах для отображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к сердцевинной структуре или структуре основной цепи.

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

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

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

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

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

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «фторалкил» включает в себя как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например подразумевается, что «C₁₋₄ фторалкил» включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения -CF₃ и -CH₂CF₃.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода, например, к метоксигруппе (-OCH₃). Например, «C₁₋₃ алкокси» обозначает алкоксигруппы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода.

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

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома углерода от насыщенного кольцевого атома углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если после символа «С» в нижнем регистре представлены числа, то нижний регистр с большей конкретикой отражает число атомов углерода, которое может содержать определенная циклоалкильная группа. Например, «C₃₋₆ циклоалкил» обозначает циклоалкильные группы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода.

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

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

Соединения формулы (I) могут формировать соли, которые также подпадают под объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то понимают, что ссылка на соединение согласно настоящему изобретению включает в себя ссылку на одну или несколько его солей. Термин «соль(и)» означает кислую(ые) и/или основную(ые) соль(и), образованные неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I) содержит как основной фрагмент, такой как амин или пиридин или имидазольное кольцо, и кислый фрагмент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (т. е., нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, как например приемлемые соли металла или амина, в которых катион не вносит существенный вклад в токсичность или биологическую активность соли. Тем не менее, другие соли могут быть применимы, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут выполняться в процессе получения, а потому подпадают под объем настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть получены, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в некоторой среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

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

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

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

Также следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также подпадают под объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Указанная физическая ассоциация включает в себя образование водородных связей. В определенных случаях, сольват может

быть выделен, например когда одна или несколько молекул растворителя заключена в кристаллическую структуру кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» охватывает как сольваты в растворах, так и способные к выделению сольваты. Иллюстративные сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватирования известны из уровня техники.

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

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

Подразумевается, что выражения «стабильное соединение» и «стабильная структура» указывают на соединение, которое в достаточной мере устойчиво для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с пригодной степенью чистоты и включение в состав эффективного терапевтического средства. Подразумевается, что в настоящем изобретении воплощены стабильные соединения.

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

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

Изоформа 1 (UniProt Q9UKS7-1)

METEAIIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGKLKCD
VCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFCPCF

CSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEEHLKERCHNYLQNVSM EA
AGQVM SHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLV PFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEK
LMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEV
APVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNM DGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTD
SESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALD TTKAPKGSLKDIYKVFNGEGEQ
IRAFKCEHCRVLFLDHV MYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH
(SEQ ID NO: 1)

Изоформа 2 (UniProt Q9UKS7-2)

METE AIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSS TPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGERP **FHC**
NQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFC SYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCN
YCGRSYKQRSSLEEHLKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLV
VPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSH
MMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSH
ENNM DGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAY
MKEDVKALD TTKAPKGSLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHV MYTIHMGCHG
YRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 2)

Изоформа 4 (UniProt Q9UKS7-4)

METE AIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSS TPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGERP **FHC**
NQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFC SYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCN
YCGRSYKQRSSLEEHLKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHGEKLMRFSYPDIHFDMNL T
YEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNR
IERPISRETADSHENNM DGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGH PA
LNPKRKQSPAYMKEDVKALD TTKAPKGSLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDH
V MYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 3)

Изоформа 6 (UniProt Q9UKS7-6)

METE AIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSS TPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGK LKCD
VCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPF
CSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEEHLKERCHNYLQNVSM EA
AGQVM SHHDS (SEQ ID NO: 4)

Изоформа 7 (UniProt Q9UKS7-7)

METE AIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSS TPNGQHASPSHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRLPNGERP **FHC**

NQCGASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVPPMEDCKE
QEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYE
KEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIE
RPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPAL
NPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHV
MYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 5)

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

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

Изоформа 1 (UniProt Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRVTRPGSHRQGKDNLERDPSGGCVPDFLPQAQDSNHFIM
ESLFCESGDSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEMYSDDESSRLLGPD
ERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKCLKDVCGMVCIGPNVLM
VHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLS**SGEKPFKCPFCNYACRRRDALTG
HLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQSLSTEAQALAGQPGD
EIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDPYDVNS
GGYEKDVLEVAHHSLEPGFGSSLA FVGA EHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQLP
GRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLL YRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAG
VVSLPQGPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKA
FKCEHCRILFLDHVMFTIHMGC HFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ
ID NO: 7)

Изоформа 2 (UniProt Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLQSGDSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANS
SIKVEMYSDDESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGK
LKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLS**SGEKP
KCPFCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNY
LQSLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVG
EKQMRFSLSLDPYDVNSGGYEKDVLEVAHHSLEPGFGSSLA FVGA EHLRPLRLPPTNCIS
ELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLL YRPRGPLTDPGASPSNGC

QDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQPPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPS
KEVLRVVGESGEPVKAFKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCHGFRDPFECNICGYHSQDRYE
FSSHIVRGENKVG (SEQ ID NO: 8)

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

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

В контексте настоящего документа белок «Aiolos» кодируется геном IKZF3. Белок Aiolos также известен как «цинковый палец» 3 семейства IKAROS, ZNFN1A3, «цинковый палец» 3 подсемейства 1A, белок «цинковый палец» 1 семейства Ikaros и AIO. Белок Aiolos включает в себя изоформы, кодируемые аминокислотными последовательностями Q9UKT9-1, Q9UKT9-3, Q9UKT9-4, Q9UKT9-6, Q9UKT9-7, Q9UKT9-8, Q9UKT9-9 и Q9UKT9-14. Белок Aiolos также включает в себя изоформы, кодируемые аминокислотными последовательностями Q9UKT9-2, Q9UKT9-5, Q9UKT9-10, Q9UKT9-11, Q9UKT9-12, и Q9UKT9-13, Q9UKT9-15 и Q9UKT9-16.

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

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

Используемые в настоящем документе термины «лечить», «проведение лечения» и «лечение» относятся к любому типу вмешательства или процесса, проводимого на субъекте, или введения субъекту активного агента с целью реверсии, смягчения,

улучшения состояния, ингибирования или замедления, или предупреждения прогрессирования, развития, степени тяжести или рецидивирования ассоциированного с болезнью симптома, осложнения, состояния или биохимического показателя. Наоборот, термины «профилактика» или «предупреждение» относятся к введению субъекту, у которого заболевание отсутствует, с целью предупреждения возникновения заболевания. Термины «лечить», «проведение лечения» и «лечение» не охватывают «профилактику» или «предупреждение».

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

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «клетка» относится к клетке, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка *ex vivo* может являться частью образца ткани, извлеченного из некоторого организма, такого как млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в культуре клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка *in vivo* представлять собой клетку, находящуюся в некотором организме, таком как млекопитающее.

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

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

Используемое в настоящем документе выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или несущую среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное

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

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

Полезность

Соединения формулы (I) применимы для лечения злокачественной опухоли.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату из соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера или его таутомера, и дополнительного(ых) терапевтического(их) средства(средств) для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении и/или профилактике множества заболеваний или нарушений, ассоциированных с активностью белка Helios. Комбинированный препарат может применяться для снижения уровня белка Helios, уровня активности Helios и/или уровня экспрессии Helios в клетках с целью регуляции дифференцировки Treg.

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

композиции может применяться любой способ введения. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение формулы (I), вводят перорально. Согласно другим вариантам осуществления соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение формулы (I), вводят парентерально.

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

Согласно одному аспекту, соединение(я) формулы (I) вводят последовательно до введения иммуноонкологического средства. Согласно другому аспекту, соединение(я) формулы (I) вводят одновременно с иммуноонкологическим средством. Согласно еще одному аспекту, соединение(я) формулы (I) вводят последовательно после введения иммуноонкологического средства.

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

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

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

Определенные стимулирующие и ингибирующие молекулы являются представителями суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством

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

Согласно одному аспекту, Т-клеточные ответы быть стимулированы комбинацией соединения формулы (I) и одного или нескольких из (i) антагониста белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин 1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4, и (ii) агониста белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

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

Еще одни средства для комбинированной терапии включают в себя средства, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, включая без ограничения антагонисты CSF-1R, такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13/169264; WO14/036357).

Согласно другому аспекту, соединения формулы (I) могут применяться с одним или несколькими из агонистических средств, которые связываются с положительными костимулирующими рецепторами, блокирующими средствами, которые ослабляют сигнальный путь посредством ингибирующих рецепторов, антагонистами и одним или несколькими средствами, которые системно увеличивают количество противоопухолевых

Т-клеток, средствами, которые преодолевают различные иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют ингибирующее воздействие на рецептор (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют Treg (например, с применением моноклонального анти-CD25 антитела (например, даклизумаб) или посредством истощения *ex vivo* на анти-CD25 гранулах), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предупреждают анергию или истощение Т-клеток) и средств, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в опухолевых очагах.

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

Согласно другому аспекту, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист PD-1, такой как антагонистическое анти-PD-1 антитело. Подходящие анти-PD-1 антитела включают в себя, например, OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). Иммуноонкологическое средство также может включать в себя пидилизумаб (CT-011), хотя специфичность его связывания с PD-1 находится под вопросом. Другим подходом к таргетированию рецептора PD-1 является рекомбинантный белок, составленный из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-фрагментом IgG1, называемый AMP-224.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Согласно другому аспекту, иммуноонкологическое средство представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

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

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

Типы злокачественных опухолей, которые могут подвергаться лечению соединением формулы (I) включают в себя без ограничения злокачественные опухоли головного мозга, злокачественные опухоли кожи, злокачественные опухоли мочевого пузыря, злокачественные опухоли яичника, злокачественные опухоли молочной железы, злокачественные опухоли желудка, злокачественные опухоли поджелудочной железы, злокачественные опухоли предстательной железы, злокачественные опухоли толстого кишечника, злокачественные опухоли крови, злокачественные опухоли легкого и злокачественные опухоли костей. Примеры таких типов злокачественных опухолей включают в себя нейробластому, карциному кишечника, такую как карцинома прямой кишки, карциному толстого кишечника, семейную аденоматозную полипозную карциному и наследственный неполипозный колоректальный рак, карциному пищевода, карциному губы, карциному гортани, карциному гортаноглотки, карциному языка, карциному слюнных желез, карциному желудка, аденокарциному, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, карциному почки, карциному паренхимы почки, карциному яичника, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, хориокарциному, карциному поджелудочной железы, карциному предстательной железы, карциному яичка, карциному молочной железы, карциному мочевыводящих путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиомы, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, острый лимфолейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), острый миелолейкоз (AML), хронический миелолейкоз (CML), Т-клеточный лимфолейкоз

взрослых, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), гепатоцеллюлярную карциному, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, хориоидную меланому, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

Одно или несколько дополнительных фармацевтических средств или способов лечения, например, таких как противовирусные средства, химиотерапевтические средства или другие противораковые средства, иммуностимуляторы, иммуносупрессанты, облучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL-2 и GM-CSF), и/или ингибиторы тирозинкиназы, могут необязательно применяться в комбинации с соединениями формулы (I) для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с белком Helios. Указанные средства могут быть включены в комбинацию с соединениями согласно настоящему изобретению в единой лекарственной форме, или указанные средства могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают в себя, например, алкилирующие средства (включая без ограничения азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (CYTOXAN®), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилен-тиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

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

При лечении меланомы соединения формулы (I) также могут применяться в комбинации с вакцинальной терапией. Вакцины против меланомы представляют собой вакцины, в некоторой степени аналогичные противовирусным вакцинам, которые применяются для предупреждения вызванных вирусами заболеваний, таких как полиомиелит, корь и эпидемический паротит. Ослабленные клетки меланомы или части

клеток меланомы, называемые антигенами, могут вводиться в виде инъекции пациенту для стимулирования иммунной системы организма с целью разрушения клеток меланомы.

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

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

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

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

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

Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включают в себя терапевтические средства на основе антител, такие как трастузумаб (HERCEPTIN®), антитела к

костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10 или TGF- β).

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

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

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

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может необязательно включать в себя, по меньшей мере, один ингибитор передачи сигналов (STI). «Ингибитор передачи сигналов» представляет собой средство, которое селективно ингибирует одну или несколько критически важных стадий в путях передачи сигналов в клетках злокачественной опухоли с нормальным функционированием, приводя тем самым к апоптозу. Подходящие STI включают в себя без ограничения: (i) ингибиторы bcr/abl киназы, например, такие как STI 571 (GLEEVEC®); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), например, такие как ингибиторы киназ (IRESSA®, SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein et al., *Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)], и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI) например, такие как L-744,832 (Kohl et al., *Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы семейства киназ Akt или пути Akt, например, такие как рапамицин (см., например, Sekulic et al., *Cancer Res.*, 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла, например, такие как флавопиридол и UCN-01 (см., например, Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы, например, такие как LY294002 (см., например, Vlahos et al., *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)). В качестве альтернативы, по меньшей мере, один STI и по меньшей мере одно соединение формулы (I) могут находиться в отдельных фармацевтических композициях. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI могут вводиться пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере одно соединение формулы (I) может вводиться первым, по меньшей мере один STI может вводиться первым, или по меньшей мере одно соединение формулы (I) и по меньшей мере один STI могут вводиться в одно и то же время. Дополнительно, в случае применения более одного соединения формулы (I) и/или STI, соединения могут вводиться в любом порядке.

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

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

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

Хронические вирусные инфекции, которые могут подвергаться лечению с применением комбинированного лечения согласно настоящему изобретению, включают в себя без ограничения заболевания, вызванные вирусом гепатита С (HCV), вирусом папилломы человека (HPV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом простого герпеса (HSV), вирусом Эпштейн-Барра (EBV), вирусом ветряной оспы, вирусом коксаки, вирусом иммунодефицита человека (HIV).

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

Примеры подходящих NRTI включают в себя зидовудин (AZT); диданозин (ddl); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BCH-I0652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и поименованный как бета-L-2',3'-дидезокси-5-фторцитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают в себя невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BHAP, U-90152); эфавиренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442

(1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают в себя саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); ласинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1549. Другие противовирусные средства включают в себя гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафусид и Yissum Project №11607.

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

Фармацевтические композиции

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

Соединения формулы (I) могут вводиться любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути введения, и в дозе, эффективной для предусмотренного лечения. Соединения и композиции соединения формулы (I) могут вводиться для любого из применений, описанных в настоящем документе, любым подходящим способом, например, перорально, например в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает в себя лекарственные формы с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, дисперсии, высушенные распылением), сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально, парентерально, например, в виде подкожных, внутривенных, внутримышечных или интратеральных инъекционных или инфузионных методик (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в носовые перегородки, например, в виде ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозиториев. Они могут вводиться как таковые, но, как правило, они вводятся вместе с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

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

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

Таблетка может быть приготовлена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для производства таблеток. Иллюстративные вспомогательные вещества включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, например, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; средства, способствующие гранулированию, и разрыхлители, например, такие как микрокристаллическая целлюлоза, кросскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, например, такие как крахмал, желатин, поливинилпирролидон и акация; и лубриканты, например, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может как не иметь покрытия, так и быть снабжена покрытием, нанесенным посредством известных методик, либо для маскировки неприятного вкуса лекарства, либо для отсрочивания разрыхления и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, пролонгируя тем самым эффекты активного ингредиента на более длительный период времени. Иллюстративные водорастворимые вещества, маскирующие вкус, включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Иллюстративные вещества для отсрочивания по времени включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и ацетатбутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть приготовлены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере

одной его соли по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, например, таким как карбонат кальция; фосфат кальция; и каолин.

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

Водная суспензия может быть приготовлена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, подходящим для производства водной суспензии. Иллюстративные вспомогательные вещества, подходящие для производства водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, средства, способствующие суспендированию, например, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и камедь акации; средства, способствующие диспергированию, или увлажнители, например, такие как встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, такие как полиоксиэтилена стеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, такими как гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, например, такие как полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, такие как полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, например, такой как этил- и *n*-пропил-*пара*-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один вкусоароматизатор; и/или по меньшей мере один подсластитель, включая без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии могут быть приготовлены, например, путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли либо в растительном масле, например, таком как арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло; и кокосовое масло; либо в минеральном масле, например, таком как жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, например, такой как пчелиный воск; твердый парафин; и цетиловый спирт. Для получения приятной на вкус масляной

суспензии, в нее может добавляться по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше в настоящем документе, и/или по меньшей мере один вкусоароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, включая без ограничения, например, антиоксидант, например, такой как бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

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

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли может быть приготовлена, например, в виде эмульсии типа «масло-в-воде». Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов общепринятым образом. Масляная фаза может быть представлена без ограничения, например, в виде растительного масла, например, такого как оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, например, такого как жидкий парафин; и их смесей. Хотя данная фаза может содержать лишь эмульгатор, она также может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора и жира или масла, или и жира и масла. Подходящие эмульгаторы включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, лецитин соевых бобов; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, такие как сорбитана моноолеат; и продукты конденсирования неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, такие как полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат. Гидрофильный эмульгатор предпочтительно включен в состав вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Также предпочтительно включение в состав как масла, так и жира. Эмульгатор(ы) в присутствии или в отсутствие стабилизатора(ов) формируют вместе так называемый эмульгирующий воск, и указанный воск формирует вместе с маслом и жиром так называемую эмульгирующую основу для мази, которая

образует масляную дисперсную фазу лекарственных форм в виде кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, вкусоароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе согласно настоящему изобретению, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина, лаурилсульфат натрия, дистеарат глицерина, отдельно или вместе с воском или другими веществами, хорошо известными в данной области техники.

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

Составы для парентерального введения могут находиться в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Такие растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких носителей или разбавителей, указанных для применения в составах для перорального введения, или посредством использования других подходящих средств, способствующих диспергированию, или увлажнителей и средств, способствующих суспендированию. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие адъюванты и пути введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также может вводиться путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая солевой раствор, декстозу или воду, или вместе с циклодекстрином (т. е., каптизолом), соразтворителем солюбилизатором (т. е., пропиленгликолем) или мицеллярным солюбилизатором (т. е., Tween 80).

Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В числе приемлемых несущих сред и растворителей может применяться вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или среды

для суспендирования традиционно применяются стерильные жирные масла. С этой целью может применяться любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъекционных препаратов находят свое применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

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

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

Фармацевтически приемлемые носители включают в лекарственные формы в соответствии с целым рядом факторов, находящихся в рамках компетенции средних специалистов в данной области техники. Такие факторы включают в себя без ограничения: тип и природу активного средства, включаемого в состав лекарственной формы; субъекта, которому подлежит ввести композицию, содержащую указанное средство; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтические показания, являющиеся целью воздействия. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водную, так и неводную жидкую среду, а также ряд твердых и полутвердых лекарственных форм. В дополнение к активному средству, такие носители могут включать в себя целый ряд различных ингредиентов и добавок, причем указанные дополнительные ингредиенты включают в состав по целому ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих веществ, и т. п., хорошо известные средним специалистам в данной области техники. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, вовлеченных в их определение, могут быть найдены в разнообразных легко доступных источниках, например, таких как документ Allen, L. V. Jr. *et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes)*, 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

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

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению можно обрабатывать в соответствии с общепринятыми способами фармации с получением медицинских средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты общепринятым фармацевтическим процедурам, таким как стерилизация, и/или могут содержать общепринятые адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, буферы, и т. п. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно снабжены кишечнорастворимыми покрытиями. Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как увлажнители, подсластители, вкусоароматизаторы и ароматизаторы.

Для терапевтических целей активные соединения согласно настоящему изобретению обычно комбинируют с одним или несколькими адъювантами, подходящими для указанного пути введения. Для перорального введения, соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, сложными алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, солями натрия и кальция фосфорной и

серной кислот, желатином, камедью акации, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или заключены в капсулы для общепринятого введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать лекарственную форму с контролируемым высвобождением, которая может быть предоставлена в виде дисперсии активного соединения в гидрокипропилметилцеллюлозе.

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

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

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

подлежащих введению компонентов, инструкции по введению и/или инструкции по смешиванию компонентов.

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

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

Как правило, соединения вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в совокупности называемыми в настоящем документе фармацевтическими носителями), выбранными подходящим образом с учетом предполагаемой формы введения, например, пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и согласующимися с общепринятой фармацевтической практикой.

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

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

Обычный инъекционный препарат получают путем асептического внесения по меньшей мере одного из соединений формулы (I) (250 мг) внутрь флакона, асептической

лиофилизации и герметизации. Для применения, содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического солевого раствора с получением инъекционного препарата.

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

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

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

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения формулы (I) или его сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизм конкретного применяемого соединения, скорость и степень всасывания, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, применяемые в комбинации с конкретно применяемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий анамнез подвергаемого лечению пациента, и подобные факторы, хорошо известные в медицины.

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

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

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

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

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

Способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены целым рядом путей, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, наряду со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, что следует понимать специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Все процитированные в настоящем документе ссылки включены тем самым в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих применяемым реагентам и веществам и пригодны для проведения преобразований. Кроме того, следует понимать, что при описании способов синтеза, описанных ниже, все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, реакционной температуры, продолжительности

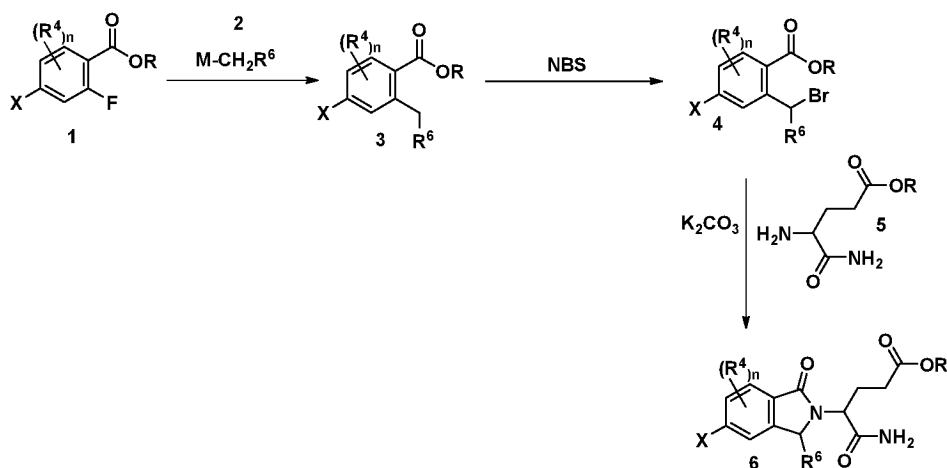
эксперимента и методик выделения продуктов реакции, выбраны в виде условий, стандартных для данной реакции, что станет сразу понятно специалисту в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза следует понимать, что функциональная группа, присутствующая на различных частях молекулы, должна быть совместима с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с реакционными условиями, будут совершенно очевидны специалисту в данной области техники, и тогда могут применяться альтернативные способы. Иногда для получения целевого соединения согласно настоящему изобретению может потребоваться принятие решения об изменении последовательности стадий синтеза или о выборе какой-либо определенной технологической схемы вместо другой схемы. Также следует понимать, что другим общим соображением при планировании какого-либо пути синтеза в данной области является рациональный выбор защитной группы, применяемой для защиты реакционно-способных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором для квалифицированного практикующего специалиста описано множество альтернатив, является документ Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons, 207).

Соединения формулы (I) могут быть получены с учетом способов, проиллюстрированных на последующих схемах. Представленный в настоящем документе конечный продукт представляет собой соединение, характеризующееся той же структурной формулой, что и формула (I). Следует понимать, что любое соединение формулы (I) может быть получено в соответствии со схемами путем выбора соответствующих реагентов с соответствующими заместителями. Средним специалистом в данной области техники могут быть легко подобраны растворители, величины температур, величины давления и другие реакционные условия. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть легко получены средним специалистом в данной области техники. Компоненты соединений определены в настоящем документе или в другом месте настоящего описания.

Общие пути синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, проиллюстрированы на схемах 1–2, где значения заместителей R₁, R₂, R₄ и R₆ определены ранее в тексте или представляют собой функциональную группу, которая может быть преобразована до целевого конечного заместителя. Заместитель X представляет собой уходящую группу, такую как галогенид (предпочтительно I, Br или Cl) или трифлат. Заместитель M представляет собой подходящий контрагент реакции сочетания, такой как бороновая кислота, сложный бороновый эфир или станнан. Заместитель R представляет

собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *трет*-бутил, метил, этил или бензил. Как представлено на схеме 1, общая методика получения соединений согласно настоящему изобретению включает в себя использование соответствующим образом замещенного арилфторида **1** в качестве исходного вещества. При обработке подходящим нуклеофилом, таким как промежуточное соединение **2**, где М может представлять собой MgBr или Li, могут быть получены замещенные арилгалогениды, такие как соединение **3**. Галогенирование, предпочтительно бромирование, может осуществляться путем обработки соединения **3** такими реагентами, как N-бромсукцинимид, с получением бромида **4**. Обработка соединения **4** амином **5** в щелочных условиях, таких как карбонат калия, будет приводить к начальному замещению вторичного бромида с последующей циклизацией с получением лактама **6**.

Схема 1

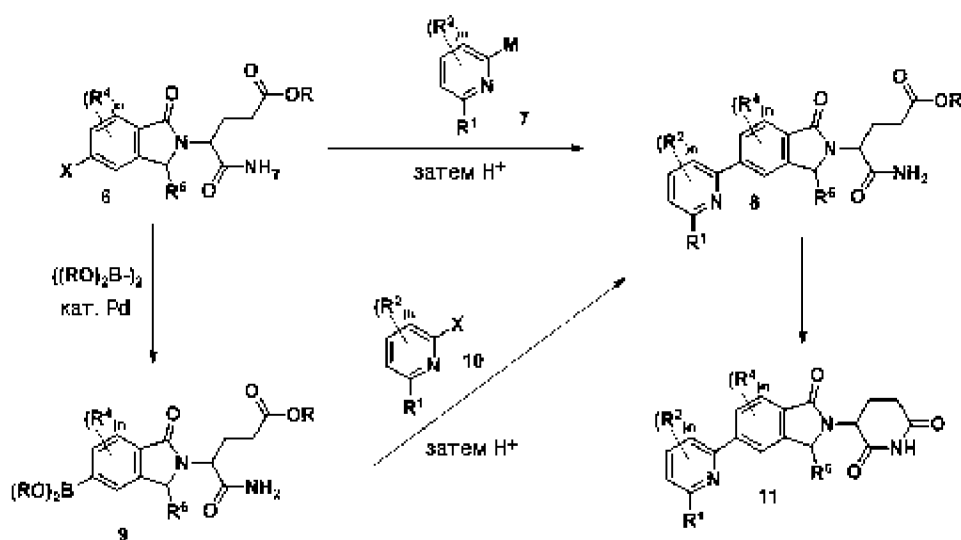


Если М представляет собой стannан, то соединение **6** может быть объединено с соответствующим образом замещенным гетероциклом **7** в реакции сочетания по Стилле с применением подходящей каталитической системы (например, $Pd(PPh_3)_4$ или бис(трифенилфосфин)дихлорпалладий (II)/CuI) с получением соединения **8**. В качестве альтернативы, соединение **6** может быть преобразовано до бороновой кислоты или сложного боронового эфира **9** в условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники. Бороновая кислота или сложный бороновый эфир **9** могут быть объединены с соответствующим образом замещенным гетероциклом **10** в реакции сочетания по Сузуки-Мияура с применением подходящего палладий-содержащего катализатора (например, $Pd(PPh_3)_4$ или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II)) в присутствии подходящего основания (например, карбоната цезия, фосфата калия или бикарбоната натрия) с получением соединения **8**.

В зависимости от конкретного выбора защитной группы R для кислоты в промежуточном соединении **8**, для его преобразования до соединения **11** могут

потребуется различные условия (Схема 2). Например, если R = метил, этил или бензил, то для прямого преобразования соединения **8** до соединения **11** может быть предпочтительна индуцированная основанием циклизация соединения **8** с использованием подходящего основания (например, LiHMDS) в подходящем растворителе (например, в тетрагидрофуране). Если R = *трет*-бутил, то для прямого преобразования соединения **8** до соединения **11** может быть предпочтительна индуцированная кислотой циклизация соединения **12** с использованием подходящей кислоты (например, бензолсульфоновой кислоты) в подходящем растворителе (например, в ацетонитриле). В некоторых случаях, может быть предпочтительно использование двухстадийной методики с первоначальным высвобождением свободной карбоновой кислоты, соответствующей соединению **8**, с использованием условий, соответствующих конкретной защитной группе R для кислоты. Такие способы хорошо известны среднему специалисту в области органического синтеза. Например, если R = *трет*-бутил, то предпочтительным может быть гидролиз в кислой среде с использованием подходящей кислоты (например, трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты). Если R = метил, этил или бензил, то предпочтительным может быть гидролиз в щелочной среде с использованием подходящего основания (например, LiOH). В других случаях, если R = бензил, то может быть выигрышно снятие защиты путем осуществления гидрогенолиза, катализируемого палладием. После высвобождения, для внутримолекулярной атаки боковым первичным амином карбоновая кислота может быть активирована воздействием тионилхлорида/диметилформамида или карбонилдиимидазола/диметиламинопиридина с получением соединения **11**.

Схема 2



Примеры

Последующие примеры иллюстрируют конкретные варианты осуществления согласно настоящему изобретению и не ограничивают объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то химические сокращения и обозначения, а также научные сокращения и обозначения, характеризуются их обычными и общеупотребительными значениями. Дополнительные сокращения, использованные в разделе «Примеры» и в других местах настоящего раскрытия, определены выше. Обычные промежуточные соединения, как правило, применимы для получения более чем одного Примера. Соединения Примеров определяются Примером и стадией, на которой они были получены (например, «1-А» обозначает Пример 1, стадию А), или только Примером, где соединение представляет собой соединение, указанное в заголовке Примера (например, «1» обозначает соединение, указанное в заголовке Примера 1). В некоторых случаях описаны альтернативные способы получения промежуточных соединений или Примеров. Специалисты в области синтеза часто могут разработать альтернативные способы получения, которые могут быть предпочтительны с учетом одного или нескольких факторов, таких как более короткая продолжительность реакции, менее дорогие исходные вещества, простота эксплуатации или выделения, улучшенный выход, предрасположенность к катализу, отказ от токсичных реагентов, доступность специализированного инструментария и уменьшенное число линейных стадий, и т. д. Целью описания альтернативных способов получения является предоставление дополнительных возможностей для получения примеров согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях, некоторые функциональные группы в изложенных Примерах и пунктах формулы изобретения могут быть заменены хорошо известными из уровня техники биоизостерными заменами, например, посредством замены карбоксикислотной группы тетразолом или фрагментом фосфата.

Сокращения

ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
AIBN	2,2-азобисизобутиронитрил
BisPin	бис(пинаколато)дибор
n-BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин

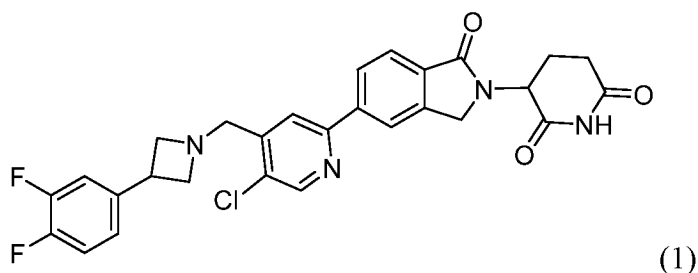
DME	диметиловый эфир
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	бис(дифенилфосфино)ферроцен
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
Hex	гексаны
H-Glu(OtBu)-NH ₂ HCl	<i>трет</i> -бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата гидрохлорид
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
основание Хунига	N,N-диизопропилэтиламин
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
MeCN	ацетонитрил
мин	минута(ы)
мл	миллилитр(ы)
NBS	<i>n</i> -бромсукцинимид
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(OAc) ₂	палладия (II) ацетат
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий
PhSO ₃ H	бензолсульфоновая кислота
PTSOH	<i>пара</i> -толуолсульфоновая кислота
TEA	триэтиламин
THF	тетрагидрофуран
XPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'- бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)

Способ 1 проведения препаративной HPLC: колонка XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-50% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 6 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS.

Способ проведения UHPLC-MS: колонка: Waters Acquity BEH Phenyl 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: начальное значение В, 0% В, конечное значение В, 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. Сбор фракций инициировали по сигналам MS.

Пример 1

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



Промежуточное соединение 1А: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(5-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон емкостью 20 мл загружали (2,5-дихлорпиридин-4-ил)метанол (0,2 г, 1,124 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (0,749 г, 1,685 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,022 г, 0,034 ммоль), 1,4-диоксан (5,62 мл) и 3 М водный K₃PO₄ (1,873 мл, 5,62 ммоль). Флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл), промывали солевым раствором, и разделяли слои. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем методом колоночной хроматографии ISCO (колонка 40 г Gold, элюирование 0-100% 20% метанольного раствора аммиака в DCM-DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(5-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (320 мг, 0,668 ммоль, выход 59,4%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Энантимерный избыток полученного вещества и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): m/z = 460,05 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 1В: 3-(5-(5-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(5-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,280 г, 0,609

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

Пример 1:

К раствору 3-(5-(5-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (40 мг, 0,091 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 3-(3,4-дифторфенил)азетидин гидрохлорид (21,5 мг, 0,104 ммоль), а затем основание Хунига (95 мкл, 0,545 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 3 часов. Затем ее охлаждали и дополнительно разбавляли DMF (0,5 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 35% В, 35-75% В в течение 22 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 3-(5-(5-хлор-4-((3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (25,2 мг, 0,046 ммоль, выход 51%). LC/MS (способ А): время удерживания 1,97 мин; MS (ES): $m/z = 537,17 [M+H]^+$; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (m, m 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,56 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,44 (d, J=17,4 Гц, 1H), 3,80-3,66 (m, 5H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H).

Примеры 2 – 5

Соединения, представленные в Таблице 1, получали в соответствии с методиками, описанными для Примера 1, заменяя 3-фенилазетидин соответствующим амином.

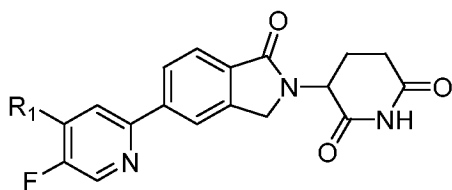


Таблица 1

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
2		453,30	1,32	A
3		521,12	1,88	A
4		503,08	1,85	A
5		501,01	1,58	A

Примеры 6 – 9

Соединения, представленные в Таблице 2, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 1, заменяя 3-фенилазетидин соответствующим амином.

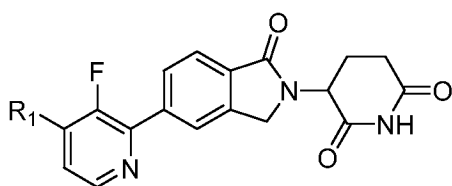
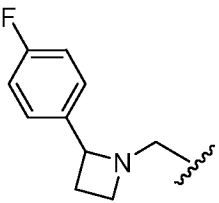
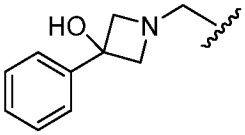


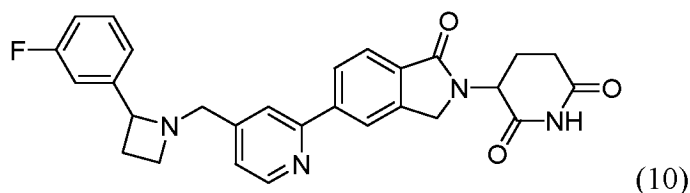
Таблица 2

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
6		521,18	1,70	A
7		453,21	1,23	A

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
8		503,33	1,73	A
9		501,18	1,41	A

Пример 10

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



Промежуточное соединение 10A: 1-циклопропил-3-фторбензол

В сцинтилляционный флакон емкостью 20 мл загружали 1-бром-3-фторбензол (500 мг, 2,86 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (258 мг, 3,00 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (55,9 мг, 0,086 ммоль), THF (10 мл) и водный K₃PO₄ (2,86 мл, 8,57 ммоль). Воздух замещали азотом, и нагревали реакционную смесь в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора. Реакционную смесь разбавляли эфиром. Органический слой концентрировали и очищали с использованием колонки с 40 г силикагеля методом ISCO, элюируя 0-5% EtOAc в гексанах. Соответствующие фракции объединяли, и выпаривали растворители с получением 261 мг (выход 67%) указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,26-7,19 (m, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,76 (dt, *J*=10,4, 2,1 Гц, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 2H), 0,74-0,69 (m, 2H).

Промежуточное соединение 10B: 1-(1,3-дибромпропил)-3-фторбензол

К раствору 1-циклопропил-3-фторбензола (180 мг, 1,322 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли бромид калия (346 мг, 2,91 ммоль) и раствор нитрат аммония-церия (1667 мг, 3,04 ммоль) в воде (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали. Спустя 0,75 ч, органический слой разделяли, промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на

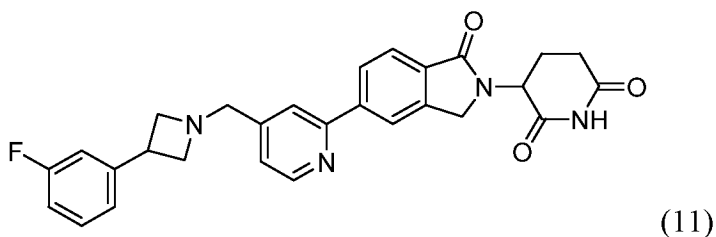
силикагеле (40 г) с использованием гексана в качестве элюента с получением указанного в заголовке продукта с выходом 64%. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35 (td, $J=8,0$, 5,9 Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16 (dt, $J=9,6$, 2,1 Гц, 1H), 7,04 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J=8,9$, 5,8 Гц, 1H), 3,58 (ddd, $J=10,4$, 7,9, 5,4 Гц, 1H), 3,44 (dt, $J=10,4$, 5,8 Гц, 1H), 2,76 (ddt, $J=14,8$, 9,0, 5,8 Гц, 1H), 2,55 (ddt, $J=15,0$, 7,9, 5,7 Гц, 1H).

Пример 10:

К 1-(1,3-дибромпропил)-3-фторбензолу (25 мг, 0,084 ммоль), растворенному в DMF (1 мл), добавляли 3-(5-(4-(аминометил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона дигидрохлорид (35,8 мг, 0,084 ммоль), а затем основание Хунига (0,118 мл, 0,676 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и очищали методом препаративной HPLC (способ 1) с получением 3,2 мг указанного в заголовке соединения. Аналитическая HPLC (способ В): время удерживания 1,68 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,2.

Пример 11

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



Промежуточное соединение 11А: *трет*-бутил-3-(2-тозилгидразинилиден)азетидин-1-карбоксилат

К *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (4 г, 23,4 ммоль) добавляли 4-метилбензолсульфоногидразид (4,35 г, 23,4 ммоль), а затем толуол (8 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением *трет*-бутил-3-(2-тозилгидразинилиден)азетидин-1-карбоксилат (7,133 г, 21 ммоль, выход 90%). MS (ES): $m/z = 337,9$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (br s, 1H), 7,71 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,53-4,44 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). Ссылки: 1) Allwood, D. M. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 328-338; 2) Barluenga, J. *Nat. Chem.*, 2009, 1, 494-499.

Промежуточное соединение 11В: *трет*-бутил-3-(3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-3-(2-тозилгидразинилиден)азетидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,589 ммоль), (3-фторфенил)бороновую кислоту (124 мг, 0,884 ммоль) и карбонат цезия (288 мг, 0,884 ммоль) помещали во флакон с функцией сброса давления в условия вакуума на 30 мин. Флакон обратно заполняли азотом. В атмосфере азота добавляли безводный 1,4-диоксан (3 мл). Флакон герметизировали и нагревали до 110°C в течение 18 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и удаляли растворитель с получением остатка, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-40% EtOAc в гексанах) с получением *трет*-бутил-3-(3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата (65 мг, 0,26 ммоль, выход 43,9%). ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,47-7,30 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Пример 11:

К *трет*-бутил-3-(3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилату (61 мг, 0,243 ммоль) добавляли TFA/DCM (1:1, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением трифторацетата 3-(3-фторфенил)азетидина. К гидрохлориду 3-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (25 мг, 0,062 ммоль) и трифторацетату 3-(3-фторфенил)азетидина (20 мг, 0,075 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,107 мл, 0,615 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (13,8 мг, 0,028 ммоль, выход 46,3%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 25 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ А): время удерживания 1,16 мин. MS (ES): m/z = 484,9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,23 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,05 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 5,21-5,11 (m, 1H), 4,56 (br d, J=17,2 Гц, 1H), 4,43 (br d, J=17,3 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,74-3,69 (m, 3H), 3,22 (br s, 2H),

2,96-2,82 (m, 1H), 2,63 (br d, $J=17,3$ Гц, 1H), 2,44 (br dd, $J=12,4, 4,0$ Гц, 1H), 2,19-1,99 (m, 1H).

Примеры 12 – 27

Соединения, представленные в Таблице 3, получали в соответствии с методиками, описанными для Примера 1.

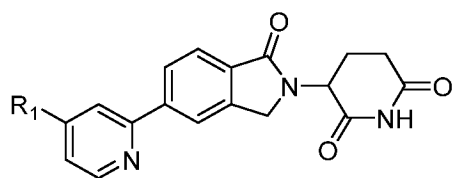
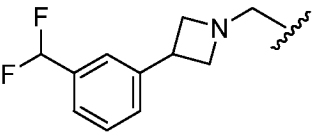
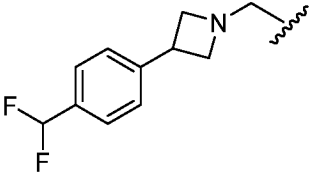
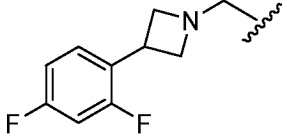
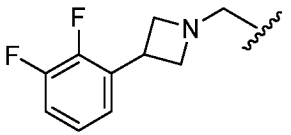
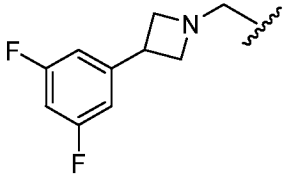
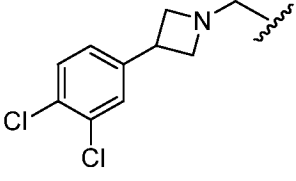
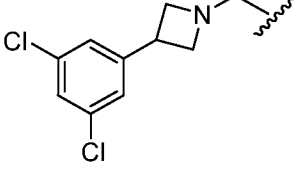
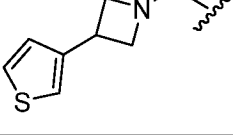


Таблица 3

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
12		485,2	1,05	A
13		484,9	1,16	A
14		501,2	1,22	A
15		500,9	1,28	A
16		501,3	1,24	A
17		535,2	1,20	A
18		534,9	1,28	A
19		535,2	1,25	A

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
20		517,2	1,13	A
21		517,0	1,25	A
22		503,2	1,62	B
23		503,2	1,09	A
24		503,2	1,09	A
25		535,1	1,41	A
26		535,1	1,28	A
27		473,1	1,01	A

Примеры 28 – 30

Соединения, представленные в Таблице 4, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 1, с использованием коммерчески доступных аминов.

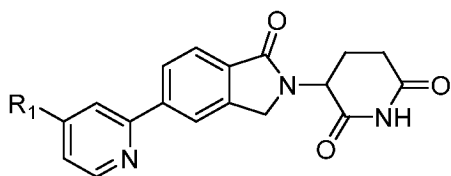
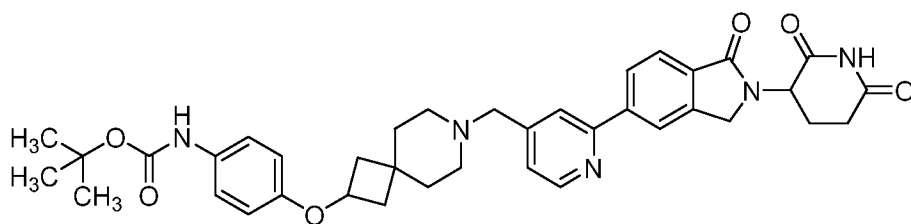


Таблица 4

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
28		505,9	1,14	A
29		482,2	1,07	A
30		496,1	1,17	A
31		485,2	1,07	A

Пример 32

трет-бутил-(4-((7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-2,6-диона метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат



(32)

К суспензии *трет*-бутил-(4-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамата (17,53 мг, 0,053 ммоль) и 3-(5-(4-(хлорметил)пиперидин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (15 мг, 0,041 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли основание Хунига (0,071 мл, 0,406 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях:

колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 38% В, 38-78% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 5,2 мг (19%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,11-9,01 (m, 1H), 8,68-8,58 (m, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 8,24-8,12 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,40-7,18 (m, 3H), 6,75-6,64 (m, 2H), 5,19-5,06 (m, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,58-4,32 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 5H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,47-2,18 (m, 7H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 5H), 1,4.

Примеры 33 – 67

Соединения, представленные в Таблице 5, получали в соответствии с методиками, описанными для Примера 1, заменяя *трет*-бутил-(4-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат соответствующим первичным или вторичным амином.

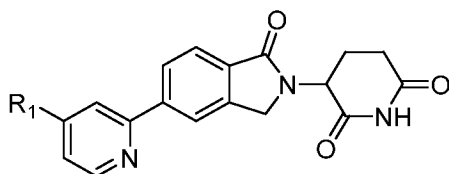
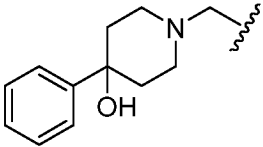
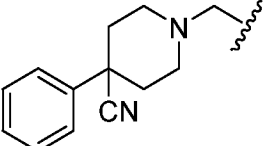
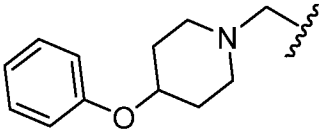
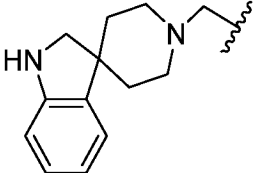
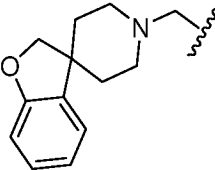
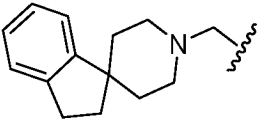
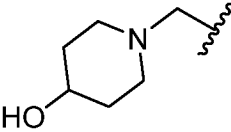
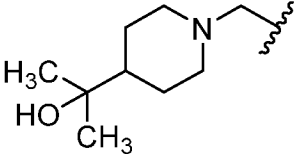
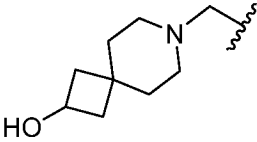
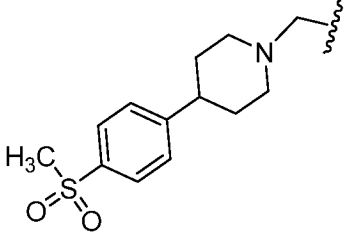
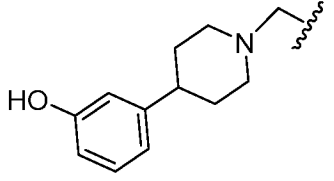
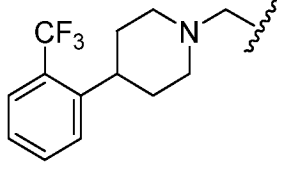
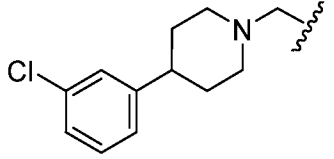
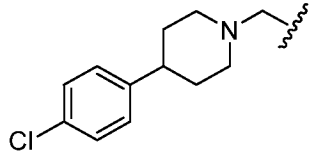
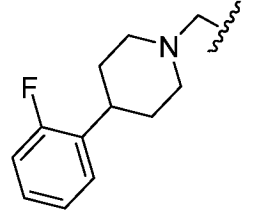
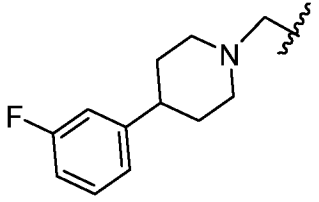
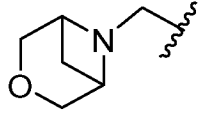
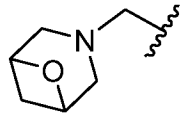


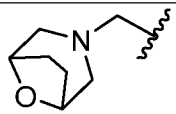
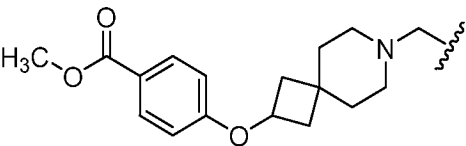
Таблица 5

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
33		407,2	0,83	A
34		421,2	0,87	A
35		421,2	0,86	A
36		427,0	1,00	A

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
37		483,1	1,10	A
38		483,3	1,19	A
39		421,2	0,84	A
40		421,3	0,89	A
41		423,19	0,94	A
42		423,19	0,94	A
43		497,1	1,06	A
44		493,4	1,15	A
45		575,9	1,17	A
46		497,1	1,19	A
47		501,2	0,93	A

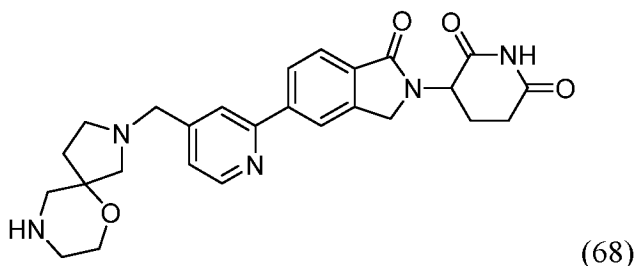
Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
48		511,2	1,1	A
49		520,4	1,26	A
50		511,1	1,23	A
51		522,3	0,91	A
52		523,2	1,30	A
53		521,1	1,38	A
54		435,2	0,84	A
55		477,1	0,97	A
56		474,9	0,91	A

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
57		573,2	0,99	A
58		511,2	1,0	A
59		563,1	1,38	A
60		529,2	1,27	A
61		529,10	1,42	A
62		513,1	1,23	A
63		513,2	1,18	A
64		432,9	0,85	A
65		433,1	0,92	A

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
66		447,2	0,98	A
67		609,0	1,39	A

Пример 68

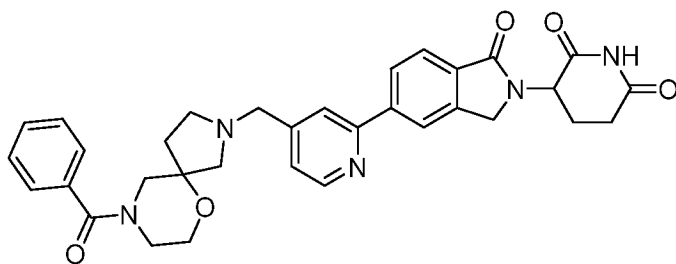
3-(5-(4-((6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К *трет*-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-9-карбоксилату (9,3 мг, 0,012 ммоль) во флаконе емкостью 2 драхмы добавляли 20% TFA в CH₂Cl₂ (1 мл, 0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в DMF. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 4,0 мг. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,70-8,61 (m, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 8,25-8,14 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,37 (br d, *J*=4,3 Гц, 1H), 5,13 (br dd, *J*=13,3, 5,3 Гц, 1H), 4,65-4,35 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,69-2,32 (m, 14H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H). LC MS: M+H=476,1 tr=0,88 мин (способ А).

Пример 69

3-(5-(4-((9-бензоил-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



(69)

К раствору 3-(5-(4-((6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (10 мг, 0,021 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли бензойную кислоту (3,85 мг, 0,032 ммоль), а затем HATU (11,99 мг, 0,032 ммоль) и основание Хунига (0,037 мл, 0,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 1% В, 1-41% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 22,5 мг. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12-10,89 (m, 1H), 8,89-8,74 (m, 1H), 8,39-8,17 (m, 3H), 7,96-7,84 (m, 1H), 7,61-7,39 (m, 5H), 5,24-5,02 (m, 1H), 4,67-4,40 (m, 3H), 3,84-3,62 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 13H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,15-1,93 (m, 2H). LC MS: M+H=580,2 tr=1,01 мин (способ А).

Примеры 70 – 88

Соединения, представленные в Таблице 6, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 1.

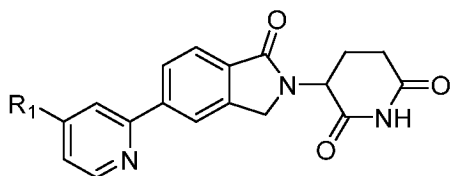
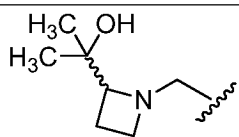
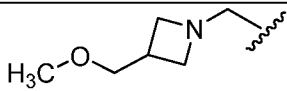
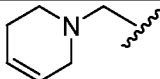
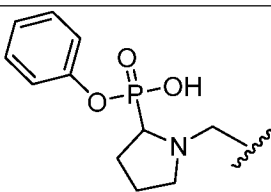
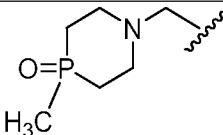
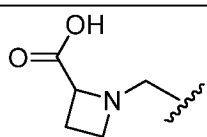
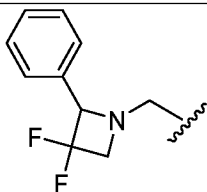
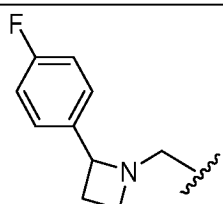
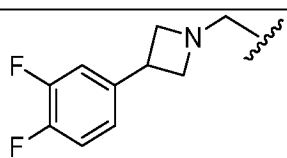
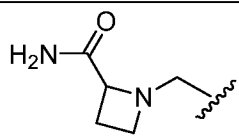
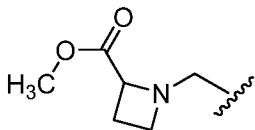
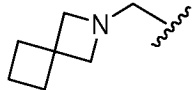
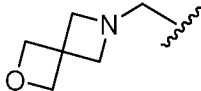
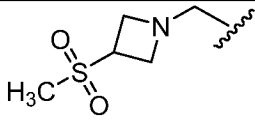
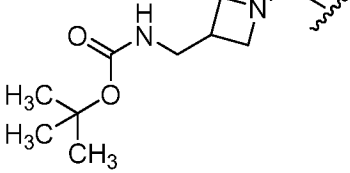
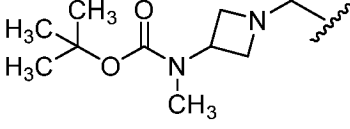


Таблица 6

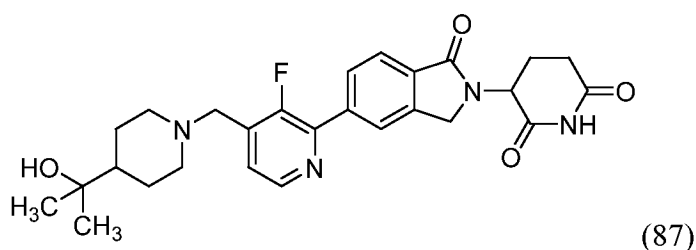
Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
70		449,2	1,06	A
71		435,12	1,17	A
72		417,2	1,07	A
73		561,0	1,06	A
74		467,3	0,89	A
75		435,0	0,94	A
76		503,1	1,27	A
77		485,2	1,09	A
78		503,1	1,19	A
79		434,1	0,82	A

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
80		449,0	0,96	A
81		431,2	0,93	A
82		433,3	0,87	A
83		447,1	0,92	A
84		469,2	1,05	B
85		520,2	1,53	B
86		520,2	1,34	B

* Абсолютную стереохимию не определяли.

Пример 87

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



Промежуточное соединение 87А: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метанол (1,00 г, 6,19 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (3,16 г, 7,12 ммоль),

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,069 г, 0,309 ммоль), ди-*трет*-бутил(метил)фосфония тетрафторборат (0,154 г, 0,619 ммоль), диоксан (50 мл) и водный K_2CO_3 (10,32 мл, 30,9 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали в течение 24 часов при 80°C при перемешивании. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, органический слой разделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с использованием колонки с 120 г силикагеля методом ISCO, элюируя 0-10% DCM в MeOH, с получением 2,37 г (86%) указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,56 (d, $J=4,68$ Гц, 1H) 8,08 (d, $J=7,86$ Гц, 2H) 8,07 (s, 1H) 7,94 (d, $J=7,70$ Гц, 1H) 7,54 (t, $J=4,98$ Гц, 1H) 6,41 (br s, 1H) 5,38 (br s, 1H) 4,92-4,99 (m, 3H) 4,51-4,64 (m, 2H) 2,16-2,45 (m, 5H) 1,45 (s, 9H).

Промежуточное соединение 87В: 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (2,38 г, 5,37 ммоль), растворенному в DCM (50 мл) и охлажденному на бане со льдом в воде, по каплям добавляли тионилхлорид (1,168 мл, 16,10 ммоль). Спустя 10 минут, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 20 мин, реакционную смесь концентрировали досуха, полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (60 мл), а затем добавляли PhSO_3H (1,867 г, 11,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (118°C). Спустя 3 ч, реакционную смесь концентрировали досуха, добавляли 30 мл 3 М HCl в MeOH, и перемешивали при 0°C приблизительно в течение 0,25 ч. Затем добавляли 70 мл EtOAc, и перемешивали реакционную смесь. Спустя 5 мин, смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде приблизительно в течение 0,5 часа. Указанное в заголовке соединение осаждали, фильтровали, промывали EtOAc, а затем сушили на воздухе (выход 74%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,02 (s, 1H) 8,61 (d, $J=4,68$ Гц, 1H) 8,14 (s, 1H) 8,05 (d, $J=8,00$ Гц, 1H) 7,89 (d, $J=8,00$ Гц, 1H) 7,68 (t, $J=5,07$ Гц, 1H) 5,17 (dd, $J=13,32$, 5,12 Гц, 1H) 4,94 (s, 2H) 4,53-4,62 (m, 1H) 4,41-4,50 (m, 1H) 2,88-3,00 (m, 1H) 2,58-2,69 (m, 1H) 2,36-2,48 (m, 1H) 2,02-2,11 (m, 1H).

Пример 87:

Во флакон емкостью 40 мл загружали 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (700 мг, 1,650 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,87 мл, 16,50 ммоль), DMF (20 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,87 мл, 16,50 ммоль), а затем нагревали в течение 1,5 часа при 80°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc,

дважды промывали 10% водным LiCl и солевым раствором, сушили над MgSO₄, а затем концентрировали. Смесь очищали с использованием колонки с 24 г силикагеля методом ISCO, элюируя 0-90% В в DCM, где В = 15% EtOH в EtOAc + 0,1% триэтиламина, с получением указанного в заголовке соединения с выходом 58,4% (486 мг) в форме свободного основания. MS (ES): $m/z = 495,2 [M+H]^+$, (рассчит. для C₂₇H₃₁FN₄O₄ 494,2); время удерживания согласно UHPLC-MS составило 1,16 мин; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,01 (s, 1H) 8,53 (d, *J*=4,68 Гц, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,04 (d, *J*=8,00 Гц, 1H) 7,87 (d, *J*=8,39 Гц, 1H) 7,53 (t, *J*=4,93 Гц, 1H) 5,16 (dd, *J*=13,32, 5,12 Гц, 1H) 4,56 (d, *J*=17,56 Гц, 1H) 4,44 (d, *J*=17,46 Гц, 1H) 4,05 (s, 1H) 3,64 (s, 2H) 2,88-2,99 (m, 3H) 2,59-2,67 (m, 1H) 2,36-2,48 (m, 1H) 2,02-2,09 (m, 1H) 1,98 (br t, *J*=10,78 Гц, 2H) 1,67 (br d, *J*=12,10 Гц, 2H) 1,29 (qd, *J*=12,21, 3,37 Гц, 2H) 1,12-1,22 (m, 1H) 1,04 (s, 6H).

Способ А проведения аналитической HPLC: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и УФ (220 нм).

Способ В проведения аналитической HPLC: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и УФ (220 нм).

Примеры 88 – 91

Соединения, представленные в Таблице 7, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 87.

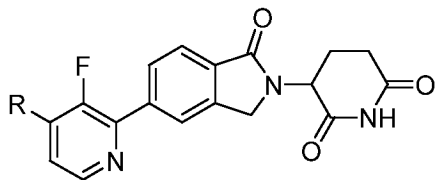
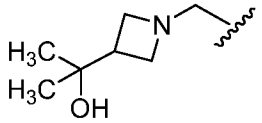
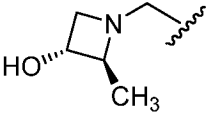
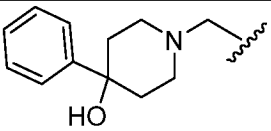


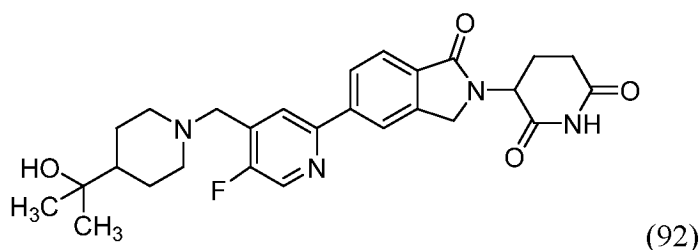
Таблица 7

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
88		449,0	1,04	В

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
89		467,20	1,11	В
90		439,2	0,90	В
91		529,2	1,01	В

Пример 92

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



Промежуточное соединение 92А: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(5-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон емкостью 20 мл загружали (2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)метанол (0,4 г, 2,476 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (получен способами, представленными в документе WO 2018102725) (1,650 г, 3,71 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,048 г, 0,074 ммоль), 1,4-диоксан (12,38 мл) и 3 М водный K₃PO₄ (4,13 мл, 12,38 ммоль). Флакон герметизировали, и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью этилацетат/вода (25/5 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле методом ISCO (колонка 40 г Gold, элюирование 0-100% 20% метанольным раствором аммиака в DCM-DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(5-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (650 мг, 1,466 ммоль, выход 59,2%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Энантиомерный избыток полученного вещества и

последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 444,04$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,62 (d, $J=4,68$ Гц, 1H) 8,08 (d, $J=7,86$ Гц, 2H) 8,07 (s, 1H) 7,94 (d, $J=7,70$ Гц, 1H) 7,54 (t, $J=4,98$ Гц, 1H) 6,41 (br s, 1H) 5,38 (br s, 1H) 4,92-4,99 (m, 3H) 4,51-4,64 (m, 2H) 2,16-2,45 (m, 5H) 1,45 (s, 9H).

Промежуточное соединение 92В: 3-(5-(5-фтор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

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

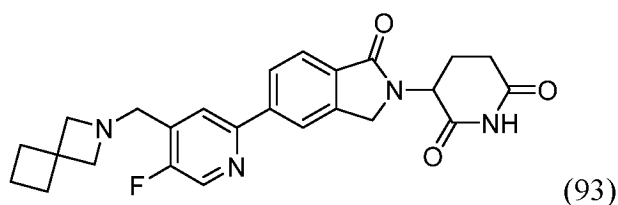
Пример 92:

К гидрохлориду 3-(5-(3-(хлорметил)-4-фторфенил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (55 мг, 0,130 ммоль), растворенному в DMF (650 мкл), добавляли гидрохлорид 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ола (50 мг, 0,280 ммоль), а затем основание Хунига (136 мкл, 0,780 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали и дополнительно разбавляли DMF (0,5 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 35% В, 35-75% В в течение 22 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 3-(5-(5-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-

ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (13,6 мг, 0,027 ммоль, выход 21,21%). LC/MS (способ А): время удерживания 1,02 мин; MS (ES): $m/z = 495,10 [M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,01 (s, 1H) 8,53 (d, $J=4,68$ Гц, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,04 (d, $J=8,00$ Гц, 1H) 7,87 (d, $J=8,39$ Гц, 1H) 7,53 (t, $J=4,93$ Гц, 1H) 5,16 (dd, $J=13,32, 5,12$ Гц, 1H) 4,56 (d, $J=17,56$ Гц, 1H) 4,44 (d, $J=17,46$ Гц, 1H) 4,05 (s, 1H) 3,64 (s, 2H) 2,88-2,99 (m, 3H) 2,59-2,67 (m, 1H) 2,36-2,48 (m, 1H) 2,02-2,09 (m, 1H) 1,98 (br t, $J=10,78$ Гц, 2H) 1,67 (br d, $J=12,10$ Гц, 2H) 1,29 (qd, $J=12,21, 3,37$ Гц, 2H) 1,12-1,22 (m, 1H) 1,04 (s, 6H).

Пример 93

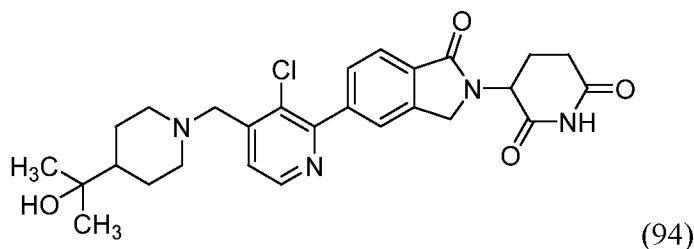
3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Пример 93 получали в соответствии с общей методикой, описанной в Примере 92. $m/z = 449,00 [M+H]^+$; время удерживания (способ В): 1,06 мин.

Пример 94

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



Промежуточное соединение 94А: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон емкостью 20 мл загружали (2,3-дихлорпиридин-4-ил)метанол (400 мг, 2,247 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 (получен способами, раскрытыми в документе WO 2018102725) (1498 мг, 3,37 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (43,9 мг, 0,067 ммоль), 1,4-диоксан (12 мл) и 3 М водный K₃PO₄ (3,75 мл, 11,24 ммоль). Флакон герметизировали и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли смесью этилацетат/вода (25/5 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем методом колоночной хроматографии ISCO (колонка 40 г Gold, элюирование 0-100% 20% метанольным раствором аммиака в DCM-DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (700 мг, 1,400 ммоль, выход 62,3%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Энантиомерный избыток полученного вещества и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 460,03 [M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,62 (d, $J=4,68$ Гц, 1H) 7,85 – 7,62 (m, 6H), 5,71 (br s, 1H) 5,38 (br s, 1H) 4,92-4,99 (m, 3H) 4,51-4,64 (m, 2H) 2,16-2,45 (m, 5H) 1,45 (s, 9H).

Промежуточное соединение 94В: гидрохлорид 3-(5-(3-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-хлор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,7 г, 1,52 ммоль) в DCM (7,5 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,33 мл, 4,52 ммоль). Спустя 10 минут, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 30 минут, реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в уксусной кислоте (3 мл), и добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,53 г, 3,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 25 минут. Реакционную смесь концентрировали досуха. Затем к остатку добавляли 4 мл 3 М HCl в MeOH, и перемешивали реакционную смесь при 0°C (баня со льдом в воде) до полного растворения. Затем добавляли 12 мл этилацетата, и перемешивали реакционную смесь. Спустя 5 минут, реакционную смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде в течение 30 минут. Осадок фильтровали, промывали этилацетатом, а затем сушили на воздухе с получением 3-(5-(3-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 0,940 ммоль, выход 61,8%) в виде гидрохлорида. MS (ES): $m/z = 404,1, 406,1 [M+H]^+$ и $[M+2H]^+$, соответственно.

Пример 94:

К гидрохлориду 3-(5-(3-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (25 мг, 0,06 ммоль), растворенному в DMF (650 мкл), добавляли гидрохлорид 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ола (15,3 мг, 0,09 ммоль), а затем основание Хунига (60 мкл, 0,30 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и дополнительно разбавляли DMF (0,5 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95

ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 35% В, 35-75% В в течение 22 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 3-(5-(3-хлор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (15,8 мг, 0,030 ммоль, выход 52,3%). LC/MS (способ А): время удерживания 1,03 мин; MS (ES): $m/z = 511,20$ $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,01 (s, 1H) 8,21 (d, $J=4,68$ Гц, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,81 (m, 2H) 7,41 (t, $J=4,93$ Гц, 1H) 5,16 (dd, $J=13,32, 5,12$ Гц, 1H) 4,56 (d, $J=17,56$ Гц, 1H) 4,44 (d, $J=17,46$ Гц, 1H) 4,05 (s, 1H) 3,64 (s, 2H) 2,88-2,99 (m, 3H) 2,59-2,67 (m, 1H) 2,36-2,48 (m, 1H) 2,02-2,09 (m, 1H) 1,98 (br t, $J=10,78$ Гц, 2H) 1,67 (br d, $J=12,10$ Гц, 2H) 1,29 (qd, $J=12,21, 3,37$ Гц, 2H) 1,12-1,22 (m, 1H) 1,04 (s, 6H).

Примеры 95 – 97

Соединения, представленные в Таблице 8, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 93.

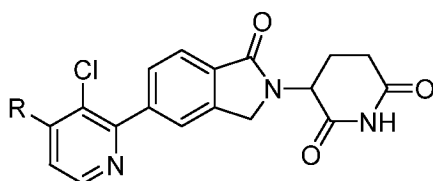
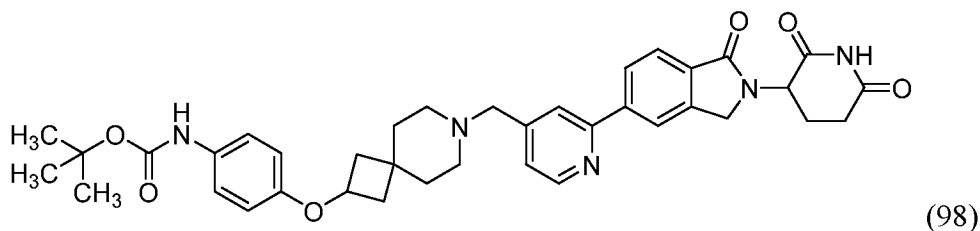


Таблица 8

Пример №	R ₁	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
95		511,20	1,05	В
96		497,20	0,96	В
97		483,10	1,01	В

Пример 98

трет-бутил-(4-((7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат



Промежуточное соединение 98A: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В колбу емкостью 100 мл загружали (2-хлорпиридин-4-ил)метанол (1,50 г, 10,45 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 (6,96 г, 15,67 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,204 г, 0,313 ммоль), диоксан (50 мл) и водный K₃PO₄ (17,41 мл, 52,2 ммоль). Колбу герметизировали и замещали воздух азотом, а затем нагревали в течение ночи при 60°C при перемешивании. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, органический слой сушили над MgSO₄, а затем концентрировали. Твердое вещество очищали с использованием колонки с силикагелем методом ISCO, элюируя 0-85% DCM/В [В = 15% EtOH в EtOAc + 0,1% триэтиламина] с получением 3,01 г (выход 68%) указанного в заголовке соединения. MS (ES): m/z = 426,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 98B: гидрохлорид (S)-3-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

К *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (7,1 г, 16,69 ммоль), растворенному в DCM (110 мл) и охлажденному на бане со льдом в воде, по каплям добавляли тионилхлорид (3,63 мл, 50,1 ммоль). Спустя 10 мин, баню со льдом в воде удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 0,5 ч, реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (110 мл), а затем добавляли PhSO₃H (5,81 г, 36,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 118°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Затем добавляли 70 мл 3 М HCl в MeOH, и перемешивали смесь при 0°C (баня со льдом в воде) до полного растворения. Затем добавляли 150 мл EtOAc, и перемешивали смесь. Спустя приблизительно 5 мин, смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде приблизительно в течение 0,5 ч. Осажденные вещества фильтровали, промывали холодным EtOAc, а затем сушили на воздухе до получения указанного в заголовке

соединения с выходом 89%. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05-10,98 (m, 1H), 8,76 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=5,1, 1,2$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,56 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H).

Пример 98:

К суспензии *трет*-бутил-(4-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамата (17,53 мг, 0,053 ммоль) и 3-(5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (15 мг, 0,041 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли основание Хунига (0,071 мл, 0,406 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 38% В, 38-78% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Сбор фракций инициировали по сигналам MS и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 5,2 мг (19%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11-9,01 (m, 1H), 8,68-8,58 (m, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 8,24-8,12 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,40-7,18 (m, 3H), 6,75-6,64 (m, 2H), 5,19-5,06 (m, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,58-4,32 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 5H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,47-2,18 (m, 7H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 5H), 1,48-1,40 (m, 9H) LC/MS (способ В): время удерживания 1,56 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 660,2.

Примеры 99 – 108

Соединения, представленные в Таблице 9, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 98, заменяя *трет*-бутил-(4-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат соответствующим первичным или вторичным амином.

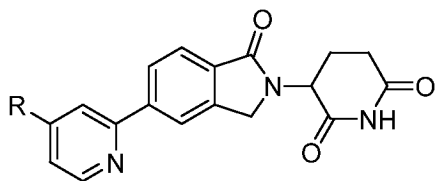
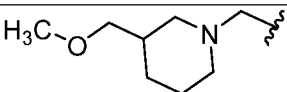
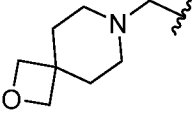
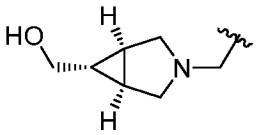
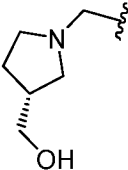
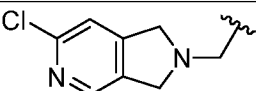
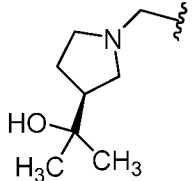
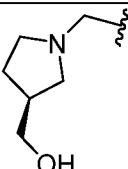
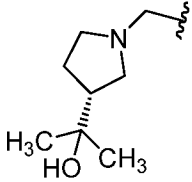
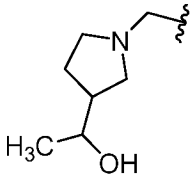
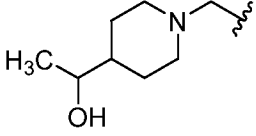


Таблица 9

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
99		462,7	0,93	В
100		461,4	0,86	В
101		447,2	0,88	В
102		435,1	0,87	В
103		488,2	0,99	В
104		463,2	0,90	В
105		435,2	0,87	В
106		463,2	0,93	В
107		449,2	0,92	В
108		463,2	0,89	В

Примеры 109 – 115

Соединения, представленные в Таблице 10, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 149, с использованием соответствующего первичного или вторичного амина.

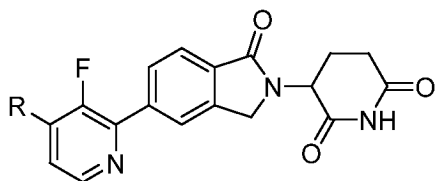
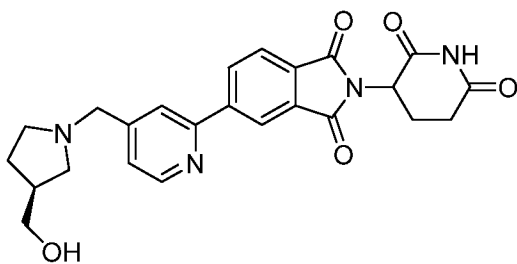


Таблица 10

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
109		453,0	0,91	B
110		481,1	0,92	B
111		481,2	1,02	B
112		467,2	0,95	B
113		481,2	0,94	B
114		439,2	0,90	B
115		439,2	0,90	B

Пример 116

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион



(116)

Промежуточное соединение 116A: 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

К 5-бромизобензофуран-1,3-диону (5 г, 22,03 ммоль), *трет*-бутил-4,5-диамино-5-оксопентаноату (4,45 г, 22,03 ммоль) и ацетату натрия (1,807 г, 22,03 ммоль) в бутылки емкостью 250 мл добавляли уксусную кислоту (50 мл). Бутыль герметизировали и нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и формировался осадок. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в условиях вакуума в течение 6 ч с получением 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (2 г, выход 25%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS: M-H=335.

Промежуточное соединение 116B: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил) изоиндолин-1,3-дион

К перемешанному раствору (2-хлорпиридин-4-ил)метанола (500 мг, 3,48 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли гексаметилдиолово (97%, 1,083 мл, 5,22 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 5 мин, а затем добавляли [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (227 мг, 0,348 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали диоксаном. Объединенный фильтрат переносили в герметизированную бутылку емкостью 250 мл. Затем добавляли 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (1 г, 2,97 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. Затем добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,312 г, 0,445 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали и очищали методом ISCO на 80 г колонке, 65 мл/мин, 0-15% MeOH в CH₂Cl₂. Целевой продукт элюировали 10% MeOH в CH₂Cl₂. После концентрирования получали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (370 мг, 0,962 ммоль, выход 32,4%) в виде не совсем белого

твёрдого вещества. MS: M+H=366; ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,67 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,17 (dd, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,97-2,75 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 9H), 2,18-2,01 (m, 1H).

Промежуточное соединение 116C: 5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (370 мг, 1,013 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,220 мл, 3,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (389 мг, 0,912 ммоль, выход 90%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. MS: M+H=384,2.

Пример 116:

К раствору 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (15 мг, 0,039 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли 1-(пирролидин-3-ил)этан-1-ол (8,91 мг, 0,077 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 3% В, 3-43% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (1,1 мг, 2,453 мкмоль, выход 6,28%). M+H=449,1 tr= 0,95 мин (способ В). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,83 (br s, 2H), 8,62 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (br s, 2H), 8,09 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,59 (br s, 1H), 5,20 (br dd, J=13,0, 5,6 Гц, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,40 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,00-2,78 (m, 4H), 2,75-2,56 (m, 3H), 2,56-2,52 (m, 4H), 2,21-2,00 (m, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,16 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Примеры 117 – 126

Соединения, представленные в Таблице 11, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 116, заменяя 5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-2-

(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион соответствующим первичным или вторичным амином.

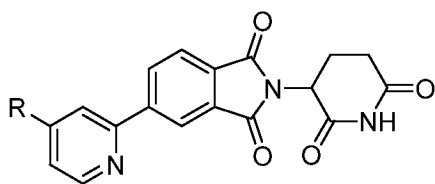
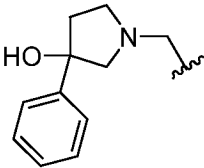
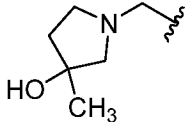


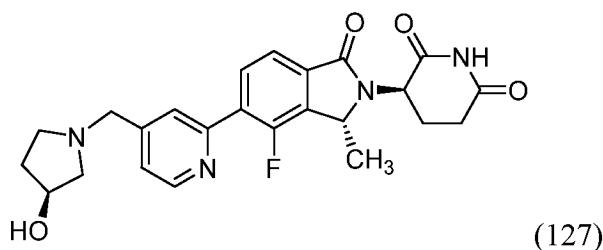
Таблица 11

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
117		477,2	1,01	B
118		477,2	0,99	B
119		463,1	0,98	B
120		491,2	1,05	B
121		477,1	1,19	B
122		475,2	1,02	B
123		435,1	0,98	B
124		425,1	0,90	B

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
125		511,0	1,20	B
126		449,1	1,0	B

Пример 127

(R)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 127A: 4-бром-2-этил-3-фторбензойная кислота

Раствор 4-бром-2,3-дифторбензойной кислоты (2,0 г, 8,44 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) охлаждали до -78°C, и по каплям добавляли 1 М раствор этилмагнийбромида в THF (8,44 мл, 25,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере азота в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям MeOH (15 мл) при 0°C. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления и распределяли остаток между EtOAc и 2 М водным HCl. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 40 г SiO₂, 0-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-бром-2-этил-3-фторбензойной кислоты (1 г, выход 48%). LC/MS (способ A): время удерживания 0,69 мин, [M-H]⁺ 245,1, 247,1; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,36 (s, ¹H), 7,68-7,53 (m, 2H), 2,95 (qd, *J* = 7,4, 2,6 Гц, 2H), 1,24-1,06 (m, 3H).

Промежуточное соединение 127B: метил-4-бром-2-этил-3-фторбензоат

К перемешанной смеси 4-бром-2-этил-3-фторбензойной кислоты (0,7 г, 2,83 ммоль) и K₂CO₃ (0,783 г, 5,67 ммоль) в ацетоне (15 мл) при комнатной температуре по каплям

добавляли диметилсульфат (0,541 мл, 5,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 14 ч и фильтровали через слой Celite. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 24 г SiO₂, 0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил 4-бром-2-этил-3-фторбензоата (0,51 г, выход 69%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,58-7,51 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,01 (qd, *J* = 7,4, 2,6 Гц, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 127C: метил-4-бром-2-(1-бромэтил)-3-фторбензоат

К перемешанному раствору метил-4-бром-2-этил-3-фторбензоата (0,515 г, 1,972 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли NBS (0,386 г, 2,170 ммоль), а затем AIBN (0,065 г, 0,394 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором 10% тиосульфата натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 24 г SiO₂, 0-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил-4-бром-2-(1-бромэтил)-3-фторбензоата (0,6 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70-7,53 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 6,16-5,87 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,95 (dd, *J* = 7,0, 1,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 127D: *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(5-бром-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К перемешанному раствору метил-4-бром-2-(1-бромэтил)-3-фторбензоата (0,86 г, 2,53 ммоль) и H-GLU(OTBU)-NH₂ HCl (0,845 г, 3,54 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли DIPEA (1,325 мл, 7,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления, и очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 40 г SiO₂, 0-10% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(5-бром-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,23 г, выход 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC/MS (способ A): время удерживания 1,19 мин, [M+23H]⁺ 451,3, 453,4.

Промежуточное соединение 127E: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-5-бром-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Промежуточное соединение 127D расщепляли методом препаративной SFC с использованием следующих условий: колонка Chiralpak IG (250 × 30 мм (5 мкм), 65% CO₂, элюирование 40% 5 нМ NH₄OAc в ACN/MeOH (1:1), 100 бар, скорость потока 160 г/мин, 40°C, отслеживание при 220 нм. Промежуточное соединение 127E элюировалось через 5,5 минут.

Условия аналитической SFC: колонка Chiralpak IG (250 × 4,6 мм (5 мкм), 65% CO₂, элюирование 35% 5 нМ NH₄OAc в ACN/MeOH (1/1), 100 бар, скорость потока 3,0 г/мин, 35°C, отслеживание при 220 нм. (RT = 7,5 минут).

Промежуточное соединение 127F: ((R)-2-((S)-1-амино-5-(*трет*-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-5-ил)бороновая кислота

К перемешанному раствору Промежуточного соединения 127E (3,5 г, 8,15 ммоль), ацетат калия (1,200 г, 12,23 ммоль), BisPin (3,11 г, 12,23 ммоль) в DME (150 мл) продували аргоном в течение 5 мин, и добавляли аддукт PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (0,666 г, 0,815 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 90°C и продолжали перемешивать в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение заново растворяли в диэтиловом эфире (150 мл), фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc (20 мл), фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением неочищенного *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-4-фтор-3-метил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата в виде черной жидкости. MS: M+H=477.

Промежуточное соединение 127G: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-4-фтор-5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали (2-хлорпиридин-4-ил)метанол (1,754 г, 12,22 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-4-фтор-3-метил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (3,88 г, 8,15 ммоль), диоксан (80 мл) и 2 М водный K₃PO₄ (12,22 мл, 24,44 ммоль). Колбу продували N₂ в течение 5 мин, а затем добавляли Pd(dtbpf)Cl₂ (0,265 г, 0,407 ммоль). Реакционную колбу герметизировали и нагревали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, органический слой разделяли и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом ISCO на 80 г колонке, 60 мл/мин, 0-20% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 40 мин. Целевой продукт элюировали 10% MeOH в CH₂Cl₂. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-4-фтор-5-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (700 мг, 1,530 ммоль, выход 18,78%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC MS: tr=0,76 мин. M+H=458,1.

Промежуточное соединение 127H: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К раствору Промежуточного соединения 127G (700 мг, 1,530 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,222 мл, 3,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Смесь подвергали центробежному упариванию для удаления растворителя с получением *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (700 мг, 1,471 ммоль, выход 96%). MS: M+H=476,4.

Промежуточное соединение 127I: (R)-3-((R)-5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К Промежуточному соединению 127H (525 мг, 1,103 ммоль) во флаконе добавляли AcOH (5 мл), а затем бензолсульфоновую кислоту (174 мг, 1,103 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и удаляли растворитель. Получали (R)-3-((R)-5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (443 мг, 0,937 ммоль, выход 85%) в виде черного твердого вещества. MS: M+H=402,3.

Пример 127:

К раствору 5-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (15 мг, 0,039 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли (S)-пирролидин-3-ол (6,50 мг, 0,075 ммоль) и основание Хунига (0,033 мл, 0,187 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 1% В, 1-41% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Получали (R)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (12,6 мг, 0,027 ммоль, выход 73,3%). LC MS: M+H=453,2 tr=0,90 мин (способ В). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,04 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,71-7,57 (m, 2H), 7,39 (d, J=4,6 Гц, 2H), 5,05 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 4,94 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,82 (br dd, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,22 (br

s, 2H), 3,76-3,64 (m, 3H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 8H), 2,54 (s, 13H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,41-2,20 (m, 3H), 2,10-1,94 (m, 4H), 1,90 (s, 4H), 1,63-1,47 (m, 8H).

Примеры 128 – 142

Соединения, представленные в Таблице 12, получали в соответствии с методиками, описанными для Примера 127, заменяя хлорид при получении Промежуточного соединения 127H соответствующим первичным или вторичным амином.

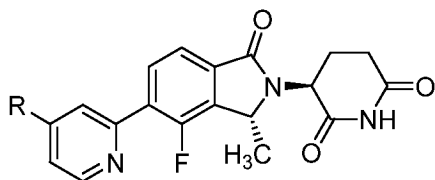


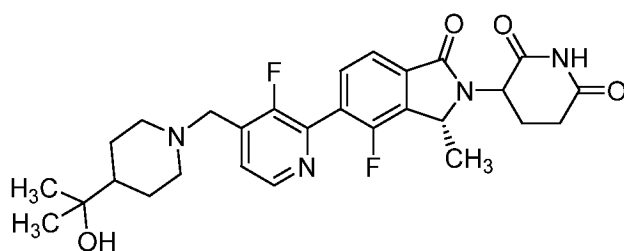
Таблица 12

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
128		453,0	0,94	В
129		495,2	0,96	В
130		495,2	0,96	В
131		467,1	0,94	В
132		509,1	0,97	В
133		467,1	0,94	В
134		481,1	0,97	В
135		495,1	0,98	В

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
136		493,1	0,96	В
137		439,1	0,94	В
138		453,0	0,91	В
139		529,2	1,07	В
140		467,1	0,97	В
141		529,1	1,23	В
142		455,1	0,90	В

Пример 143

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



(143)

Промежуточное соединение 143А: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К раствору (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метанола (100 мг, 0,619 ммоль) в диоксане (3 мл) при комнатной температуре добавляли гексаметилдиолово (243 мг, 0,743 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 2 мин. Затем добавляли [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (40,3 мг, 0,062 ммоль). Реакционный сосуд

герметизировали и нагревали при 100°C в течение 80 мин. Реакционную смесь фильтровали через Celite. M+H=292,1.

К полученному фильтрату добавляли Промежуточное соединение 130Е (50 мг, 0,116 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 2 мин. Затем добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (8,18 мг, 0,012 ммоль), реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали и очищали методом ИСО на 40 г колонке, 40 мл/мин, 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 30 мин. Целевой продукт элюировали 10% MeOH в CH₂Cl₂. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали с получением *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (26 мг, 0,049 ммоль, выход 42,3%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC MS: M+H=476 tr=0,86 мин (способ А). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,57 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,84-7,70 (m, 2H), 7,60 (t, J=5,0 Гц, 1H), 7,38-7,17 (m, 2H), 6,73 (br s, 1H), 5,41-5,28 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 3H), 4,75 (t, J=7,7 Гц, 1H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,44-2,18 (m, 4H), 1,69-1,58 (m, 5H), 1,49-1,40 (m, 10H), 1,37-1,22 (m, 2H), 1,05-0,79 (m, 1H).

Промежуточное соединение 143В: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (26 мг, 0,055 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (7,93 мкл, 0,109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (27 мг, 0,049 ммоль, выход 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC MS: MS: M+H=494,3.

Промежуточное соединение 143С: (R)-3-((R)-5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-((R)-5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (27 мг, 0,055 ммоль) в AcOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли бензолсульфоновую кислоту (8,65 мг, 0,055 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 130°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли с получением (R)-3-((R)-5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (22 мг, 0,047 ммоль, выход 86%) в виде коричневого твердого вещества. LC MS: M+H=420,3.

Пример 143:

К раствору 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (15 мг, 0,039 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ол (6,82 мг, 0,048 ммоль), а затем основание Хунига (0,021 мл, 0,119 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 8% В, 8-48% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением 3-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (7,8 мг, 0,014 ммоль, выход 59,1%). LC MS: t_r =0,968 мин (способ В), $M+H$ =527,2. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (br d, J =19,7 Гц, 1H), 8,54 (d, J =4,7 Гц, 2H), 7,78-7,64 (m, 4H), 7,59 (t, J =5,0 Гц, 2H), 5,06 (q, J =6,5 Гц, 1H), 4,95 (q, J =6,6 Гц, 1H), 4,82 (br dd, J =12,4, 5,2 Гц, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,52-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,94-2,79 (m, 5H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 4H), 2,54 (s, 16H), 2,48-2,28 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,96 (br t, J =11,0 Гц, 4H), 1,66 (br d, J =11,8 Гц, 4H), 1,53 (br d, J =6,7 Гц, 3H), 1,51 (br d, J =6,8 Гц, 3H), 1,38-1,21 (m, 4H), 1,21-1,09 (m, 2H), 1,03 (s, 11H).

Пример 144

Соединение, представленное в Таблице 13, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 14, заменяя бензилхлорид при получении Промежуточного соединения 143С соответствующим первичным или вторичным амином.

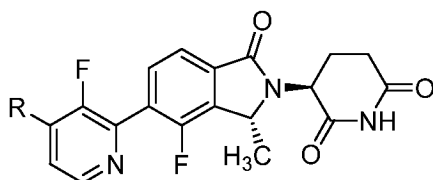
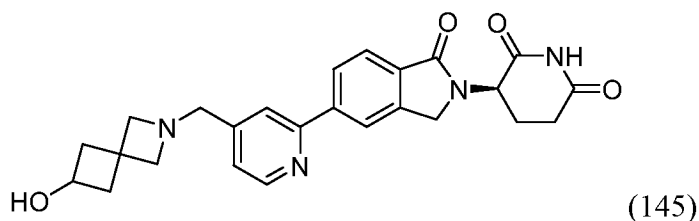


Таблица 13

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
144		471,2	0,91	A

Пример 145

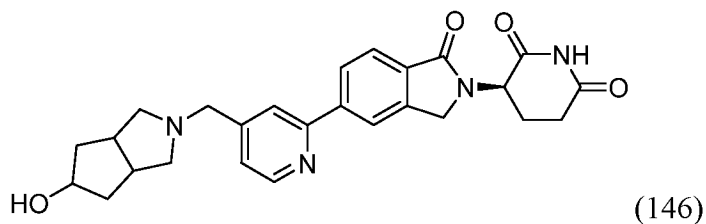
(S)-3-(5-(4-((6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К раствору *трет*-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (43 мг, 0,202 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) добавляли 3 М хлороводород (0,504 мл, 2,016 ммоль) в метил-*трет*-бутиловом эфире. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли, остаток повторно растворяли в DMF (1 мл). К полученному раствору добавляли Промежуточное соединение 101В (74,6 мг, 0,202 ммоль), а затем основание Хунига (0,070 мл, 0,403 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; градиент: выдерживание в течение 2 минут при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 3,7 мг (3,9%). MS (ES): $m/z = 447,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 1H), 8,79 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J=13,0, 5,0$ Гц, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,23-4,07 (m, 4H), 3,98 (br t, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,63 (br d, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 4H).

Пример 146

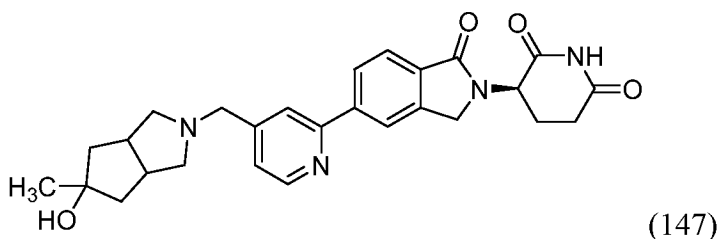
(3S)-3-(5-(4-((5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К раствору *трет*-бутил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (30 мг, 0,132 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (10,17 мкл, 0,132 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли, и повторно растворяли остаток в DMF (1 мл). К полученному раствору добавляли Промежуточное соединение 101B (48,8 мг, 0,132 ммоль), а затем основание Хунига (0,046 мл, 0,264 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 6% В, 6-47% В в течение 23 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 40,5 мг (64,4%). MS (ES): $m/z = 461,20 [M+H]^+$. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,56 (br d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,03-3,81 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,01-2,78 (m, 1H), 2,66 (br d, $J=9,5$ Гц, 2H), 2,61 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,37-2,21 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,42 (br d, $J=12,8$ Гц, 2H).

Пример 147

(3S)-3-(5-(4-((5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 147А: *трет*-бутил-5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (56 мг, 0,249 ммоль) в THF при 0°C добавляли метилмагнийбромид (746 мкл, 0,746 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением ацетата аммония. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над

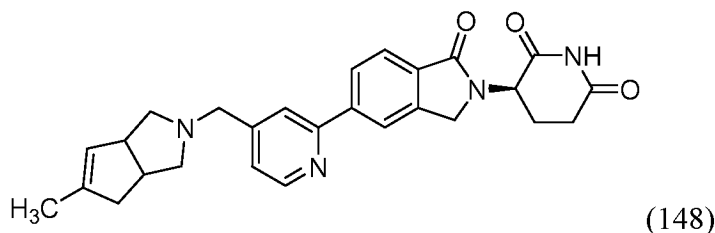
сульфатом натрия и концентрировали. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,55-3,42 (m, 2H), 3,35 (dd, $J=11,2, 3,5$ Гц, 2H), 2,68 (br d, $J=4,2$ Гц, 2H), 1,93 (br dd, $J=13,4, 8,4$ Гц, 2H), 1,67 (br dd, $J=13,4, 5,0$ Гц, 2H), 1,48-1,43 (m, 9H), 1,32 (s, 3H).

Пример 147:

К раствору *трет*-бутил-5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (30 мг, 0,124 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли TFA (9,58 мкл, 0,124 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли, и заново растворяли остаток в DMF (1 мл). К полученному раствору добавляли Промежуточное соединение 101B (46,0 мг, 0,124 ммоль), а затем основание Хунига (0,043 мл, 0,249 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 9% В, 9-49% В в течение 23 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Полученное вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 12% В, 12-52% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 20,2 мг (32%). MS (ES): $m/z = 475,30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34 (br d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,16 (br dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,56 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,44 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,04-2,82 (m, 1H), 2,72 (br d, $J=9,2$ Гц, 2H), 2,68-2,58 (m, 3H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,30 (br t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,81 (br dd, $J=12,8, 8,5$ Гц, 2H), 1,50 (br d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,16 (s, 3H).

Пример 148

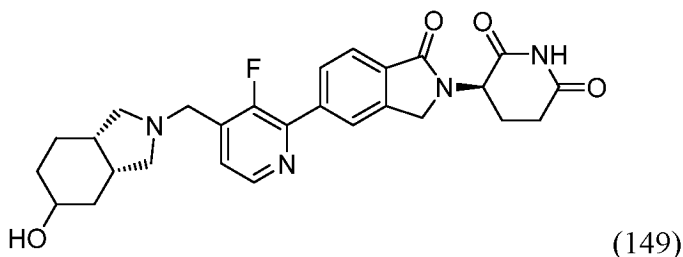
(3S)-3-(5-(4-((5-метил-3,3а,4,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К раствору *трет*-бутил-5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (30 мг, 0,124 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли TFA (9,58 мкл, 0,124 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли, и заново растворяли остаток в DMF (1 мл). К полученному раствору добавляли Промежуточное соединение 101B (46,0 мг, 0,124 ммоль), а затем основание Хунига (0,043 мл, 0,249 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 9% В, 9-49% В в течение 23 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS и УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Полученное вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 8,1 мг (14,3%). MS (ES): $m/z = 457,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 149

(3S)-3-(5-(3-фтор-4-(((3aR,7aS)-5-гидроксиоктагидро-2H-изоиндол-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 149А: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В колбу емкостью 200 мл загружали (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метанол (2,55 г, 15,78 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 (8,00 г, 18,00 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,202 г, 0,900 ммоль), тетрафторборат ди-*трет*-бутил(метил)фосфония (0,447 г, 1,800 ммоль), диоксан (90 мл) и 3 М водный раствор K₂CO₃ (30,0 мл, 90 ммоль). Колбу герметизировали, и замещали воздух азотом. Реакционную смесь нагревали в течение 20 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, органический слой разделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Смесь очищали с использованием колонки с 220 г силикагеля методом ИСКО, элюируя 0-10% DCM в MeOH, с получением 5,45 г (выход 68%) указанного в заголовке соединения. MS (ES): m/z = 444,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 149В: гидрохлорид (S)-3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (5,30 г, 11,95 ммоль), растворенному в DCM (120 мл) и охлажденному на бане со льдом в воде, добавляли (по каплям) тионилхлорид (2,60 мл, 35,9 ммоль). Спустя 10 мин, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 30 мин, реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (60 мл), а затем добавляли PhSO₃H (4,16 г, 26,3 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником (118°C) в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха, и добавляли 30 мл 3 М HCl в MeOH. Смесь перемешивали при 0°C до полного растворения. Затем добавляли 70 мл EtOAc, и перемешивали смесь. Спустя приблизительно 5 минут, смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде приблизительно в течение 0,5 ч. Осажденные вещества фильтровали, промывали холодным EtOAc, а затем сушили на воздухе с

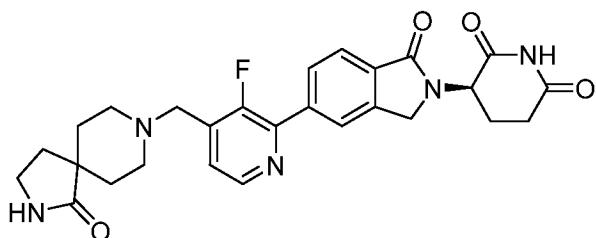
получением указанного в заголовке соединения с выходом 87%. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 11,02 (s, 1H) 8,61 (d, $J=4,68$ Гц, 1H) 8,14 (s, 1H) 8,05 (d, $J=8,00$ Гц, 1H) 7,89 (d, $J=8,00$ Гц, 1H) 7,68 (t, $J=5,07$ Гц, 1H) 5,17 (dd, $J=13,27$, 5,07 Гц, 1H) 4,94 (s, 2H) 4,58 (d, $J=17,46$ Гц, 1H) 4,45 (d, $J=17,56$ Гц, 1H) 2,89-2,99 (m, 1H) 2,57-2,67 (m, 1H) 2,38-2,48 (m, 1H) 2,01-2,10 (m, 1H).

Пример 149:

К раствору (S)-3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (55 мг, 0,142 ммоль) добавляли гидрохлорид (3aR,7aS)-октагидро-1H-изоиндол-5-ола (25,2 мг, 0,142 ммоль), а затем основание Хунига (0,050 мл, 0,284 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 4% В, 4-44% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 35,1 мг (50,2%). MS (ES): $m/z = 493,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58-8,50 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 5,16 (dd, $J=13,3$, 5,0 Гц, 1H), 4,57 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,44 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,30-1,10 (m, 9H).

Пример 150

(S)-3-(5-(3-фтор-4-((1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



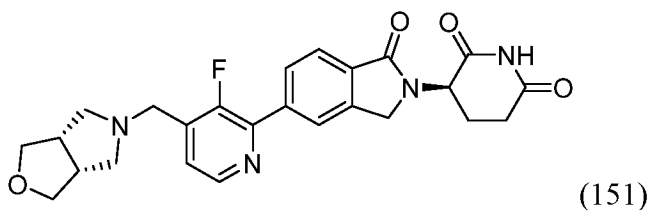
(150)

К раствору Промежуточного соединения 149В (55 мг, 0,142 ммоль) добавляли гидрохлорид 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-она (27,0 мг, 0,142 ммоль), а затем основание Хунига (0,074 мл, 0,425 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество

очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 5% В, 5-45% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 28,7 мг (40,2%). MS (ES): $m/z = 506,20 [M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,62-7,47 (m, 2H), 5,16 (dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,16 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,06-2,86 (m, 1H), 2,80 (br d, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,63 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,50-2,31 (m, 1H), 2,16 (br t, $J=11,0$ Гц, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,92 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,74 (td, $J=12,5, 3,7$ Гц, 2H), 1,35 (br d, $J=11,9$ Гц, 2H).

Пример 151

(S)-3-(5-(3-фтор-4-(((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

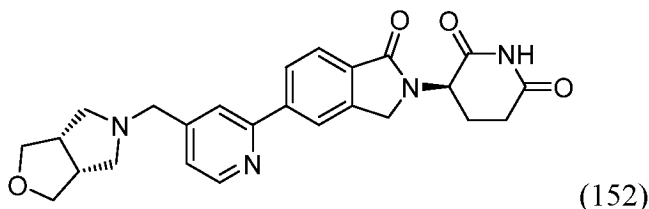


К раствору Промежуточного соединения 149В (30 мг, 0,077 ммоль) добавляли (3aR,6aS)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол (8,75 мг, 0,077 ммоль), а затем основание Хунига (0,027 мл, 0,155 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 4% В, 4-44% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 20,0 мг (54,8%). MS (ES): $m/z = 465,20 [M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,54 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=17,4$ Гц, 1H),

4,44 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,73-3,68 (m, 4H), 3,44 (m 1H), 3,07-2,86 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 3H), 2,15-1,96 (m, 1H).

Пример 152

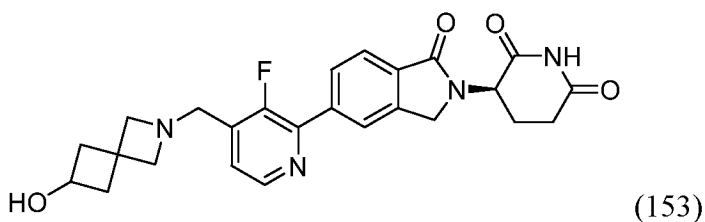
(S)-3-(1-оксо-5-(4-(((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К раствору Промежуточного соединения 98В (30 мг, 0,081 ммоль) добавляли (3aR,6aS)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол (9,18 мг, 0,081 ммоль), а затем основание Хунига (0,028 мл, 0,162 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 2% В, 2-42% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 36,6 мг (99,0%). MS (ES): $m/z = 447,20$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,44 (br s, 1H), 3,02-2,83 (m, 1H), 2,74 (br s, 2H), 2,65-2,57 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,37 (dd, $J=9,0, 2,0$ Гц, 2H), 2,18-1,96 (m, 1H).

Пример 153

(S)-3-(5-(3-фтор-4-((6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

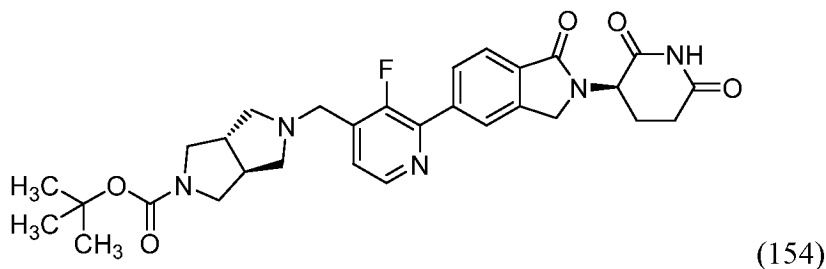


К раствору *трет*-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (50 мг, 0,234 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) добавляли 3 М хлороводород (0,584 мл, 2,344 ммоль) в

метил-*трет*-бутиловом эфире. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли, и заново растворяли остаток в DMF (1 мл). К полученному раствору добавляли Промежуточное соединение 153В (91 мг, 0,234 ммоль), а затем основание Хунига (0,082 мл, 0,469 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 0% В, 0-40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 16,4 мг (14,4%). MS (ES): $m/z = 465,10 [M+H]^+$. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,55 (br d, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (br t, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J=13,4, 4,9$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,00-3,81 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 3H), 2,23-2,00 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 2H).

Пример 154

трет-бутил-(3aS,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат

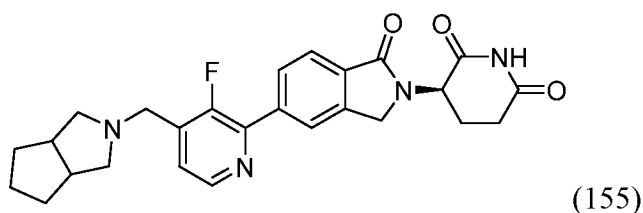


К раствору Промежуточного соединения 153В (10 мг, 0,026 ммоль) добавляли *трет*-бутил-(3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (5,47 мг, 0,026 ммоль), а затем основание Хунига (0,009 мл, 0,052 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 17% В, 17-57% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций

инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 5,2 мг (34,7%). MS (ES): $m/z = 564,40$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,53 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,3$, 5,0 Гц, 1H), 4,56 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,98-2,80 (m, 5H), 2,69-2,58 (m, 3H), 2,43 (br dd, $J=13,1$, 4,9 Гц, 1H), 2,32-2,15 (m, 2H), 2,14-1,93 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Пример 155

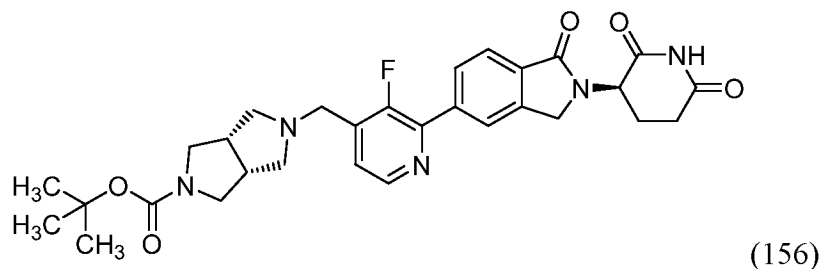
(3S)-3-(5-(3-фтор-4-((гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К раствору *трет*-бутил-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (30 мг, 0,142 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) добавляли 3 М хлороводород (0,292 мл, 1,17 ммоль) в метил-*трет*-бутиловом эфире. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли, и повторно растворяли остаток в DMF (1 мл). К полученному раствору добавляли Промежуточное соединение 153В (30 мг, 0,077 ммоль), а затем основание Хунига (0,054 мл, 0,311 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; 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: выдерживание в течение 0 минут при 21% В, 21-61% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 10,2 мг (27,9%). MS (ES): $m/z = 463,20$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 8,53 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J=13,2$, 5,1 Гц, 1H), 4,56 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 3H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,51-1,34 (m, 4H).

Пример 156

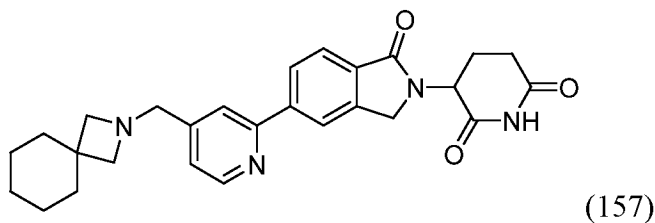
трет-бутил-(3aR,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору Промежуточного соединения 149В (42 мг, 0,108 ммоль) добавляли *трет*-бутил-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (22,9 мг, 0,108 ммоль), а затем основание Хунига (0,038 мл, 0,226 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Флакон герметизировали и нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 20% В, 20-60% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 17% В, 17-57% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 41,1 мг (64,3%). MS (ES): $m/z = 564,40$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,15 (br d, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,77 (br s, 2H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,50-2,29 (m, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 9H).

Пример 157

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К Промежуточному соединению 98В (20 мг, 0,049 ммоль) и гидрохлориду 2-азаспиро[3.5]нонана (9,55 мг, 0,059 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,069 мл, 0,394 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (10,2 мг, 0,022 ммоль, выход 45,2%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 13-53% В в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 1,08 мин. MS (ES): $m/z = 459,2$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,16 (br dd, $J=13,4, 4,9$ Гц, 1H), 4,56 (br d, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,43 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,01-2,91 (m, 4H), 2,63 (br d, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,44 (br dd, $J=13,3, 4,4$ Гц, 1H), 2,16-1,99 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,60 (br s, 4H), 1,43-1,24 (m, 6H).

Пример 158

Соединения, представленные в Таблице 14, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 157.

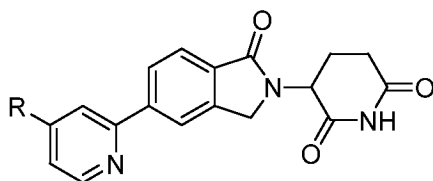
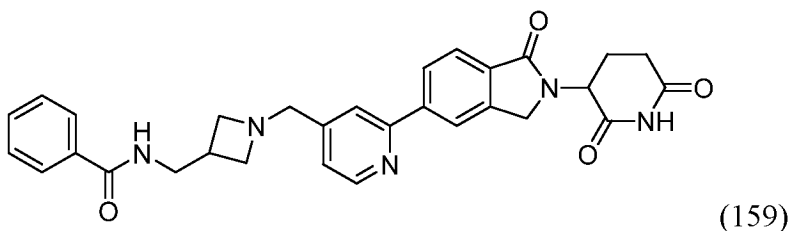


Таблица 14

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
158		461,2	0,90	В

Пример 159

N-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)бензамид



Промежуточное соединение 159А: гидрохлорид 3-(5-(4-((3-(аминометил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

К *трет*-бутил-(азетидин-3-илметил)карбамату (44,0 мг, 0,236 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Промежуточное соединение 98В (80 мг, 0,197 ммоль), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,275 мл, 1,575 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли, и выпаривали растворитель. К остатку добавляли 4н HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением гидрохлорида 3-(5-(4-((3-(аминометил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (86 мг, выход 83%). MS (ES): $m/z = 420,1$ $[M+H]^+$.

Пример 159:

К гидрохлориду 3-(5-(4-((3-(аминометил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (19 мг, 0,036 ммоль) и бензойной кислоте (11,06 мг, 0,091 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (17,22 мг, 0,045 ммоль), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,063 мл, 0,362 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением N-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)бензамида (5,2 мг, выход 27,8%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток N-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)бензамида не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 1,05 мин. MS (ES): $m/z = 524,1$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,56 (br t, $J=5,2$ Гц, 1H),

8,31 (s, 1H), 8,22 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,32 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,15 (br dd, $J=13,1, 4,6$ Гц, 1H), 4,55 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,43 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,50 -3,32 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,03 (br t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,80-2,58 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H).

Примеры 160 – 164

Соединения, представленные в Таблице 15, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 159.

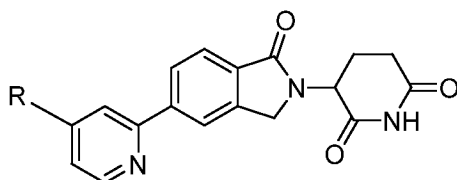
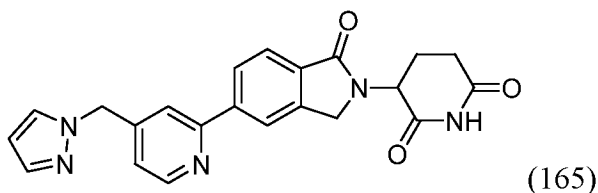


Таблица 15

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
160		524,2	1,09	B
161		498,1	0,94	B
162		560,5	1,09	B
163		478,3	0,87	B
164		538,5	1,01	B

Пример 165

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



К 1*H*-пиразолу (6,70 мг, 0,098 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaH (2,95 мг, 0,074 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли Промежуточное соединение 101В (20 мг, 0,049 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и гасили реакционную смесь добавлением воды. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (6,6 мг, выход 32,6%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 3-43% В в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 0,97 мин. MS (ES): $m/z = 402,2$ $[M+H]^+$. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,64-7,47 (m, 1H), 7,09 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,36 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,27-5,06 (m, 1H), 4,56 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,43 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,63 (br d, $J=15,6$ Гц, 1H), 2,43 (br dd, $J=13,0, 4,1$ Гц, 1H), 2,23-2,01 (m, 1H).

Пример 166

Соединения, представленные в Таблице 16, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 165.

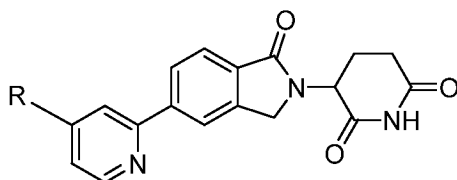
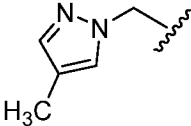
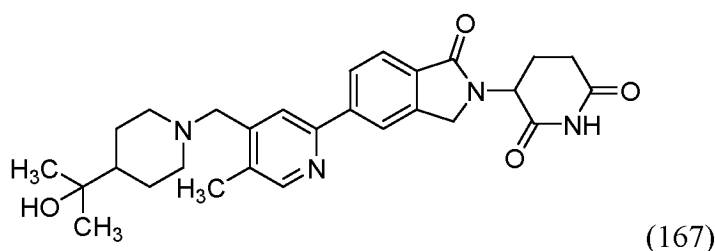


Таблица 16

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
166		416,1	1,10	В

Пример 167

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



Промежуточное соединение 167А: (2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)метанол

К раствору сложного метилового эфира 2-хлор-5-метилизоникотиновой кислоты (0,115 г, 0,620 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли боргидрид натрия (0,070 г, 1,859 ммоль), а затем MeOH (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду для гашения реакционной смеси. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Растворитель выпаривали с получением (2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)метанола (0,095 г, 0,603 ммоль, выход 97%). MS (ES): $m/z = 158,2$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,51 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

Промежуточное соединение 167В: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон с функцией сброса давления добавляли (2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)метанол (0,092 г, 0,584 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 (получен способами, представленными в документе WO 2018/102725) (0,285 г, 0,642 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,011 г, 0,018 ммоль), диоксан (2 мл) и 2 М К₃РO₄ (0,876 мл, 1,751 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон герметизировали, и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и выпаривали растворитель с получением остатка, который

очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,140 г, выход 54,6%). Энантиомерный избыток *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 440,0 [M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (dd, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,47 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,79-4,52 (m, 5H), 2,28-2,16 (m, 6H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

Промежуточное соединение 167C: 3-(5-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (0,14 г, 0,319 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,069 мл, 0,956 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата. MS (ES): $m/z = 458,0 [M+H]^+$. К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,111 г, 0,701 ммоль) в уксусной кислоте (1,1 мл), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и выпаривали растворитель. К остатку добавляли воду. В осадок выпадали твердые вещества. Твердые вещества фильтровали и промывали водой с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,107 г, выход 88%). MS (ES): $m/z = 384,0 [M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,59-4,42 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 1H).

Пример 167:

К 3-(5-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (15 мг, 0,036 ммоль) и 2-(4-пиперидил)-2-пропанолу (7,67 мг, 0,054 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,05 мл, 0,286 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (9,6 мг, выход 54,4%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная

фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 12-52% В в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 0,96 мин. MS (ES): $m/z = 491,3$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26-8,15 (m, 2H), 7,89 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,50-4,34 (m, 3H), 3,24-3,04 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,64 (br d, $J=18,3$ Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,20-1,99 (m, 1H), 1,89 (br d, $J=13,4$ Гц, 2H), 1,63-1,43 (m, 3H), 1,17 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,06 (s, 6H).

Примеры 168 – 169

Соединения, представленные в Таблице 17, получали в соответствии с методиками, описанными для Примера 167.

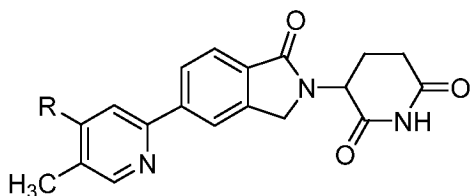
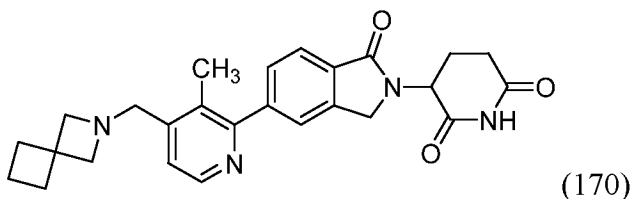


Таблица 17

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
168		445,1	1,00	В
169		459,3	1,12	В

Пример 170

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 170А: (2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)метанол

К раствору метил-2-хлор-3-метилпиридин-4-карбоксилата (0,157 г, 0,846 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли боргидрид натрия (0,096 г, 2,54 ммоль), а затем MeOH (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду для гашения реакционной смеси. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Растворитель выпаривали с получением (2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)метанола (0,12 г, выход 90%). MS (ES): $m/z = 158,1$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,52 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Промежуточное соединение 170В: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон с функцией сброса давления добавляли (2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)метанол (0,117 г, 0,742 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 (получен способами, представленными в документе WO 2018/102725) (0,363 г, 0,817 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,014 г, 0,022 ммоль), диоксан (2 мл) и 2 М K₃PO₄ (1,114 мл, 2,227 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон герметизировали, и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и выпаривали растворитель с получением остатка. К полученному остатку добавляли эфир. В осадок выпадали твердые вещества. Твердые вещества фильтровали и промывали эфиром с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,22 г, выход 67,4%). Энантиомерный избыток *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 440,1$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,49 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,48 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,20 (br s, 1H), 5,47 (br s, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 4H), 2,24-2,13 (m, 6H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

Промежуточное соединение 170С: 3-(5-(4-(хлорметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (0,185 г, 0,421 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,092 мл, 1,263 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре

в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата. MS (ES): $m/z = 458,0$ $[M+H]^+$. К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,146 г, 0,92 ммоль) в уксусной кислоте (0,8 мл), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и выпаривали растворитель с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,105 г, выход 65%). MS (ES): $m/z = 384,0$ $[M+H]^+$.

Пример 170:

К 3-(5-(4-(хлорметил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (15 мг, 0,036 ммоль) и 2-азаспиро[3.3]гептану (5,20 мг, 0,054 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,05 мл, 0,286 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (3,9 мг, выход 23,4%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 9-49% B в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ B): время удерживания 0,89 мин. MS (ES): $m/z = 445,2$ $[M+H]^+$. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 5,16 (br dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,54 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 4,41 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,31 (s, 4H), 3,03-2,88 (m, 1H), 2,63 (br d, J=17,4 Гц, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 5H), 1,81 – 1,75 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,78 (quin, J=7,5 Гц, 2H), 1,17 (t, J=7,3 Гц, 1H).

Пример 171

Соединение, представленное в Таблице 18, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 170.

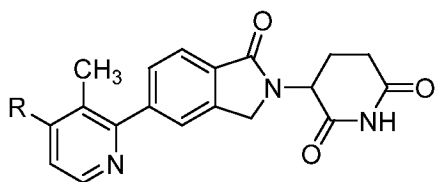
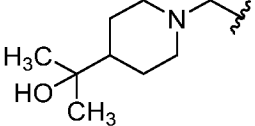
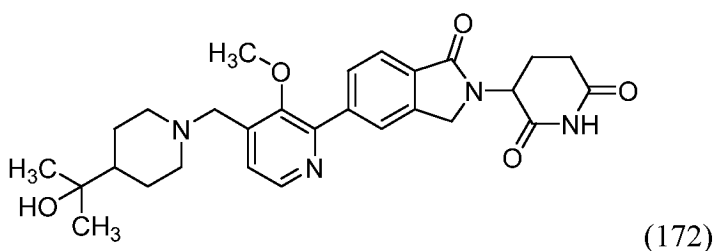


Таблица 18

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
171		491,3	0,87	В

Пример 172

3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 172A: (2-хлор-3-метоксипиридин-4-ил)метанол

К раствору 2-хлор-3-метоксипиридин-4-карбальдегида (0,035 г, 0,204 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли боргидрид натрия (0,015 г, 0,408 ммоль), а затем MeOH (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду для гашения реакционной смеси. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Растворитель выпаривали с получением (2-хлор-3-метоксипиридин-4-ил)метанола (0,033 г, 0,19 ммоль, выход 93%). MS (ES): m/z = 174,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5,52 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H).

Промежуточное соединение 172B: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон с функцией сброса давления добавляли (2-хлор-3-метоксипиридин-4-ил)метанол (0,139 г, 0,801 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 (получен способами, представленными в документе WO 2018102725) (0,391 г, 0,881 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,016 мг, 0,024 ммоль), диоксан (2 мл) и 2 М K₃PO₄ (1,2 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон герметизировали, и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и выпаривали растворитель с получением остатка, который

очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,264 г, выход 72,4%). Энантиомерный избыток *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 456,1$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,46 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 3H), 4,58-4,51 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

Промежуточное соединение 172C: 3-(5-(4-(хлорметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (0,15 г, 0,329 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,072 мл, 0,99 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата. MS (ES): $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$. К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,115 г, 0,724 ммоль) в уксусной кислоте (1,2 мл), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и выпаривали растворитель. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органическую фазу объединяли, и выпаривали растворитель с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,075 г, выход 57%). MS (ES): $m/z = 400,0$ $[M+H]^+$.

Пример 172:

К Промежуточному соединению 98B (12 мг, 0,028 ммоль) и 2-(4-пиперидил)-2-пропанолу (5,91 мг, 0,042 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,038 мл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (9,1 мг, выход 62%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 1-41%

В течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 0,93 мин. MS (ES): $m/z = 507,2$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,44 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 4H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,63 (br dd, $J=16,0, 2,1$ Гц, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,68 (br d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,35-1,14 (m, 2H), 1,04 (s, 6H).

Пример 173

Соединение, представленное в Таблице 19, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 172.

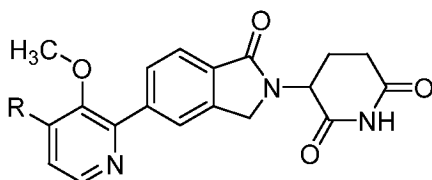
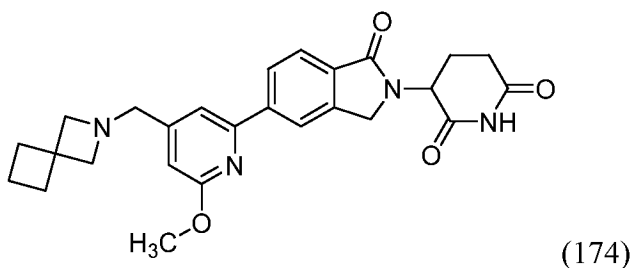


Таблица 19

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
173		475,3	1,10	В

Пример 174

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 174А: (2-хлор-6-метоксипиридин-4-ил)метанол

К раствору метил-2-хлор-6-метоксиизоникотината (0,057 г, 0,283 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли боргидрид натрия (0,032 г, 0,848 ммоль), а затем MeOH (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли

воду для гашения реакционной смеси. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Растворитель выпаривали с получением (2-хлор-6-метоксипиридин-4-ил)метанола (0,048 г, выход 98%). MS (ES): $m/z = 174,1$, $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,01 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,50 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,85 (s, 3H).

Промежуточное соединение 174B: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон с функцией сброса давления добавляли (2-хлор-6-метоксипиридин-4-ил)метанол (0,046 г, 0,265 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 (получен способами, представленными в документе WO 2018102725) (0,13 г, 0,291 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,005 г, 0,008 ммоль), диоксан (2 мл) и 2 М К₃РO₄ (0,4 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон герметизировали, и нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и выпаривали растворитель с получением остатка, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,052 г, выход 43,1%). Энантиомерный избыток *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 456,1$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,20 (br s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,47 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,23-1,97 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Промежуточное соединение 174C: 3-(5-(4-(хлорметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (0,050 г, 0,110 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,024 мл, 0,329 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата. MS (ES): $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$. К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату добавляли *пара*-толуолсульфоновую кислоту

(0,046 г, 0,241 ммоль) в уксусной кислоте (0,8 мл), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и выпаривали растворитель. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органическую фазу объединяли, и выпаривали растворитель с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,036 г, выход 82%) без дополнительной очистки. MS (ES): $m/z = 400,0 [M+H]^+$.

Пример 174:

К 3-(5-(4-(хлорметил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (12 мг, 0,028 ммоль) и 2-азаспиро[3.3]гептану (4 мг, 0,042 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,038 мл, 0,220 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (5,6 мг, выход 43%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 11-51% B в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ B): время удерживания 1,09 мин. MS (ES): $m/z = 461,2 [M+H]^+$. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (dd, *J*=13,1, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 4,42 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,43 (br dd, *J*=13,1, 4,0 Гц, 1H), 2,10-2,02 (m, 5H), 1,79-1,73 (m, 2H).

Пример 175

Соединение, представленное в Таблице 20, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 174.

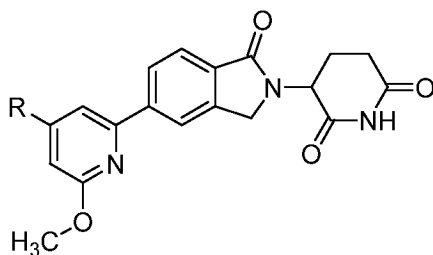
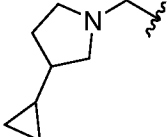
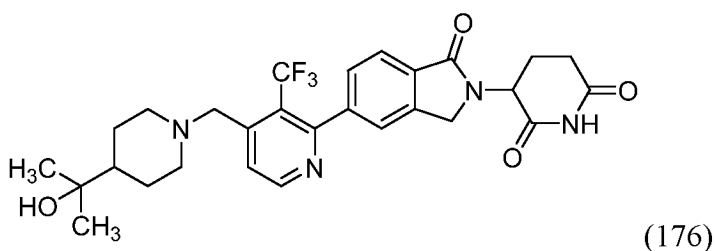


Таблица 20

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
175		475,1	1,21	В

Пример 176

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



Промежуточное соединение 176А: (2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанол

К раствору метил-2-хлор-3-(трифторметил)изоникотината (0,250 г, 1,044 ммоль) в THF (10 мл) добавляли боргидрид натрия (0,118 г, 3,13 ммоль), а затем MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Согласно мониторингу методом LC/MS реакция не была завершена. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (0,1 г, 2,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Согласно мониторингу методом LC/MS реакция не была завершена. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (0,08 г, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Согласно мониторингу методом LC/MS реакция была завершена. Для гашения реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (1 мл). Растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, и выпаривали растворитель с получением (2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанола (0,094 г, выход 43%). MS (ES): $m/z = 212,0$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 176В: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон с функцией сброса давления добавляли (2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанол (0,094 г, 0,444 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 (получен

способами, представленными в документе WO 2018102725) (0,217 г, 0,489 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,009 г, 0,013 ммоль), диоксан (3 мл) и 2 М К₃РО₄ (0,666 мл, 1,333 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон герметизировали, и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и выпаривали растворитель с получением остатка, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,09 г, выход 41%). Энантиомерный избыток *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): m/z = 494,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 176C: 3-(5-(4-(хлорметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (0,09 г, 0,182 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,04 мл, 0,547 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата. MS (ES): m/z = 550,1 [M+K]⁺. К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,064 г, 0,401 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и выпаривали растворитель с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,075 г, выход 94%). MS (ES): m/z = 438,1 [M+H]⁺.

Пример 176:

К 3-(5-(4-(хлорметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (15 мг, 0,032 ммоль) и 2-(4-пиперидил)-2-пропанолу (6,80 мг, 0,047 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,044 мл, 0,253 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)-пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (8,3 мг,

выход 46,1%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 16-56% В в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 0,96 мин. MS (ES): $m/z = 545,2 [M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,02 (br s, 1H), 9,10-8,95 (m, 1H), 8,09-7,92 (m, 1H), 7,85 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,77-7,64 (m, 1H), 7,57 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,23-5,02 (m, 1H), 4,62 – 4,54(m, 3H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,56-3,34 (m, 2H), 3,14-2,90 (m, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,88 (br d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,67-1,45 (m, 3H), 1,07 (s, 6H).

Примеры 177 – 178

Соединения, представленные в Таблице 21, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 176.

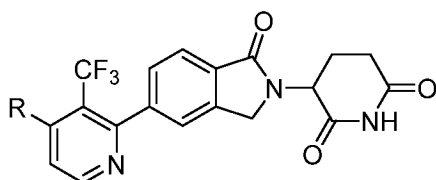
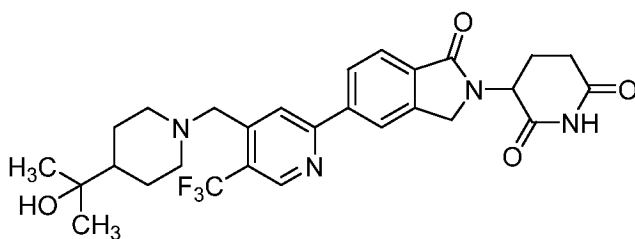


Таблица 21

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
177		503,2	1,05	В
178		499,1	1,10	В

Пример 179

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



(179)

Промежуточное соединение 179А: (2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанол

К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-карбоксальдегида (0,174 г, 0,830 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли боргидрид натрия (0,063 г, 1,66 ммоль), а затем MeOH (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду для гашения реакционной смеси. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Растворитель выпаривали с получением (2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанола (0,160 г, выход 91%). MS (ES): $m/z = 212,0$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 179В: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон с функцией сброса давления добавляли (2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанол (0,16 г, 0,756 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 (получен способами, представленными в документе WO 2018102725) (0,37 г, 0,832 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,015 г, 0,023 ммоль), диоксан (2 мл) и 2 М К₃РO₄ (1,134 мл, 2,268 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон герметизировали, и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и выпаривали растворитель с получением остатка, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,188 г, выход 50,4%). Энантиомерный избыток *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 494,1$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 179С: 3-(5-(4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (0,14 г, 0,284 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,062 мл, 0,851 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата. MS (ES): $m/z = 550,0$ $[M+K]^+$. К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату добавляли

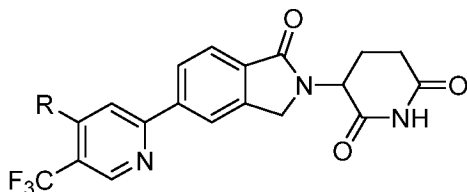
бензолсульфоновую кислоту (0,099 г, 0,624 ммоль) в уксусной кислоте (1,2 мл), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и выпаривали растворитель с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,12 г, выход 97%) без дополнительной очистки. MS (ES): $m/z = 438,1$ $[M+H]^+$.

Пример 179:

К 3-(5-(4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (15 мг, 0,032 ммоль) и 2-(4-пиперидил)-2-пропанолу (6,80 мг, 0,047 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,044 мл, 0,253 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (12,8 мг, выход 73%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 20 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантиомерный избыток 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 1,18 мин. MS (ES): $m/z = 545,1$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,02 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,25 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,92 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,16 (br dd, $J=12,8, 4,3$ Гц, 1H), 4,60 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,47 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,50-3,32 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,64 (br d, $J=15,9$ Гц, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,68 (br d, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,47-1,26 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 1H), 1,05 (s, 6H).

Примеры 180 – 182

Соединения, представленные в Таблице 22, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 184.



Соединения, представленные в Таблице 23, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 182.

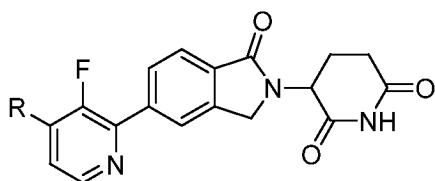
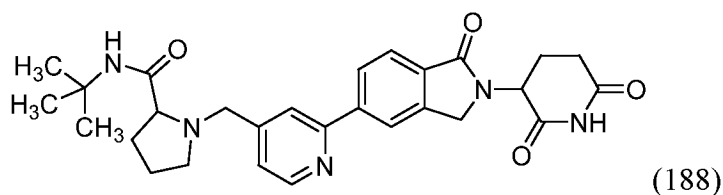


Таблица 23

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
183		507,0	1,09	В
184		441,0	0,94	В
185		507,1	1,00	В
186		489,0	1,09	В
187		505,0	1,17	В

Пример 188

N-(*tert*-бутил)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



Во флакон емкостью 1 драхма загружали Промежуточное соединение 98В (25 мг, 0,062 ммоль), N-(*tert*-бутил)пирролидин-2-карбоксамид (10,48 мг, 0,062 ммоль), DMF (1 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,107 мл, 0,615 ммоль), а затем нагревали в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 0,5 мл АсОН. Неочищенное вещество очищали с использованием описанного выше способа 1 проведения препаративной HPLC. Выход продукта составил 23,7 мг, и его чистота согласно оценке методом LC/MS-анализа составила 95%. Для определения итоговой чистоты использовали аналитическую HPLC. Условия HPLC (способ А): колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с

10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и УФ (220 нм). Результаты HPLC (способ А): чистота: 98,3%; наблюдаемая масса: 504,30; время удерживания: 1,44 мин. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,02 (s, 1H) 8,77 (d, *J*=4,88 Гц, 1H) 8,30 (s, 1H) 8,22 (br d, *J*=7,93 Гц, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,09 (br s, 1H) 7,91 (d, *J*=7,93 Гц, 1H) 7,53 (d, *J*=4,88 Гц, 1H) 5,15 (br dd, *J*=13,58, 5,04 Гц, 1H) 4,53-4,62 (m, 2H) 4,40-4,49 (m, 2H) 4,14 (br t, *J*=7,17 Гц, 1H) 2,89-2,98 (m, 1H) 2,64 (br d, *J*=16,17 Гц, 1H) 2,39-2,49 (m, 2H) 2,04-2,16 (m, 2H) 1,85-1,94 (m, 1H) 1,76-1,84 (m, 1H) 0,95-1,00 (m, 9H).

Примеры 189 – 197

Соединения, представленные в Таблице 24, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 188, заменяя N-(*трет*-бутил)пирролидин-2-карбоксамид соответствующим амином.

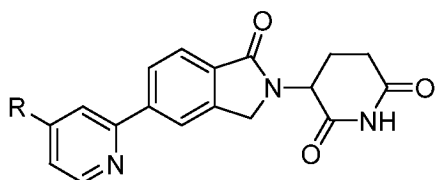


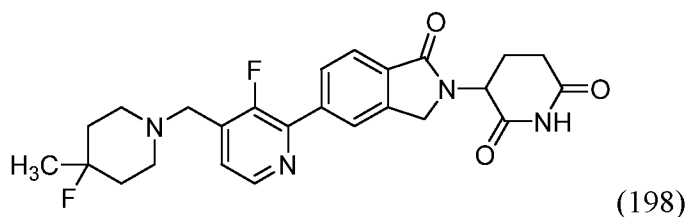
Таблица 24

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
189		475,20	1,50	A
190		530,30	1,50	A
191		532,10	1,42	A
192		515,20	1,71	A

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
193		515,20	1,71	A
194		489,10	1,08	A
195		534,20	1,71	A
196		463,40	1,31	A
197		513,30	1,18	A

Пример 198

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

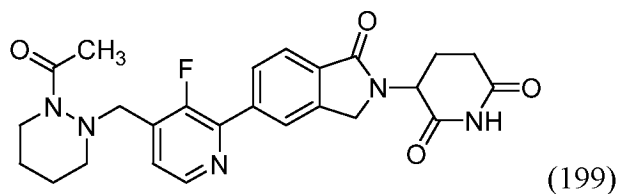


Во флакон емкостью 1 драхма загружали Промежуточное соединение 149В (20 мг, 0,047 ммоль), гидрохлорид 4-фтор-4-метилпиперидина (10,86 мг, 0,071 ммоль), DMF (1 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,082 мл, 0,471 ммоль), а затем нагревали в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и 0,5 мл АсОН. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 16% В, 16-56% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали по сигналам MS и

УФ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания. Выход продукта составил 16,2 мг, и его чистота согласно оценке методом LC/MS-анализа составила 100%. Для определения итоговой чистоты использовали аналитическую HPLC. Условия проведения HPLC: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: MS и УФ (220 нм). Результаты HPLC: чистота: 100%; наблюдаемая масса: 469,10; время удерживания: 1,54 мин. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,01 (s, 1H) 8,54 (d, *J*=4,56 Гц, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,04 (br d, *J*=7,80 Гц, 1H) 7,87 (d, *J*=7,88 Гц, 1H) 7,53-7,57 (m, 1H) 5,16 (dd, *J*=13,39, 5,10 Гц, 1H) 4,56 (d, *J*=17,42 Гц, 1H) 4,44 (d, *J*=17,25 Гц, 1H) 3,70 (br s, 1H) 2,89-3,00 (m, 1H) 2,59-2,67 (m, 2H) 2,51 (br d, *J*=1,33 Гц, 3H) 2,32-2,48 (m, 3H) 2,02-2,09 (m, 1H) 1,73-1,80 (m, 3H) 1,64-1,72 (m, 1H) 1,28-1,38 (m, 3H).

Пример 199

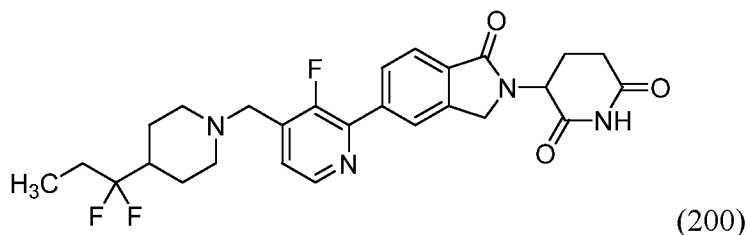
3-(5-(4-((2-ацетилтетрагидропиридазин-1(2H)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Во флакон емкостью 1 драхма загружали Промежуточное соединение 149В (20 мг, 0,047 ммоль), гексагидропиридазин (5,68 мг, 0,066 ммоль), растворенный в DMF (1 мл), и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,082 мл, 0,471 ммоль), а затем перемешивали при 80°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли уксусный ангидрид (9,63 мг, 0,094 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и подкисляли добавлением нескольких капель АсОН. Смесь очищали методом препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 34%. Результаты HPLC (способ А): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 480,20; время удерживания: 1,21 мин. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,02 (br s, 1H) 8,52-8,61 (m, 1H) 8,08-8,16 (m, 1H) 8,02 (br d, *J*=7,63 Гц, 1H) 7,86-7,93 (m, 1H) 7,54 (br s, 1H) 5,12-5,20 (m, 1H) 4,54-4,64 (m, 1H) 4,40-4,49 (m, 1H) 4,16-4,31 (m, 3H) 3,08-3,18 (m, 1H) 2,88-3,07 (m, 3H) 2,63 (br d, *J*=16,78 Гц, 1H) 2,37-2,47 (m, 1H) 1,99-2,10 (m, 2H) 1,76-1,83 (m, 3H) 1,73 (br d, *J*=11,90 Гц, 1H) 1,33-1,51 (m, 2H).

Пример 200

3-(5-(4-((4-(1,1-дифторпропил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 200А: 4-(1,1-дифторпропил)пиперидин

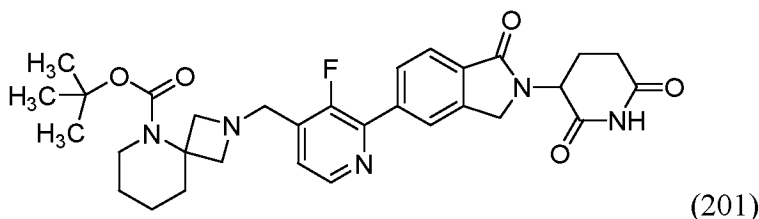
К раствору 1-(пиридин-4-ил)пропан-1-она (1 г, 7,40 ммоль), растворенного в DCM (30 мл), при 0°C добавляли N,N-диэтил-1,1,1-трифтор-1,4-сульфамин (2,172 мл, 14,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 суток. Добавляли 5% водный раствор бикарбоната натрия, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением смеси (5:1) 4-(1,1-дифторпропил)пиридина и 1-(пиридин-4-ил)пропан-1-она. Полученную смесь растворяли в метаноле (10 мл), затем добавляли 1 М HCl (10 мл), а затем каталитическое количество оксида платины (50 мг). Полученную суспензию гидрировали в шейкере Парра при давлении приблизительно 40 фунт./кв. дюйм в течение 4 суток. Смесь фильтровали через Celite и концентрировали с получением смеси, содержащей приблизительно 20% указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида.

Пример 200:

К гидрохлориду 4-(1,1-дифторпропил)пиперидина (8,47 мг, 0,042 ммоль) добавляли Промежуточное соединение 149В (18 мг, 0,042 ммоль), DMF (1 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,074 мл, 0,424 ммоль), а затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Смесь очищали методом препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 14%. Результаты HPLC (способ А): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 515,20; время удерживания: 1,84 мин. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,02 (br s, 1H) 8,54 (br s, 1H) 8,12 (br s, 1H) 8,04 (br d, *J*=5,80 Гц, 1H) 7,87 (br d, *J*=6,71 Гц, 1H) 7,54 (br s, 1H) 5,12-5,19 (m, 1H) 4,53-4,61 (m, 1H) 4,41-4,48 (m, 1H) 2,90-2,97 (m, 2H) 2,60-2,67 (m, 1H) 2,37-2,47 (m, 1H) 2,06 (br t, *J*=9,31 Гц, 3H) 1,77-1,93 (m, 3H) 1,67-1,76 (m, 2H) 1,39-1,51 (m, 2H) 0,94 (br t, *J*=7,02 Гц, 3H).

Пример 201

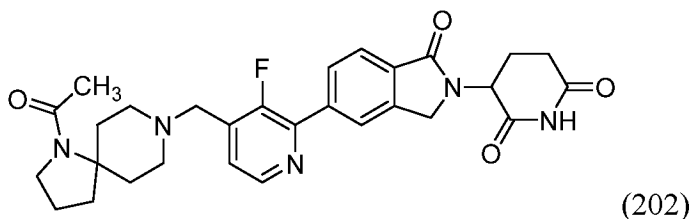
трет-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат



Во флакон емкостью 2 драхмы загружали Промежуточное соединение 149B (60 мг, 0,141 ммоль), *трет*-бутил-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат, 0,5 эквив. оксалата (46,0 мг, 0,170 ммоль), ацетонитрил (1 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,246 мл, 1,414 ммоль), а затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Смесь очищали методом препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 67%. Результаты HPLC (способ A): чистота: 97,9%; наблюдаемая масса: 578,20; время удерживания: 1,8 мин. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 8,53 (d, *J*=4,73 Гц, 1H) 8,11 (s, 1H) 8,03 (br d, *J*=7,78 Гц, 1H) 7,87 (d, *J*=7,93 Гц, 1H) 7,50 (t, *J*=4,69 Гц, 1H) 5,15 (dd, *J*=13,31, 4,84 Гц, 1H) 4,56 (d, *J*=17,32 Гц, 1H) 4,43 (d, *J*=17,32 Гц, 1H) 3,01-3,10 (m, 2H) 2,87-2,99 (m, 1H) 2,63 (br d, *J*=15,87 Гц, 1H) 2,37-2,48 (m, 1H) 2,01-2,09 (m, 1H) 1,76-1,85 (m, 2H) 1,68 (br s, 2H) 1,38 (s, 9H) 1,28-1,34 (m, 2H).

Пример 202

3-(5-(4-((1-ацетил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 202A: 3-(5-(4-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

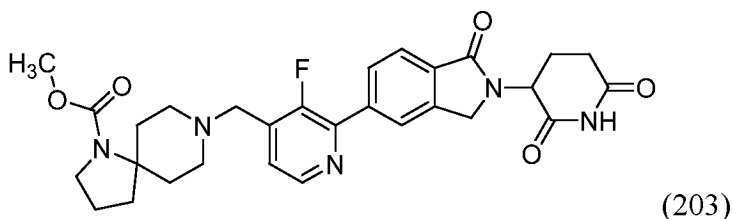
Во флакон емкостью 2 драхмы загружали Промежуточное соединение 149B (65 мг, 0,153 ммоль), *трет*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (44,2 мг, 0,184 ммоль), ацетонитрил (5 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,267 мл, 1,532 ммоль), а затем нагревали в течение 2 ч при 75°C. Смесь концентрировали досуха, а затем добавляли 5 мл смеси TFA/DCM (1:1). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Спустя 1 ч, смесь концентрировали досуха с получением трифторацетата указанного в заголовке соединения.

Пример 202:

Во флакон емкостью 1 драхма загружали трифторацетат 3-(5-(4-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (25 мг, 0,041 ммоль), уксусный ангидрид (12,64 мг, 0,124 ммоль), DMF (1,5 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,072 мл, 0,413 ммоль), а затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь очищали методом препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 63%. Результаты HPLC (способ А): чистота: 99,2%; наблюдаемая масса: 534,20; время удерживания: 1,39 мин. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 11,01 (s, 1H) 8,54 (d, $J=4,58$ Гц, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,04 (br d, $J=7,63$ Гц, 1H) 7,87 (d, $J=7,93$ Гц, 1H) 7,54 (t, $J=4,88$ Гц, 1H) 5,15 (dd, $J=13,28$, 5,04 Гц, 1H) 4,57 (br d, $J=17,09$ Гц, 1H) 4,44 (br d, $J=17,70$ Гц, 1H) 2,84-2,97 (m, 3H) 2,79 (br d, $J=11,29$ Гц, 2H) 2,63 (br d, $J=16,17$ Гц, 1H) 2,38-2,48 (m, 1H) 2,14 (br t, $J=11,60$ Гц, 2H) 2,03-2,10 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,81-1,87 (m, 2H) 1,71-1,78 (m, 2H) 1,20 (br d, $J=11,60$ Гц, 2H).

Пример 203

Метил-8-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат



Во флакон емкостью 1 драхма загружали трифторацетат 3-(5-(4-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (25 мг, 0,041 ммоль), диметилдикарбонат (16,61 мг, 0,124 ммоль), DMF (1,5 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,072 мл, 0,413 ммоль), а затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь очищали методом препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 81%. Результаты HPLC (способ А): чистота: 100%; наблюдаемая масса: 550,10; время удерживания: 1,08 мин. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 11,00 (s, 1H) 8,55 (d, $J=4,88$ Гц, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,04 (m, $J=7,93$ Гц, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,87 (m, $J=7,93$ Гц, 1H) 7,54 (t, $J=4,58$ Гц, 1H) 5,15 (dd, $J=13,28$, 5,04 Гц, 1H) 4,57 (d, $J=17,70$ Гц, 1H) 4,44 (d, $J=17,40$ Гц, 1H) 3,36 (br t, $J=6,87$ Гц, 1H) 2,91-2,97 (m, 1H) 2,90 (s, 2H) 2,81 (br d, $J=10,99$ Гц, 2H) 2,74 (s, 2H) 2,60-2,72 (m, 3H) 2,55 (s, 2H) 2,36-2,48 (m, 2H) 2,12-2,20 (m, 2H) 2,02-2,09 (m, 1H) 1,91 (s, 3H) 1,84 (br s, 2H) 1,71 (quin, $J=6,64$ Гц, 2H) 1,25 (br d, $J=11,29$ Гц, 2H).

Примеры 204 – 275

Соединения, представленные в Таблице 25, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 203, заменяя 4-фтор-4-метилпиперидин соответствующим амином. Соединения с ацетатом или метилформиатом получали, следуя общим методикам, описанным для Примеров 202 и 203, соответственно.

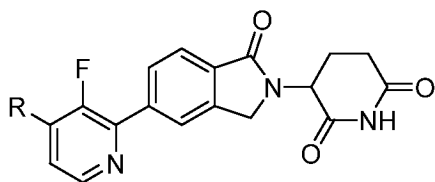
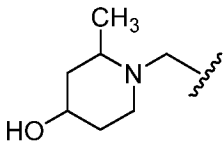
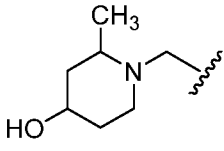
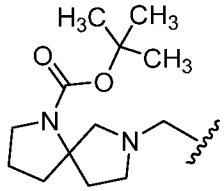
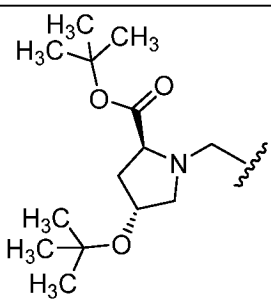
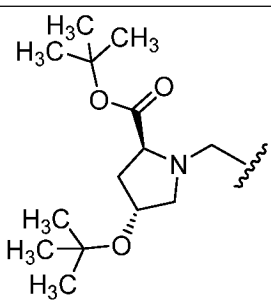
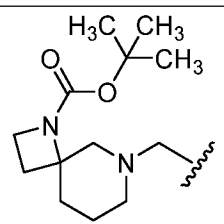
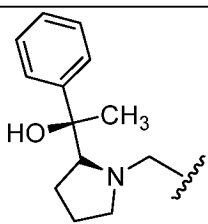
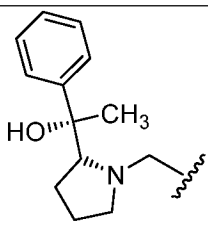
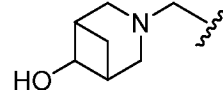
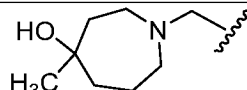
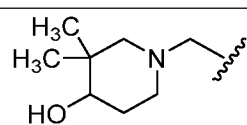
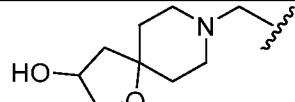
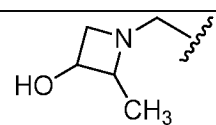
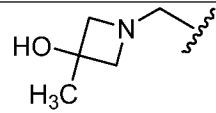
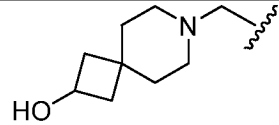
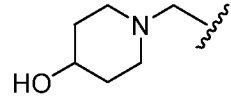
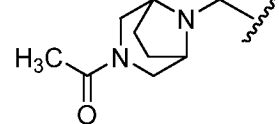
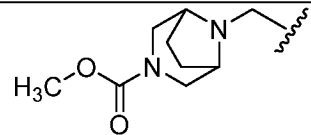
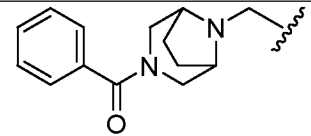
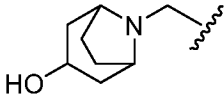
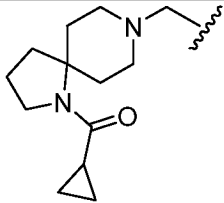
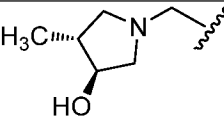
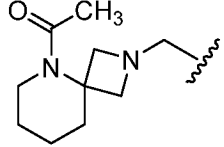
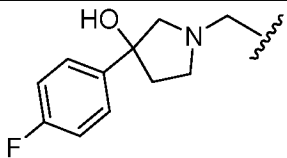
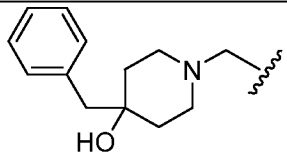
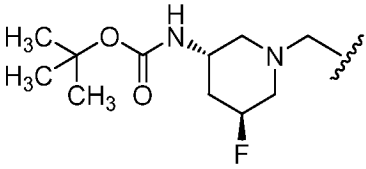
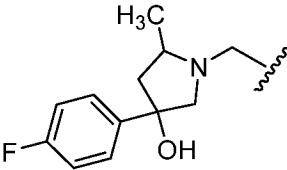
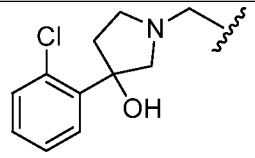
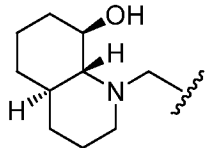


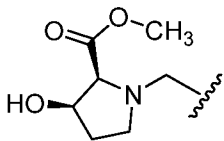
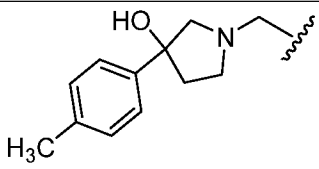
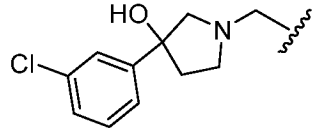
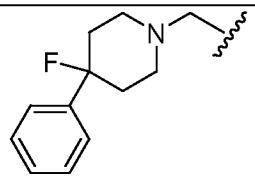
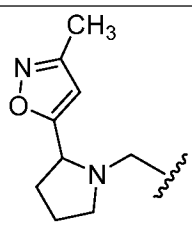
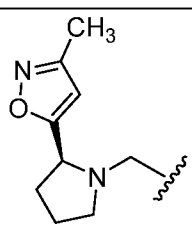
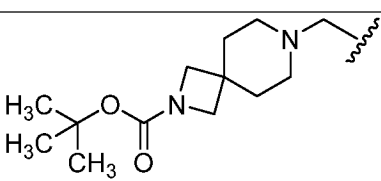
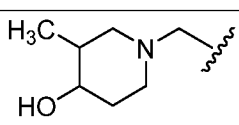
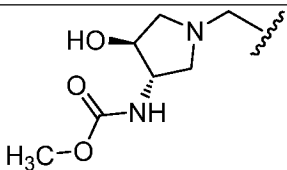
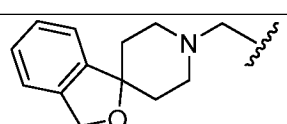
Таблица 25

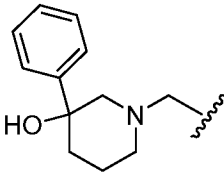
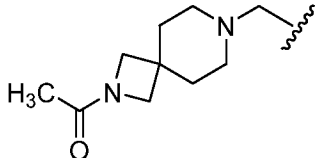
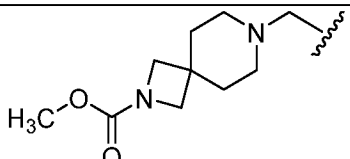
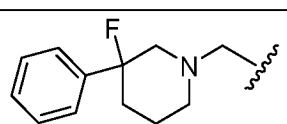
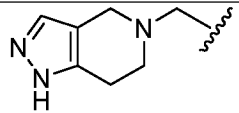
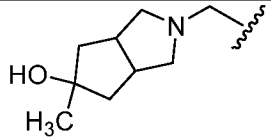
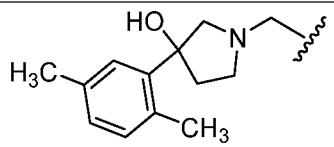
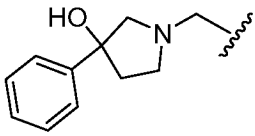
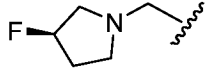
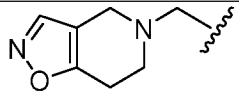
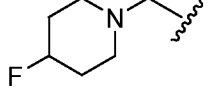
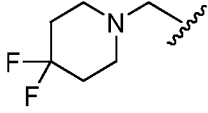
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
204		578,40	1,15	A
205		455,20	0,86	A
206		463,20	2,06	A
207		564,20	1,67	A
208		578,30	1,82	A
209		521,00	1,39	A
210		491,10	2,08	A

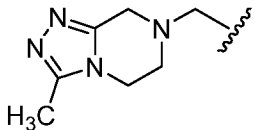
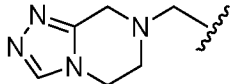
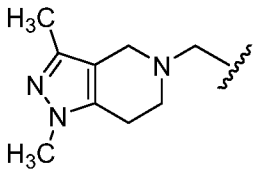
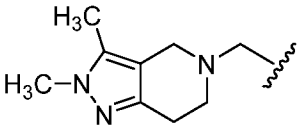
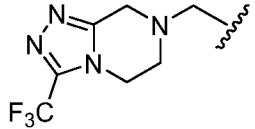
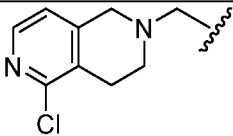
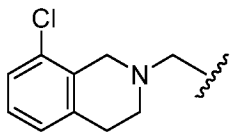
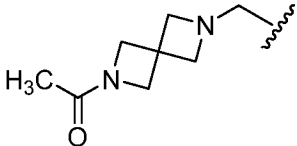
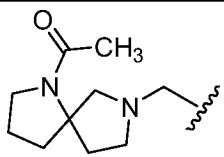
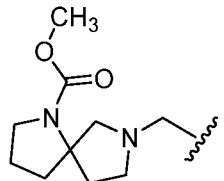
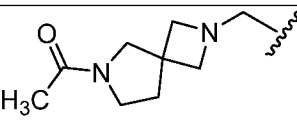
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
211*		467,200	1,07	A
212*		467,100	1,19	A
213		578,30	1,87	A
214*		595,20	2,14	A
215*		595,20	2,10	A
216		578,30	1,90	A
217		543,20	1,96	A

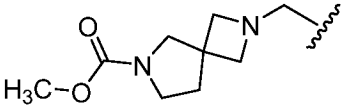
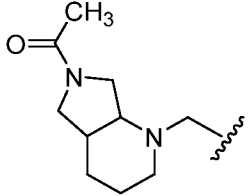
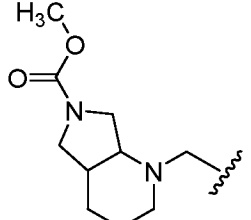
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
218		543,30	1,96	A
219		465,20	1,41	A
220		481,20	1,27	A
221		481,20	1,38	A
222		509,10	1,09	A
223		439,10	1,08	A
224		439,20	1,07	A
225		493,20	1,20	A
226		453,10	1,10	A
227		506,10	1,22	A
228		521,00	1,47	A
229		568,20	1,45	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
230		479,10	1,00	A
231		560,10	1,58	A
232		453,10	1,10	A
233		520,20	0,93	A
234		533,20	1,48	A
235		543,10	1,55	A
236		570,10	1,63	A
237		547,10	1,72	A
238		549,10	1,64	A
239		507,00	1,38	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
240		497,00	1,06	A
241		529,10	1,63	A
242		549,20	1,16	A
243		530,30	2,02	A
244		504,00	1,48	A
245		504,00	1,48	A
246		578,10	1,78	A
247		467,00	1,21	A
248		512,20	0,93	A
249		541,40	1,77	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
250		529,30	1,15	A
251		520,30	1,16	A
252		536,30	1,36	A
253		531,10	1,90	A
254		475,10	1,17	A
255		493,20	1,44	A
256		543,10	1,77	A
257		515,20	1,49	A
258		441,10	1,36	A
259		476,10	1,39	A
260		455,10	1,52	A
261		473,10	1,57	A

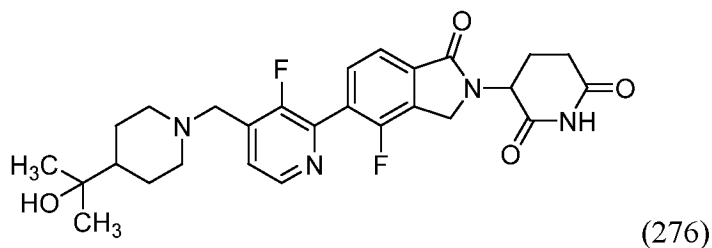
Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
262		490,10	0,97	A
263		476,10	0,95	A
264		503,10	1,24	A
265		503,10	1,32	A
266		544,10	1,30	A
267		520,00	1,57	A
268		519,00	2,01	A
269		492,30	1,05	A
270		520,30	1,16	A
271		536,40	1,45	A
272		506,30	1,07	A

Пример №	R	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
273		522,30	1,24	A
274		520,20	1,37	A
275		536,20	1,53	A

Соединение, помеченное *, представляет собой диастереоизомер другого соединения, представленного в Таблице.

Пример 276

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



Промежуточное соединение 276А: 5-бром-4-фтор-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-он

К перемешанному раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (7,07 мл, 41,6 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли 2,5 М раствор n-BuLi в гексанах (16 мл, 40,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. К этой реакционной смеси при -50°C по каплям добавляли раствор 4-бром-3-фторбензойной кислоты (3,5 г, 15,98 ммоль) в безводном THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре. При -50°C добавляли безводный DMF (2,48 мл, 32,0 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1,5н HCl (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали

в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 120 г SiO₂, 0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 5-бром-4-фтор-3-гидроксиизобензофуран-1(3*H*)-она (1,0 г, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (способ А): время удерживания 0,48 мин, [M+H]⁺ 245,1, 247,1; ¹H-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 7,93 (dd, *J* = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,94 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 276B: *трет*-бутил-(s)-5-амино-4-(5-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

К перемешанному раствору 5-бром-4-фтор-3-гидроксиизобензофуран-1(3*H*)-она (15,0 г, 60,7 ммоль) в DMF (200 мл) при 0°C добавляли гидрохлорид *трет*-бутил-(S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата (14,50 г, 60,7 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (32,2 г, 152 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой со льдом (250 мл). Твердые осажденные вещества фильтровали и промывали водой, а затем сушили в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения с выходом 79%. ESI MS (M+H)⁺ = 415,1.

Промежуточное соединение 276C: *трет*-бутил-(s)-5-амино-4-(4-фтор-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В сухую круглодонную колбу емкостью 500 мл загружали *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(5-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (5,0 г, 12,04 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,67 г, 14,45 ммоль) и ацетат калия (3,55 г, 36,1 ммоль), и продували азотом. Твердые вещества суспендировали в диоксане (80 мл) и дегазировали струей азота в течение 5 мин при перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали Pd(dppf)Cl₂ (0,352 г, 0,482 ммоль), дегазировали в течение 5 мин, герметизировали и нагревали до 60°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, и концентрировали фильтрат. Выход принимали равным теоретическому. ESI MS (M+H)⁺ = 463,2.

Промежуточное соединение 276D: *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

В колбу емкостью 100 мл загружали *трет*-бутил-(S)-5-амино-4-(4-фтор-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (1,85 г, 4,00 ммоль), растворенный в диоксане (40 мл), (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метанол (0,679 г, 4,20 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,078 г, 0,120 ммоль) и водный K₃PO₄ (6,67 мл, 20,01 ммоль). Реакционную смесь герметизировали, замещали воздух азотом, а затем нагревали

в течение ночи при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, органический слой разделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Смесь очищали с использованием колонки с 120 г силикагеля методом ISCO, элюируя 0-10% DCM в MeOH с получением указанного в заголовке соединения с выходом 68%.

Промежуточное соединение 276E: гидрохлорид 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

К *трет*-бутил-5-амино-4-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (1,240 г, 2,69 ммоль), растворенному в DCM (35 мл) и охлажденному на бане со льдом в воде, добавляли (по каплям) тионилхлорид (0,585 мл, 8,06 ммоль). Спустя 10 минут, баню со льдом удаляли, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Спустя 0,5 ч, смесь концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (18 мл), а затем добавляли PhSO₃H (0,935 г, 5,91 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха, добавляли 30 мл 3 М HCl в MeOH, и перемешивали при 0°C до полного растворения. Затем добавляли 70 мл EtOAc, и перемешивали реакционную смесь приблизительно в течение 5 мин. Смесь оставляли отстаиваться на бане со льдом в воде приблизительно в течение 0,5 ч. Осажденные вещества фильтровали, промывали EtOAc, а затем сушили на воздухе с получением указанного в заголовке продукта с выходом 58%.

Пример 276:

Во флакон емкостью 2 драхмы загружали гидрохлорид 3-(5-(4-(хлорметил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (20 мг, 0,045 ммоль), гидрохлорид 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ола (10,16 мг, 0,057 ммоль), DMF (1 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,079 мл, 0,452 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1,5 час при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли несколькими каплями AcOH, а затем очищали методом препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 39%. Результаты HPLC (способ А): чистота: 95,7%; наблюдаемая масса: 513,20; время удерживания: 0,92 мин. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,03 (s, 1H) 8,56 (br d, *J*=4,27 Гц, 1H) 7,73-7,82 (m, 2H) 7,61 (br t, *J*=4,27 Гц, 1H) 5,11-5,20 (m, 1H) 4,63-4,71 (m, 1H) 4,46-4,55 (m, 1H) 2,91 (br d, *J*=10,68 Гц, 2H) 2,59-2,68 (m, 1H) 2,43-2,49 (m, 1H) 2,03-2,10 (m, 1H) 1,93-2,01 (m, 2H) 1,67 (br d, *J*=10,68 Гц, 2H) 1,23-1,33 (m, 2H) 1,14-1,21 (m, 1H) 1,04 (s, 6H).

Примеры 277 – 284

Соединения, представленные в Таблице 26, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 276, заменяя 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ол соответствующим амином.

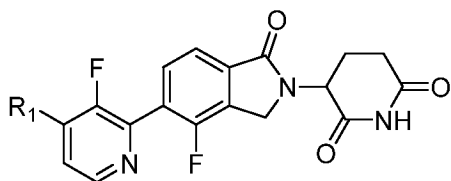
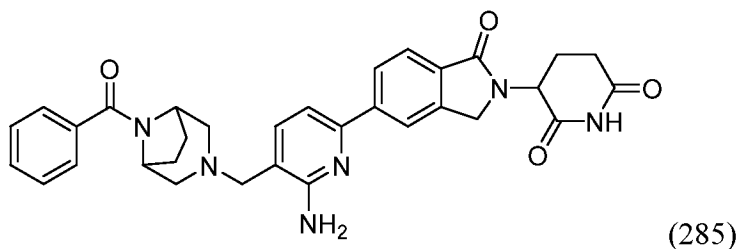


Таблица 26

Пример №	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
277		471,20	1,03	A
278		499,10	1,30	A
279		499,10	1,30	A
280		547,10	1,51	A
281		485,20	1,15	A
282		562,00	1,32	A
283		538,00	1,59	A
284		510,20	1,06	A

Пример 285

3-(5-(6-амино-5-((8-бензоил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 285А: *трет*-бутил-3-((2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,8-дизазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

К перемешанному раствору 2-амино-6-хлорникотинальдегида (500 мг, 3,19 ммоль) и *трет*-бутил-(1R,5S)-3,8-дизазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (678 мг, 3,19 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0,548 мл, 9,58 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем при 0°C добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1354 мг, 6,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl. Затем реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 25 г SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил-(1R,5S)-3-((2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,8-дизазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (620 мг, 1,207 ммоль, выход 38%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC/MS (способ В): время удерживания 2,74 мин, [M+H]⁺ 353,2.

Промежуточное соединение 285В: 3-((3,8-дизазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-6-хлорпиридин-2-амин

К хорошо перемешанному раствору *трет*-бутил-(1R,5S)-3-((2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,8-дизазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (600 мг, 1,700 ммоль) в безводном DCM (8 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляли TFA (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта, 3-(((1R,5S)-3,8-дизазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-6-

хлорпиридин-2-амин (550 мг, 1,696 ммоль, выход 100%) в виде густого коричневатого сиропа. LC/MS (способ В): время удерживания 0,34 мин, $[M+H]^+$ 253,2.

Промежуточное соединение 285С: (3-((2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(фенил)метанон

К хорошо перемешанному раствору 3-(((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-6-хлорпиридин-2-амин (400 мг, 1,583 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли TEA (1,324 мл, 9,50 ммоль) и бензойный ангидрид (537 мг, 2,374 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 25 г SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением ((1R,5S)-3-((2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(фенил)метанона (560 мг, 1,048 ммоль, выход 66%) в виде не совсем белого твердого вещества. LC/MS (способ В): время удерживания 2,07 мин, $[M+H]^+$ 357,2.

Промежуточное соединение 285D: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(6-амино-5-((8-бензоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

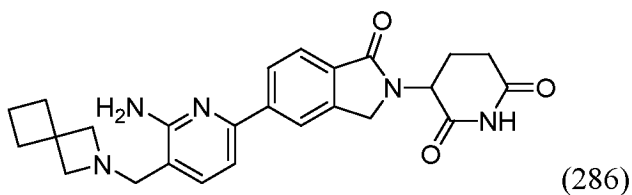
Во флакон для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий хорошо перемешанный раствор ((1R,5S)-3-((2-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(фенил)метанона (150 мг, 0,420 ммоль) и *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (205 мг, 0,462 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (1 мл), при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляли бикарбонат натрия (88 мг, 1,051 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования реакционной смеси азотом в течение 20 минут. Затем к реакционной смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (24,29 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в условиях обработки микроволновым излучением в течение 2 ч. Реакционный сосуд оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через слой Celite, и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 25 г SiO₂, 0-10% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(6-амино-5-(((1R,5S)-8-бензоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (120 мг, 0,163 ммоль, выход 39%) в виде не совсем белого твердого вещества. LC/MS (способ В): время удерживания 1,88 мин, $[M+H]^+$ 639,2.

Пример 285:

К перемешанному раствору *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(6-амино-5-((8-бензоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (120 мг, 0,188 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) во флаконе для микроволновой обработки в атмосфере N₂ добавляли бензолсульфоновую кислоту (44,6 мг, 0,282 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и облучали микроволнами в течение 2 ч при 130°C. После завершения реакции реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Проводили очистку методом препаративной HPLC (разбавитель: THF:ацетонитрил (50:50); колонка: XBridge C18 (250 × 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% А + 70% В до 70% А + 30% В в течение 15 мин, скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие целевой продукт, лиофилизировали досуха с получением 3-(5-(6-амино-5-((8-бензоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (32 мг, 0,055 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (способ D): время удерживания 1,32, 565,2 [M+H]⁺; HPLC (способ А): время удерживания 5,80 мин, чистота: 96,38%; ¹H-ЯМР: 400 МГц (DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,20 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,20 Гц, 1H), 7,55-7,40 (m, 6H), 7,20 (d, *J* = 6,40 Гц, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,14 (br d, *J* = 13,20 Гц, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,46 (dd, *J* = 17,20, 51,40 Гц, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,93 (br t, *J* = 13,60 Гц, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,38-2,12 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 4H).

Пример 286

3-(5-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Промежуточное соединение 286А: 3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-хлорпиридин-2-амин

К перемешанному раствору гидрохлорида 2-азаспиро[3.3]гептана (256 мг, 1,916 ммоль) и 2-амино-6-хлорникотинальдегида (300 мг, 1,916 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0,329 мл, 5,75 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем при 0°C добавляли триацетоксиборгидрид натрия (812 мг, 3,83 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 25 г SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-хлорпиридин-2-амин (220 мг, 0,772 ммоль, выход 40%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. LC/MS (способ В): время удерживания 0,50 мин, [M+H]⁺ 238,0.

Промежуточное соединение 286В: *трет*-бутил-4-(5-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-амино-5-оксопентаноат

Во флакон для микроволновой обработки емкостью 30 мл, содержащий хорошо перемешанный раствор 3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-хлорпиридин-2-амин (100 мг, 0,421 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 (206 мг, 0,463 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) и воде (1,5 мл), при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляли бикарбонат натрия (88 мг, 1,052 ммоль). Полученную реакцию смесь дегазировали путем барботирования реакционной смеси азотом в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (24,30 мг, 0,021 ммоль), и нагревали полученную реакцию смесь до 120°C в условиях обработки микроволновым излучением в течение 90 мин. Реакционный сосуд оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (~100 мл), фильтровали через слой Celite и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (колонка с 25 г SiO₂, 0-5% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-4-(5-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-амино-5-оксопентаноата (130 мг, 0,221 ммоль, выход 53%) в виде не совсем белого твердого вещества. LC/MS (способ В): время удерживания 1,10 мин, [M+H]⁺ 520,2.

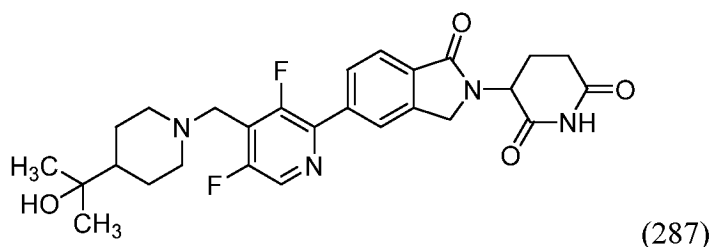
Пример 286:

К перемешанному раствору *трет*-бутил-4-(5-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-амино-5-оксопентаноата (120 мг, 0,231 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч в условиях обработки микроволнами. После завершения реакции реакцию массу концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (разбавитель: THF:ацетонитрил (30:70); колонка: XSelect C18 (150 × 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5 mM формиат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 95% А + 5% В до 65% А + 35% В в течение 18 мин, скорость потока: 15

мл/мин). Фракции, содержащие целевой продукт, лиофилизировали досуха с получением 3-(5-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (21 мг, 0,047 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (способ C): время удерживания 1,14, 445,6 $[M+H]^+$; HPLC (способ C): время удерживания 5,58 мин, чистота: 99,05%; 1H -ЯМР: 400 МГц (DMSO): δ 11,02 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,14 (dd, $J = 4,8, 13,20$ Гц, 1H), 4,45 (dd, $J = 17,6, 53,8$ Гц, 2H), 3,15-3,60 (m, 5H-маскированный в воде пик DMSO), 2,89-2,98 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 4H), 1,76 (m, 2H).

Пример 287

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



Промежуточное соединение 287А: этил-2-бром-3,5-дифторизоникотинат

Этил-2-бром-3,5-дифторизоникотинат получали в соответствии с методиками, описанными в документе WO 2019/014352.

Промежуточное соединение 287В: (2-бром-3,5-дифторпиридин-4-ил)метанол

К раствору этил-2-бром-3,5-дифторизоникотината (280 мг, 1,052 ммоль) в THF (3 мл) добавляли боргидрид натрия (0,119 г, 3,16 ммоль), а затем MeOH (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду для гашения реакционной смеси. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, и выпаривали растворитель с получением (2-бром-3,5-дифторпиридин-4-ил)метанола (0,145 г, выход 61,5%). MS (ES): $m/z = 223,9$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 287С: *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3,5-дифтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат

Во флакон с функцией сброса давления добавляли (2-бром-3,5-дифторпиридин-4-ил)метанол (0,145 г, 0,647 ммоль), *трет*-бутил-(S)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-ил)пентаноат (0,316 г, 0,712 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,013 г, 0,019 ммоль), диоксан (2 мл) и 2 М K₃PO₄ (0,971 мл, 1,942 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Флакон герметизировали, и

нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и выпаривали растворитель с получением остатка, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3,5-дифтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (0,156 г, выход 52,2%). Энантиомерный избыток *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3,5-дифтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата и последующих промежуточных соединений не определяли. MS (ES): $m/z = 462,2$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 276D: 3-(5-(4-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(3,5-дифтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату (156 мг, 0,338 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,074 мл, 1,014 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали с получением *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата. MS (ES): $m/z = 480,1$ [M+H]⁺. К *трет*-бутил-5-амино-4-(5-(4-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноату добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,118 г, 0,744 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и выпаривали растворитель с получением 3-(5-(4-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,12 г, выход 87%). MS (ES): $m/z = 406,1$ [M+H]⁺.

Пример 287:

К 3-(5-(4-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (20 мг, 0,045 ммоль) и 2-(4-пиперидил)-2-пропанолу (9,72 мг, 0,068 ммоль) добавляли DMF (2 мл), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,063 мл, 0,362 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением 3-(5-(3,5-дифтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (11,8 мг, выход 49,6%). Условия препаративной HPLC: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 11-51% В в течение 20 минут;

скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Энантимерный избыток 3-(5-(3,5-дифтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона не определяли. LC/MS (способ В): время удерживания 0,94 мин. MS (ES): $m/z = 513,2$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J=13,2, 5,3$ Гц, 1H), 4,56 (br d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,63 (br d, $J=17,5$ Гц, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,64 (br d, $J=11,8$ Гц, 2H), 1,29-1,15 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 1H), 1,00 (s, 6H).

Примеры 288 – 289

Соединения, представленные в Таблице 27, получали в соответствии с общими методиками, описанными для Примера 287.

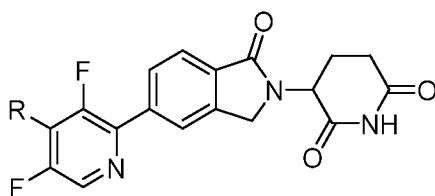


Таблица 27

Пример №	R	LC/MS $[M+H]^+$	Время удерживания (мин)	Способ HPLC
288		471,2	0,96	В
289		467,0	1,07	В

Биологические методы анализа

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

Анализ деградации Helios в клетках

Клетки *Jurkat* вносили в 384-луночный культуральный планшет в количестве 80000 клеток на лунку в 40 мкл среды RPMI + 10% FBS, после чего использовали технологию акустического дозирования для добавления исследуемого соединения. Культуры клеток инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 5% CO₂. С целью облегчения анализа, культуры клеток центрифугировали при 200 об/мин в течение 5 мин, и отбрасывали надосадочную жидкость. После перемешивания планшета встряхиванием для выбивания сгустка клеток,

клетки ресуспендировали в 50 мкл фиксирующего буфера (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 60 мин при комнатной температуре. После центрифугирования и отбрасывания надосадочной жидкости, клетки пермеабилizировали добавлением 50 мкл пермеабилizирующего буфера (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 10 мин при комнатной температуре. После пермеабилizации клетки центрифугировали, и заменяли надосадочную жидкость 20 мкл флуоресцентно-меченых антител против Helios, Ikaros и Aiolos или соответствующими контролями с изотипом в 1× пермеабилizирующем буфере (Ikaros-Alexa488 [Biolegend, кат. № 368408, 1:50], Helios-PE [CST, кат. № 29360, 1:50], Aiolos-Alexa647 [Biolegend, кат. № 371106Biolegend, 1:25]), и инкубировали окрашиваемые реакционные смеси в течение 1 ч при комнатной температуре, защищая от света. Затем, добавляли 30 мкл 1× пермеабилizирующего буфера, после чего клетки центрифугировали, и отбрасывали надосадочную жидкость. Окрашенные клетки ресуспендировали в 25 мкл окрашивающего буфера для проточной цитометрии (PBS + 0,2% BSA) и анализировали с помощью проточного цитометра Intellicyt Ique Plus.

Таблица А

Пример №	Helios Jurkat IC ₅₀ (нМ)
1	>10000
2	15,3
3	192
4	23,0
5	4930
6	>10000
7	48,0
8	>10000
9	>10000
11	26,2
12	20,2
13	19,2
14	26,3
15	37,3
16	57,2
17	119
19	142

Пример №	Helios Jurkat IC ₅₀ (нМ)
20	34,8
21	34,7
22	14,8
24	49,6
25	>10000
26	>10000
27	26,9
28	1320
28	64,8
29	3610
30	>10000
32	182
33	82,6
34	80,3
36	340
37	>10000
38	21
39	22,9
40	473
41	277
42	19,7
43	459
44	>10000
45	60,3
46	100
47	103
49	471
50	>10000
51	>10000
52	>10000
53	20,7
54	6,18

Пример №	Helios Jurkat IC ₅₀ (нМ)
55	6,09
56	18,4
57	18,0
58	>10000
59	>10000
60	>10000
62	9300
65	>10000
66	226
68	9680
69	>10000
71	13,9
75	900
76	>10000
77	47,3
78	90,3
79	736
81	6,49
82	28,7
84	>10000
85	>10000
86	44,7
87	8,21

Анализ деградации Helios в регуляторных Т-клетках человека

Криоконсервированные регуляторные Т-клетки человека размораживали в среде RPMI + 10% FBS + 20 нг/мл IL-2. После центрифугирования при 1200 об/мин в течение 5 мин, клетки ресуспендировали в среде RPMI + 10% FBS+ **20 нг/мл IL-2** и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3 ч. Затем клетки вносили в 384-луночный культуральный планшет в количестве 40000 клеток на лунку в 40 мкл среды RPMI + 10% FBS + 20 нг/мл IL-2 человека, после чего использовали технологию акустического дозирования (ECHO 555) для добавления исследуемых соединений. Культуры клеток инкубировали в течение

20 ч при 37°C и 5% CO₂. С целью облегчения анализа, культуры клеток центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 мин, и отбрасывали надосадочную жидкость с использованием устройства для отмывки планшетов EL406. После трехкратной отмывки 70 мкл PBS сгусток клеток ресуспендировали в 50 мкл красящего раствора для оценки жизнеспособности клеток в ближнем ИК диапазоне (Life Technologies, кат. № L34975) и инкубировали в течение 30 минут на льду, защищая от света. Клетки трижды промывали 70 мкл PBS + 0,5% BSA с использованием устройства для отмывки планшетов EL406. После перемешивания планшета встряхиванием для выбивания сгустка клеток, клетки ресуспендировали в 50 мкл фиксирующего буфера (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 60 мин при комнатной температуре. После центрифугирования и отбрасывания надосадочной жидкости, клетки пермеабилizировали добавлением 50 мкл пермеабилizирующего буфера (eBioScience FoxP3 buffer set 00-5523-00) в течение 10 мин при комнатной температуре. После пермеабилizации клетки центрифугировали, и заменяли надосадочную жидкость 30 мкл флуоресцентно-меченых антител против Helios в 1× пермеабилizирующем буфере (Helios-APC [BioLegend, кат. № 137222, 1:50]), и инкубировали окрашиваемые реакционные смеси в течение 1 ч при комнатной температуре, защищая от света. Затем, добавляли 30 мкл 1× пермеабилizирующего буфера, после чего клетки центрифугировали, и отбрасывали надосадочную жидкость. Окрашенные клетки ресуспендировали в 30 мкл окрашивающего буфера для проточной цитометрии (PBS + 0,5% BSA) и анализировали с помощью проточного цитометра Intellicyt Ique Plus.

Таблица В

Пример №	hTreg Helios DC ₅₀ (мкМ)
88	0,0034
89	0,0184
90	0,454
91	10
92	0,0012
93	0,0017
95	0,0116
96	0,0066
97	0,0171
99	0,002
100	0,0032

Пример №	hTreg Helios DC ₅₀ (мкМ)
101	0,0042
102	0,0081
103	4,11
104	0,0042
105	0,0004
106	0,006
107	0,0058
108	0,0014
109	0,0213
110	0,0098
111	0,0104
112	0,0095
113	0,0139
114	0,0235
119	1,51
120	0,761
122	5,09
125	3,22
126	2,2003
133	0,0231
139	0,367
140	0,0791
141	10
142	0,706
145	0,0007
146	0,003
147	0,0115
148	0,0037
149	0,0067
150	10
151	0,167
152	0,0188

Пример №	hTreg Helios DC ₅₀ (мкМ)
153	0,0153
154	0,284
155	0,0109
156	10
157	0,0025
158	0,0032
159	0,0146
160	0,0619
161	0,223
162	0,0287
164	0,0159
165	0,178
166	10
167	0,001
168	0,0037
169	0,004
172	0,0052
173	0,0004
174	0,0015
175	0,0002
180	10
181	10
183	10
184	3,16
185	10
186	10
187	10
188	0,0287
189	0,0064
190	0,0497
191	0,0536
192	0,0077

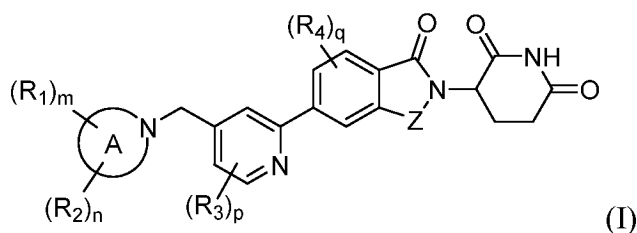
Пример №	hTreg Helios DC ₅₀ (мкМ)
193	0,0111
194	0,0141
195	0,0235
196	0,0026
197	10
198	0,0519
199	10
204	10
205	10
206	0,0111
207	10
208	10
209	10
210	-
212	0,653
213	10
214	0,0035
216	10
217	0,390
218	4,13
219	0,0098
220	0,0342
221	13,9
222	2,76
224	0,0729
225	0,0293
226	0,0515
227	10
230	0,0126
232	0,0386
234	8,41
235	0,330

Пример №	hTreg Helios DC ₅₀ (мкМ)
236	10
237	10
238	0,172
244	0,242
248	10
249	10
250	10
251	10
252	10
253	10
254	10
255	0,492
256	1,14
257	10
258	10
259	10
260	0,140
261	10
262	10
263	1,23
265	10
266	10
267	10
268	10
270	10
271	10
272	0,280
273	0,280
274	10
275	10
276	0,028
277	0,0319

Пример №	hTreg Helios DC ₅₀ (мкМ)
278	0,0318
279	0,0343
280	10
281	0,0221
282	10
283	10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его соль, где:

Z представляет собой CR_6R_6 или $C=O$;

кольцо A представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, тетрагидропиридазинил, 1,4-азафосфинан-4-оксид, пиразолил, изоиндолинил, дигидропирроло[3,4-с]пиридинил, декагидрохинолинил, тетрагидропиридинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридинил, гексагидроциклопента[с]пирролил, гексагидрофуоро[3,4-с]пирролил, тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридинил, тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридинил, тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинил, октагидроизоиндолил, октагидропирроло[3,4-б]пиридинил, октагидроциклопента[с]пирролил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, оксаазоспиро[3.3]гептанил, оксаазабицикло[3.1.1]гептанил, диазаспиро[3.4]октанил, оксаазоспиро[3.4]октанил, азаспиро[3.5]нонанил, оксаазоспиро[3.5]нонанил, диазаспиро[3.5]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, оксаазоспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканонил, оксадиазаспиро[4.5]деканил, спиро[индолин-3,4'-пиперидинил], 2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидинил], 3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидинил], 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидинил], азабицикло[3.1.0]гексанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, оксаазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил или оксаазабицикло[3.2.1]октанил;

R_1 представляет собой F, $-CN$, $-OH$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гетероалкил, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)NR_yR_y$, $-CH_2NR_xC(O)OC(CH_3)_3$, $-NR_xC(O)OCH_3$, $-NR_xC(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)NR_x$ (циклогексил), $-S(O)_2CH_3$, $-P(O)(OH)O$ (фенил), $-CH_2$ (фенил), $-C(O)$ (циклопропил), $-C(O)$ (фенил), $-NR_x$ (фенил), $-CH_2NR_xC(O)$ (фенил), $-NR_xC(O)$ (фенил), $-CH_2O$ (фторфенил), $-CH_2O$ (хлорпиридинил), $-NR_xS(O)_2CH_3$, $-NR_xS(O)_2$ (фенил), циклопропил, метилоксадиазолил, метилизоксазолил, тиофенил, $-O$ (фенил), $-O$ (трет-

бутоксикарбонил)-фенил), $-O((\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино})\text{фенил}$ или фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} ;

каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{S(O)}_2\text{CH}_3$;

каждый R_2 независимо представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ или $-\text{C(O)C(CH}_3)_3$;

каждый R_3 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$ или $-\text{NH}_2$;

каждый R_4 независимо представляет собой F, Cl или $-\text{CH}_3$;

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

R_x представляет собой водород или $-\text{CH}_3$;

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

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2; и

q равен 0, 1, 2 или 3;

при условии, что:

(1) если кольцо A представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, то m равен 1;

(2) если кольцо A представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил; m равен 1; и R_1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-3}\text{ алкил})$, $-\text{C(O)NR}_y\text{R}_y$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, фенил или метилфенил; то R_2 представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ или $-\text{C(O)C(CH}_3)_3$.

2. Соединение по п. 1 или его соль, где Z представляет собой CR_6R_6 .

3. Соединение по п. 1 или его соль, где Z представляет собой C=O .

4. Соединение по п. 1 или его соль, где R_1 представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C(CH}_3)_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH(CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C(O)CH}_3$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)OCH}_3$, $-\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)OCH(CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC(CH}_3)_3$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)OC(CH}_3)_3$, $-\text{NHC(O)OCH}_3$, $-\text{NHC(O)OC(CH}_3)_3$, $-\text{N(CH}_3)\text{C(O)OCH}_3$, $-\text{N(CH}_3)\text{C(O)OC(CH}_3)_3$, $-\text{C(O)NHC(CH}_3)_3$, $-\text{C(O)NH}(\text{циклогексил})$, $-\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{P(O)(OH)O(фенил)}$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{C(O)}(\text{циклопропил})$, $-\text{C(O)}(\text{фенил})$,

$-\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{фторфенил})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{хлорпиридинил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, циклопропил, метилоксадиазолил, метилизоксазолил, тиофенил,
 $-\text{O}(\text{фенил})$, $-\text{O}(\text{трет-бутоксикарбонил})\text{фенил}$, $-\text{O}((\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино})\text{фенил}$ или фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} .

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

кольцо А представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

m равен 1;

R_1 представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклогексил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$,
 $-\text{C}(\text{O})(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{фторфенил})$,
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{хлорпиридинил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$, циклопропил,
 метилоксадиазолил, метилизоксазолил, тиофенил, $-\text{O}(\text{фенил})$, $-\text{O}(\text{трет-бутоксикарбонил})\text{фенил}$,
 $-\text{O}((\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино})\text{фенил}$ или фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} ; и

R_2 представляет собой F, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

6. Соединение по п. 1 или его соль, где кольцо А представляет собой азетидинил.

7. Соединение по п. 1 или его соль, где кольцо А представляет собой пирролил.

8. Соединение по п. 1 или его соль, где кольцо А представляет собой пиперидинил.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его соль, где:

R_1 представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}(\text{фенил})$; и

m равен 1.

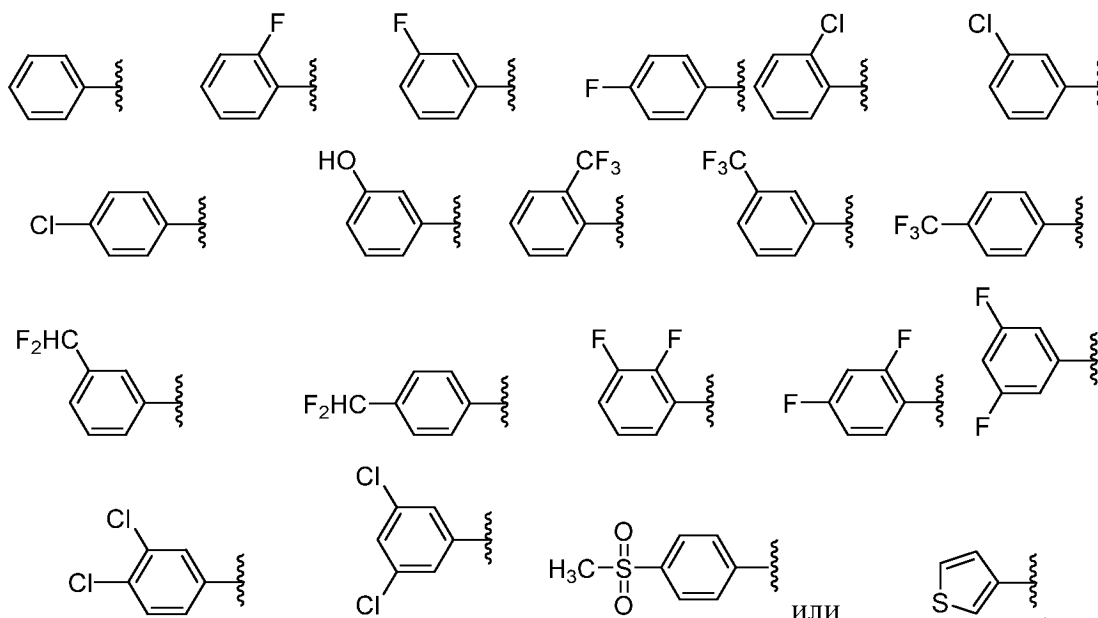
10. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его соль, где:

R_1 представляет собой фенил, замещенный 0, 1 или 2 R_{1a} ; и

m равен 1.

11. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его соль, где:

R_1 представляет собой:



12. Соединение по п. 1 или его соль, где указанное соединение представляет собой:

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

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

3-(5-(4-((3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3);

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

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

3-(5-(4-((3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (6);

3-(5-(3-фтор-4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (7);

3-(5-(3-фтор-4-((2-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (8);

3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (9);

3-(5-(4-((2-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (10);

3-(5-(4-((3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (11);

3-(5-(4-((3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (12);

3-(5-(4-((3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (13);

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

3-(5-(4-((3-(3-хлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (15);

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

3-(1-оксо-5-(4-((3-(2-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (17);

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

3-(1-оксо-5-(4-((3-(4-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (19);

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

3-(5-(4-((3-(4-(дифторметил)фенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (21);

3-(5-(4-((3-(2,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (22);

3-(5-(4-((3-(2,3-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (23);

3-(5-(4-((3-(3,5-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (24);

3-(5-(4-((3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (25);

3-(5-(4-((3-(3,5-дихлорфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (26);

3-(1-оксо-5-(4-((3-(тиофен-3-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (27);

трет-бутил-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)карбамат (28);

3-(1-оксо-5-(4-((3-(фениламино)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (29);

3-(5-(4-((3-(метил(фенил)амино)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (30);

3-(5-(4-((3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (31);

трет-бутил-(4-((7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат (32);

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

3-(5-(4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (34);

3-(5-(4-(((2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (35);

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

3-(5-(4-((3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (37);

3-(1-оксо-5-(4-((3-феноксиазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (38);

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

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

3-(5-(4-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (41);

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

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

3-(1-оксо-5-(4-((1-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (44);

трет-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-9-карбоксилат (45);

3-(1-оксо-5-(4-((3-феноксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (46);

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

3-(5-(4-((4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (48);

1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрил (49);

3-(1-оксо-5-(4-((4-феноксипиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (50);

3-(1-оксо-5-(4-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (51);

3-(5-(4-((2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (52);

3-(5-(4-((2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (53);

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

3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (55);

3-(5-(4-((2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (56);

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

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

3-(1-оксо-5-(4-((4-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (59);

3-(5-(4-((4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (60);

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

3-(5-(4-((4-(2-фторфенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (62);

3-(5-(4-((4-(3-фторфенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (63);

3-(5-(4-((3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (64);

3-(5-(4-((6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (65);

3-(5-(4-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (66);

метил-4-((7-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)оксибензоат (67);

3-(5-(4-((6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (68);

3-(5-(4-((9-бензоил-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (69);

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

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

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

фенилгидро(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-ил)фосфонат (73);

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

1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоновая кислота (75);

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

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

3-(5-(4-((3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (78);

1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоксамид (79);

метил-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-2-карбоксилат (80);

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (81);

3-(5-(4-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (82);

3-(5-(4-((6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (83);

3-(5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (84);

трет-бутил-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)карбамат (85);

трет-бутил-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат (86);

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

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (88);

3-(5-(3-фтор-4-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (89);

3-(5-(3-фтор-4-(((2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (90);

3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (91);

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

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (93);

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

3-(5-(3-хлорпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (95);

3-(5-(3-хлор-4-(((R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (96);

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

трет-бутил-(4-((7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)фенил)карбамат (98);

3-(5-(4-((3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (99);

3-(5-(4-((2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (100);

3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (101);

3-(5-(4-(((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (102);

3-(5-(4-((6-хлор-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (103);

3-(5-(4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (104);

3-(5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (105);

3-(5-(4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (106);

3-(5-(4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (107);

- 3-(5-(4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (108);
- 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (109);
- 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (110);
- 3-(5-(3-фтор-4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (111);
- 3-(5-(3-фтор-4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (112);
- 3-(5-(3-фтор-4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (113);
- 3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (114);
- 3-(5-(3-фтор-4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (115);
- 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (116);
- 3-(5-(4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (117);
- 3-(5-(4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (118);
- 3-(5-(4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (119);
- 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (120);
- 3-(5-(4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (121);
- 3-(5-(4-((2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (122);
- 3-(5-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (123);
- 3-(5-(4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (124);

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

3-(5-(4-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (126);

(R)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (127);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (128);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (129);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (130);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (131);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (132);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (133);

(3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((3-(1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (134);

(3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (135);

(S)-3-((R)-5-(4-((2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (136);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (137);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (138);

(3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (139);

(3S)-3-((3R)-4-фтор-5-(4-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (140);

(S)-3-((R)-4-фтор-3-метил-1-оксо-5-(4-(((R)-3-феноксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (141);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(4-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (142);

3-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (143);

(S)-3-((R)-4-фтор-5-(3-фтор-4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (144);

(S)-3-(5-(4-((6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (145);

(3S)-3-(5-(4-((5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (146);

(3S)-3-(5-(4-((5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (147);

(3S)-3-(5-(4-((5-метил-3,3a,4,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (148);

(3S)-3-(5-(3-фтор-4-(((3aR,7aS)-5-гидроксиоктагидро-2H-изоиндол-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (149);

(S)-3-(5-(3-фтор-4-((1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (150);

(S)-3-(5-(3-фтор-4-(((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (151);

(S)-3-(1-оксо-5-(4-(((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (152);

(S)-3-(5-(3-фтор-4-((6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (153);

трет-бутил-(3aS,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (154);

(3S)-3-(5-(3-фтор-4-((гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (155);

трет-бутил-(3aR,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (156);

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (157);

- (S)-3-(5-(4-((7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (158);
- N-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)бензамид (159);
- (S)-N-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-метилбензамид (160);
- (S)-N-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (161);
- (S)-N-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-N-метилбензолсульфонамид (162);
- метил-(S)-(1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат (163);
- (S)-N-((1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)-N-метилбензамид (164);
- 3-(5-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (165);
- (S)-3-(5-(4-((4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (166);
- 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (167);
- 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (168);
- 3-(5-(4-((3-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (169);
- 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (170);
- 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (171);
- 3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (172);
- 3-(5-(4-((3-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)-3-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (173);
- 3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (174);

3-(5-(4-((3-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (175);

3-(5-(4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (176);

3-(5-(4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (177);

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (178);

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

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (180);

3-(5-(4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (181);

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

3-(5-(3-фтор-4-((3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (183);

3-(5-(3-фтор-4-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (184);

3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (185);

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

3-(5-(4-((5-хлоризоиндолин-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (187);

N-(*трет*-бутил)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (188);

3-(5-(4-((1-(метоксиметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (189);

(2S)-N-циклогексил-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (190);

3-(5-(4-(((R)-2-(((6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (191);

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

этил-3-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (193);

3-(5-(4-((2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (194);

трет-бутил-(((2*S*)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-ил)метил)карбамат (195);

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

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

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

3-(5-(4-((2-ацетилтетрагидропиридазин-1(2*H*)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (199);

3-(5-(4-((4-(1,1-дифторпропил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (200);

трет-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-5-карбоксилат (201);

3-(5-(4-((1-ацетил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (202);

метил-8-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (203);

трет-бутил-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (204);

3-(5-(3-фтор-4-((3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (205);

3-(5-(4-((6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (206);

трет-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (207);

трет-бутил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (208);

3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (209);

3-(5-(4-((8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (210);

3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (211-212);

трет-бутил-7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилат (213);

трет-бутил-(2*S*,4*R*)-4-(*трет*-бутокси)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксилат (214-215);

трет-бутил-6-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилат (216);

3-(5-(3-фтор-4-(((*R*)-2-((*R*)-1-гидрокси-1-фенилэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (217);

3-(5-(3-фтор-4-(((*R*)-2-((*S*)-1-гидрокси-1-фенилэтил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (218);

3-(5-(3-фтор-4-((6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (219);

3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-метилазепан-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (220);

3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (221);

3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (222);

3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (223);

3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (224);

3-(5-(3-фтор-4-((2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (225);

3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (226);

3-(5-(4-((3-ацетил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (227);

- метил-8-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (228);
- 3-(5-(4-((3-бензоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (229);
- 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (230);
- 3-(5-(4-((1-(циклопропанкарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (231);
- 3-(5-(3-фтор-4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (232);
- 3-(5-(4-((5-ацетил-2,5-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (233);
- 3-(5-(3-фтор-4-((3-(4-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (234);
- 3-(5-(4-((4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (235);
- трет*-бутил-((3S,5S)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (236);
- 3-(5-(3-фтор-4-((4-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (237);
- 3-(5-(4-((3-(2-хлорфенил)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (238);
- 3-(5-(3-фтор-4-(((4aR,8R,8aR)-8-гидроксиоктагидрохинолин-1(2H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (239);
- метил-(2S,3R)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксилат (240);
- 3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-(*p*-толил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (241);
- 3-(5-(4-((3-(3-хлорфенил)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (242);
- 3-(5-(3-фтор-4-((4-фтор-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (243);
- 3-(5-(3-фтор-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (244);

3-(5-(3-фтор-4-(((S)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (245);

трет-бутил-7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (246);

3-(5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (247);

метил-((3S,4S)-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-4-гидрокси-пирролидин-3-ил)карбамат (248);

3-(5-(4-((3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (249);

3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (250);

3-(5-(4-((2-ацетил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (251);

метил-7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (252);

3-(5-(3-фтор-4-((3-фтор-3-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (253);

3-(5-(3-фтор-4-((1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (254);

3-(5-(3-фтор-4-((5-гидрокси-5-метилгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (255);

3-(5-(4-((3-(2,5-диметилфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (256);

3-(5-(3-фтор-4-((3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (257);

3-(5-(3-фтор-4-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (258);

3-(5-(4-((6,7-дигидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (259);

3-(5-(3-фтор-4-((4-фторпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (260);

3-(5-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (261);

- 3-(5-(3-фтор-4-((3-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (262);
- 3-(5-(4-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (263);
- 3-(5-(4-((1,3-диметил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиазоло[4,3-с]пиридин-5-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (264);
- 3-(5-(4-((2,3-диметил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиазоло[4,3-с]пиридин-5-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (265);
- 3-(5-(3-фтор-4-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8Н)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (266);
- 3-(5-(4-((5-хлор-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1Н)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (267);
- 3-(5-(4-((8-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (268);
- 3-(5-(4-((6-ацетил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (269);
- 3-(5-(4-((1-ацетил-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-7-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (270);
- метил-7-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилат (271);
- 3-(5-(4-((6-ацетил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (272);
- метил-2-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (273);
- 3-(5-(4-((6-ацетилоктагидро-1Н-пирроло[3,4-б]пиридин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (274);
- метил-1-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3-фторпиридин-4-ил)метил)октагидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-карбоксилат (275);
- 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (276);
- 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (277);
- 3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(((R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (278);

3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-(((S)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (279);

3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (280);

3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (281);

3-(4-фтор-5-(3-фтор-4-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (282);

3-(5-(4-((5-хлор-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (283);

3-(5-(4-((6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (284);

3-(5-(6-амино-5-((8-бензоил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (285);

3-(5-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-аминопиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (286);

3-(5-(3,5-дифтор-4-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (287);

3-(5-(3,5-дифтор-4-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (288); или

3-(5-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (289).

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

14. Применение соединения по любому из пп. 1 – 12 для лечения злокачественной опухоли.

15. Применение по п. 14, где указанная злокачественная опухоль выбрана из злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли

легкого, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли головы и шеи, лимфомы, лейкемии и меланомы.

16. Способ снижения уровней белка Helios, уровня активности Helios или уровня экспрессии Helios в клетках, включающий в себя приведение указанного белка Helios в контакт с соединением по любому из пп. 1 – 12 или его фармацевтически приемлемой солью.

17. Способ по п. 16, где белок Helios представляет собой аминокислотную последовательность, кодируемую SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4 или 5.

18. Способ снижения уровней белка Eos, уровня активности Eos или уровня экспрессии Eos в клетках, включающий в себя приведение указанного белка Eos в контакт с соединением по любому из пп. 1 – 12 или его фармацевтически приемлемой солью.

19. Способ по п. 18, где белок Eos представляет собой аминокислотную последовательность, кодируемую SEQ ID NOs: 7 или 8.