

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393538 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.07(22) Дата подачи заявки
2022.06.01

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

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

(31) 63/196,422

(32) 2021.06.03

(33) US

(86) PCT/IB2022/055131

(87) WO 2022/254362 2022.12.08

(71) Заявитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

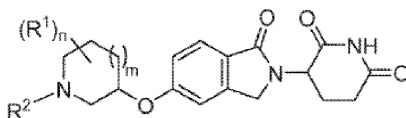
(72) Изобретатель:

Бонацци Симоне, Черниенко Артем,
Кобб Дженнифер Строка, Дьюхёрст
Джанетта, Керриган Джон Райан,
Сунг Моодзе, Томсен Нозль Мари-
Франс, Тинг Памела ИФ, О'Брайен
Гари (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в снижении уровней экспрессии белка с мотивами "цинковые пальцы", расположенными с широкими интервалами (WIZ), или в индуцировании уровней экспрессии фетального гемоглобина (HbF), и в лечении наследственных нарушений крови (например, гемоглобинопатий, например бета-гемоглобинопатий), таких как серповидноклеточное заболевание и бета-талассемия.



A1

202393538

202393538

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579278EA/022

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

Заявление об установлении приоритета

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки США № 63/196422, поданной 3 июня 2021 года, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII, созданная 3 июня 2021 года, имеет название PAT059130-US-PSP_SL.txt, и ее размер составляет 4096 байта.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям на основе 3-(5-окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, и к фармацевтическим композициям, и к их применению в снижении уровней экспрессии белка с мотивами «цинковые пальцы», расположенными с широкими интервалами (WIZ), и/или в индуцировании уровней экспрессии белка, представляющего собой фетальный гемоглобин (HbF), и в лечении наследственных нарушений крови (гемоглобинопатий, например, бета-гемоглобинопатий), таких как серповидноклеточное заболевание и бета-талассемия.

Предпосылки изобретения

Серповидноклеточное заболевание (SCD) представляет собой группу тяжелых наследственных нарушений крови, при которых эритроциты деформируются и принимают серповидную форму. Такие клетки могут вызывать блокировку кровотока, что приводит к сильной боли, повреждению органов и преждевременной смерти. Бета-талассемии представляют собой группу наследственных нарушений крови, которые вызваны сниженным синтезом бета-глобина или его отсутствием, что приводит к анемии.

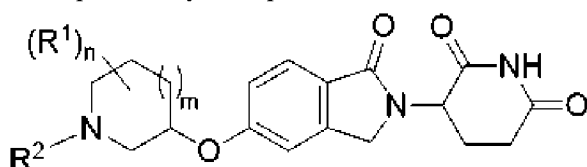
Известно, что индуцирование фетального гемоглобина (HbF) облегчает симптомы у пациентов с SCD и бета-талассемией, как с генетической (однонуклеотидный полиморфизм в локусе контроля глобина и BCL11A), так и с фармакологической (гидроксимочевина) валидацией в клинике (Vinjamur, D. S., *et al.* (2018), *The British Journal of Haematology*, 180(5), 630-643). Гидроксимочевина является текущим стандартом лечения SCD и, как считается, обеспечивает положительный эффект за счет индуцирования HbF, но является генотоксичной, вызывает дозолимитирующую нейтропению и имеет частоту ответа менее 40%. Другие механизмы, на которые нацелены клинические и доклинические исследования, включают ингибирование HDAC1/2 (Shearstone *et al.*, 2016, *PLoS One*, 11(4), e0153767), LSD1 (Rivers *et al.*, 2018, *Experimental Hematology*, 67, 60-64), DNMT1, PDE9a (McArthur *et al.*, 2019, *Haematologica*. doi:10.3324/haematol.2018.213462), киназы HRI (Grevet *et al.*, 2018, *Science*, 361(6399), 285-290) и G9a/GLP (Krivega *et al.*, 2015, *Blood*,

126(5), 665-672; Renneville *et al.*, 2015, *Blood*, 126(16), 1930-1939). Кроме того, иммуномодуляторы помалидомид и леналидомид индуцируют HbF *ex vivo* в первичных эритроидных клетках человека (Moutouh-de Parseval, L. A. *et al.* (2008), *The Journal of Clinical Investigation*, 118(1), 248-258) и *in vivo* (Meiler, S. E. *et al.* (2011), *Blood*, 118(4), 1109-1112). WIZ повсеместно экспрессируется и играет роль в нацеливании гистоновых метилтрансфераз G9a/GLP на геномные локусы для регуляции структуры хроматина и транскрипции (Bian, Chen, *et al.* (2015), *eLife* 2015;4:e05606,

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям на основе 3-(5-окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, которые являются эффективными в снижении уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF), к их фармацевтически приемлемым солям, к композициям на их основе и к их применению в средствах терапии для состояний и целей, подробно описанных выше.

Настоящее изобретение в первом аспекте предусматривает соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I'),

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкоксила и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₁-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₁₀алкила, -SO₂R⁶, -C(=O)-R^{2a}, -C(=O)-O-R^{2a} и -C(=O)NR^{2b}R^{2c};

где каждый из C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила независимо замещен 0-5 вариантами R³;

R^{2a} выбран из C₁-C₆алкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

каждый из R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O

и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C₃-C₈циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, галогена и C₃-C₈циклоалкила, где C₃-C₈циклоалкил замещен 0-3 вариантами R⁵;

каждый R⁵ независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и C₁-C₆галогеналкила;

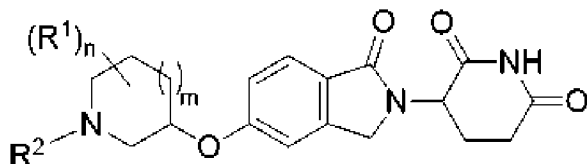
R⁶ выбран из C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₆-C₁₀арила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 0, 1 или 2;

при условии, что формула (I') не включает 3-(1-оксо-5-(пирролидин-3-илокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

Настоящее изобретение во втором аспекте предусматривает соединение формулы (I'') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I''),

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкоксила и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₁-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкинила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₁₀алкила, -SO₂R⁶, -C(=O)-R^{2a}, -C(=O)-O-R^{2a} и -C(=O)NR^{2b}R^{2c};

где каждый из C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила независимо замещен 0-5 вариантами R³;

R^{2a} выбран из C₁-C₆алкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

каждый из R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-

членного гетероцикла и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

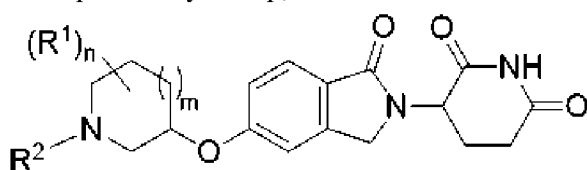
каждый R^5 независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^6 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_6 - C_{10} арила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 1 или 2.

Настоящее изобретение в третьем аспекте предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I),

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R^2 выбран из водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкинила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила,

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероцикла и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы (I) не включает 3-(1-оксо-5-(пирролидин-3-илокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

В четвертом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

В пятом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В шестом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В седьмом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ подавления экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В восьмом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ подавления, снижения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В девятом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В десятом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ обеспечения

повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ повышения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, на которое влияет модулирование уровней белка WIZ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-

i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения уровней белка WIZ у субъекта, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка WIZ.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основании, стереоизомер или таутомер для применения в подавлении

экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в разложении белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в подавлении, снижении или устранении активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в индуцировании или стимулировании в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в повышении продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, на которые влияет подавление экспрессии белка WIZ.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или

предупреждении заболевания или нарушения, на которые влияет разложение белка WIZ.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении гемоглобинопатии.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении серповидноклеточного заболевания.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении бета-талассемии.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет повышение экспрессии фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет подавление, снижение или устранение активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияют индуцирование или стимулирование в отношении фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование или стимулирование в отношении фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повышение экспрессии фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, ингибирование экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование в отношении фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-

iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повышение экспрессии фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование в отношении фетального гемоглобина, повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина или повышение экспрессии фетального гемоглобина.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую комбинацию, содержащую соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

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

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании и формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не предусматривает иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные таковым, описанным в данном документе, могут применяться на практике или при испытании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки для всех целей

во всей своей полноте. Предполагается, что литературные источники, цитируемые в данном документе, не являются предыдущим уровнем техники по отношению к заявленному изобретению. В случае противоречий настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения.

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

Краткое описание графических материалов

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

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

На **фиг. 1C** изображена гистограмма, демонстрирующая частоту клеток HbF+ вследствие CRISPR/Cas9-опосредованной потери WIZ в мобилизованных эритроидных клетках периферической крови человека, происходящих из клеток CD34+.

Подробное описание изобретения

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

Определения

Если не указано иное, термины «соединения по настоящему изобретению», «соединения согласно настоящему изобретению» или «соединение согласно настоящему изобретению» относятся к соединениям формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii), иллюстративным соединениям, их солям, в частности их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, а также всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно меченым соединениям (включая замещения дейтерием), а также фрагментам, образованным естественным путем.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁-C₁₀алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Как правило, для групп, содержащих две или больше подгрупп, последняя названная группа является точкой присоединения

радикала, например, «алкиларил» означает одновалентный радикал формулы алкиларил-, тогда как «арилалкил» означает одновалентный радикал формулы арилалкил-.

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

Выражение «и/или» означает либо «и», либо «или», если не указано иное.

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

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

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

«Алкенил» означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь в алкенильной группе может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, *n*-бутенил, изобутенил, пентенил и гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной и может быть линейной или разветвленной. Термин «C₂-C₆алкенил» следует понимать соответственно.

Примеры C₂-C₆алкенила включают без ограничения этенил (или винил), пропенил (например, проп-1-енил, проп-2-енил), бутаденил (например, бута-1,3-диенил), бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-3-ен-1-ил), пентенил (например, пент-1-ен-1-

ил, пент-2-ен-2-ил), гексенил (например, гекс-1-ен-2-ил, гекс-2-ен-1-ил), 1-этилпроп-2-енил, 1,1-(диметил)проп-2-енил, 1-этилбут-3-енил и 1,1-(диметил)бут-2-енил.

«Алкинил» означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Термин «C₂-C₆алкинил» следует понимать соответственно. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, *n*-бутинил, изобутинил, пентинил и гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. Примеры «C₂-C₆алкинила» включают без ограничения этинил, проп-1-инил, проп-2-инил и бут-2-инил.

Используемый в данном документе термин «C₁-C₆галогеналкил» означает C₁-C₆алкильный радикал, определенный выше, замещенный одним или несколькими радикалами, представляющими собой атом галогена, определенными в данном документе. Примеры C₁-C₆галогеналкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 1,1-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторпропил, 3,3-дифторпропил и 1-фторметил-2-фторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

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

Термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» означает моноциклическое или полициклическое насыщенное или частично ненасыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода, где нет делокализованных π -электронов (ароматичности), общих для атомов углерода кольца. Термины «C₃-C₁₁циклоалкил», «C₃-C₈циклоалкил» и «C₃-C₆циклоалкил» следует понимать соответственно. Термин «полициклический» охватывает мостиковый (например, норборнан), конденсированный (например, декалин) и спироциклический циклоалкил. Предпочтительно циклоалкил, например, «C₃-C₁₁циклоалкил» и «C₃-C₈циклоалкил», представляет собой моноциклическую или спироциклическую углеводородную группу, состоящую из 3-11 и 3-8 атомов углерода соответственно.

Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил,

циклооктанил, норборанил, норборенил, спиро[2.3]гексанил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октанил, спиро[2.5]октанил, спиро[3.5]нонанил, спиро[4.5]деканил, спиро[5.5]ундеканил, спиро[4.4]нонанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, бицикло[1.1.1]пентанил и их производные.

Примеры C_3 - C_{11} циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[2.3]гексанил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октанил, спиро[2.5]октанил, спиро[3.5]нонанил, спиро[4.5]деканил, спиро[5.5]ундеканил, спиро[4.4]нонанил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и бицикло[1.1.1]пентанил.

Примеры C_3 - C_8 циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, спиро[3.3]гептанил и циклооктил.

Примеры C_3 - C_6 циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

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

Примеры гетероциклильных колец включают без ограничения оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, изоксазолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, S-оксид тиоморфолинила, S-диоксид тиоморфолинила, пиперазинил, азепинил, оксепинил, diaзепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, дигидроизоксазолинил, пирролинил, пиразолинил, оксазепинил, дитиоланил, гомотропанил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил), 2-оксаспиро[3.3]гептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил), 7-оксаспиро[3.5]нонанил (например, 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил), 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 7-азаспиро[3.5]нонанил и т. п.

Примеры 4-11-членного гетероциклила включают без ограничения азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пиперазинил, дигидроизоксазолинил, тетрагидропиранил, морфолинил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил), 2-оксаспиро[3.3]гептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил), 7-оксаспиро[3.5]нонанил (например, 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил), 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил (например, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил),

2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил и 7-азаспиро[3.5]нонанил.

Примеры 4-6-членного гетероциклила включают без ограничения азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пиперазинил, дигидроизоксазолинил, тетрагидропиранил, морфолинил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2Н-пиранил).

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

Примеры C₆-C₁₀арила включают без ограничения фенил и нафтил. В одном варианте осуществления C₆-C₁₀арил представляет собой фенил.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин «гетероарил», если он используется в данном документе, включает моноциклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Примеры включают без ограничения пирролил, фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, изооксазолил, триазолил (например, 1,2,4-триазолил), оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, пиранил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, тиадиазинил, азепинил, азецинил и т. п.

Подразумевается, что гетероарил также включает бициклические

гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Примеры включают без ограничения индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензопиранил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксазинил, бензотриазолил, нафтиридинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, хиназолинил, циннолинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, оксазолопиридинил, изооксазолопиридинил, пирролопиридинил, фуropyридинил, тиенопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пиразолотриазинил, тиазолопиридинил, тиазолопиримидинил, имидазотиазолил, триазолопиридинил, триазолопиримидинил и т. п.

Подразумевается, что гетероарил также включает полициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Примеры включают без ограничения карбазолил, феноксазинил, феназинил, акридинил, фенотиазинил, карболинил, фенантролинил и т. п.

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

Гетероарильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Гетероарильное кольцо может быть связано посредством атома углерода или гетероатома.

Термин «5-10-членный гетероарил» следует понимать соответственно.

Примеры 5-10-членного гетероарила включают без ограничения индолил, имидазопиридил, изохинолинил, бензооксазолонил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, бензотриазолил, пиридазинил, пиразолотриазинил, индазолил, бензимидазолил, хинолинил, триазолил (например, 1,2,4-триазолил), пиразолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, пирролил, оксадиазолил, (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), имидазолил, пирролопиридинил, тетрагидроиндазолил, хиноксалинил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), пиразинил, оксазолопиридинил, пиразолопиримидинил, бензоксазолил, индолинил, изооксазолопиридинил, дигидропиридооксазинил, тетразолил, дигидробензодиоксинил (например, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил), бензодиоксолил (например, бензо[d][1,3]диоксол) и

дигидробензооксазинил (например, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин).

«Циано» или «-CN» означает заместитель, содержащий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например, $\text{-C}\equiv\text{N}$.

Используемый в данном документе термин «C₁-C₃алкилен» относится к бивалентному радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до трех атомов углерода. Термин «C₁-C₂алкилен» следует истолковывать соответствующим образом.

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» включает незамещенный или замещенный.

Используемое в данном документе обозначение «  » обозначает точку присоединения этой конкретной группы к основной молекуле.

Используемый в данном документе термин защитная группа для азота (сокращенно PG) в соединении формулы (X) или (Y) или любых промежуточных соединениях в любой из общих схем 1-4 и их подформулах относится к группе, которая должна защищать соответствующие функциональные группы, например, аминогруппы, от нежелательных вторичных реакций, таких как реакции ацилирования, этерификации, эстерификации, окисления, сольволиза и подобные реакции. Она может быть удалена в условиях для удаления защитной группы. В зависимости от применяемой защитной группы специалист должен знать, как удалить защитную группу для получения свободной аминогруппы NH_2 , следуя известным процедурам. Они включают ссылки на учебники по органической химии и процедуры из литературы, такие как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; в "The Peptides"; Volume 3 (редакторы: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005 и в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Предпочтительные защитные группы для азота, как правило, включают: C₁-C₆алкил (например, *трет*-бутил), предпочтительно C₁-C₄алкил, более предпочтительно C₁-C₂алкил, наиболее предпочтительно C₁алкил, который является моно-, ди- или тризамещенным триалкилсилил-C₁-C₇алкокси (например, триметилсилилэтоксигруппой), арил, предпочтительно фенил, или гетероциклическую группу (например, бензил, кумил, бензгидрил, пирролидинил, тритил, пирролидинилметил, 1-метил-1,1-диметилбензил, (фенил)метилбензол), где арильное кольцо или гетероциклическая группа не замещены или замещены одним или несколькими, например, двумя или тремя, остатками, например, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₇алкила, гидроксид, C₁-C₇алкокси (например, параметоксибензила (PMB)), C₂-C₈алканоилокси, галогена, нитро, циано и CF_3 , арил-C₁-C₂алкоксикарбонила (предпочтительно фенил-C₁-C₂алкоксикарбонила (например,

бензилоксикарбонила (Cbz), бензилоксиметила (BOM), пивалоилоксиметила (POM)), C₁-C₁₀-алкенилоксикарбонила, C₁-C₆алкилкарбонила (например, ацетила или пивалоила), C₆-C₁₀арилкарбонила; C₁-C₆алкоксикарбонил (например, *трет*-бутоксикарбонил (Boc), метилкарбонил, трихлорэтоксикарбонил (Troc), пивалоил (Piv), аллилоксикарбонил), C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆алкоксикарбонил (например, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc)), аллил или циннамил, сульфонил или сульфенил, сукцинимидильную группу, силильные группы (например, триарилсилил, триалкилсилил, триэтилсилил (TES), триметилсилилэтоксиметил (SEM), триметилсилил (TMS), триизопропилсилил или *трет*-бутилдиметилсилил).

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

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

Используемый в данном документе термин «терапевтическое средство» в связи со способами снижения уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцирования экспрессии фетального гемоглобина (HbF) относится к веществу, которое приводит к заметно более низкой экспрессии гена WIZ или белка WIZ или к более низкому уровню активности белков WIZ по сравнению с этими уровнями без такого вещества.

Используемые в данном документе термины «модулятор», «средство, вызывающее разложение» означают, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни конкретного белка (например, WIZ) или обеспечивает разложение конкретного белка (например, WIZ). Количество конкретного белка, подвергшегося разложению (например, WIZ), может быть измерено путем сравнения количества конкретного белка (например, WIZ), оставшегося после лечения соединением по настоящему изобретению, по сравнению с исходным количеством или уровнем присутствующего конкретного белка (например, WIZ), измеренным до лечения соединением по настоящему изобретению.

Используемые в данном документе термины «селективный модулятор», «селективное средство, обеспечивающее разложение» или «селективное соединение» означают, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни конкретного белка (например, WIZ) или обеспечивает разложение конкретного белка (например, WIZ) в большей степени, чем любого другого белка. «Селективный модулятор», «селективное средство, обеспечивающее разложение», или «селективное соединение» может быть идентифицировано, например, посредством сравнения способности соединения модулировать, уменьшать или снижать уровни конкретного белка (например, WIZ) или обеспечивать его разложение с его

способностью модулировать, уменьшать или снижать уровни других белков или обеспечивать их разложение. В некоторых вариантах осуществления селективность может быть определена путем измерения EC_{50} или IC_{50} соединений. Разложение может быть достигнуто путем опосредования E3-лигазой, например, E3-лигазными комплексами, содержащими белок цереблон.

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

В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 50% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 60% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 70% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 80% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления WIZ подвергся разложению в количестве от приблизительно 90% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В

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

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

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

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование

заболевания или предупреждать заболевание и т. п. В одном варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, предупреждения и/или уменьшения интенсивности проявления состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного WIZ, или (ii) ассоциированного с активностью WIZ, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) WIZ: (2) снижения или подавления активности KARS или (3) снижения или подавления экспрессии WIZ. В другом варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или подавления активности WIZ или по меньшей мере частичного снижения или подавления экспрессии WIZ.

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

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

Используемый в данном документе термин «подавлять», «подавление» или «подавляющий» означают снижение выраженности или супрессию рассматриваемого состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» в отношении любого заболевания или нарушения означают уменьшение выраженности или снижение интенсивности проявления заболевания или нарушения (т. е. замедление или остановку развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или уменьшение выраженности или снижение интенсивности проявления по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, в том числе такого, который может не ощущаться пациентом.

Используемый в данном документе термин «предупреждать», «осуществление предупреждения» или «предупреждение» любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или обеспечению задержки проявления или прогрессирования заболевания или нарушения.

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

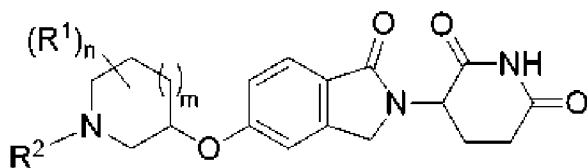
Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в

контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное, или это явно не противоречит контексту.

В данном документе описаны различные перечисленные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Перечисленные варианты осуществления

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I'),

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкоксила и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₁-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкинила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₁₀алкила, -SO₂R⁶, -C(=O)-R^{2a}, -C(=O)-O-R^{2a} и -C(=O)NR^{2b}R^{2c};

где каждый из C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила независимо замещен 0-5 вариантами R³;

R^{2a} выбран из C₁-C₆алкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

каждый из R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C₃-C₈циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, галогена и C₃-C₈циклоалкила, где C₃-C₈циклоалкил замещен 0-3 вариантами R⁵;

каждый R⁵ независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и

C_1 - C_6 галогеналкила;

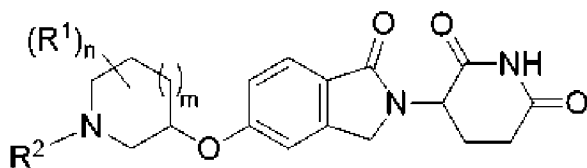
R^6 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_6 - C_{10} арила, например, R^6 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы (I') не включает 3-(1-оксо-5-(пирролидин-3-илокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

Вариант осуществления 2. Соединение формулы (I'') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I''),

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R^2 выбран из водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкинила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_{10} алкила, $-SO_2R^6$, $-C(=O)-R^{2a}$, $-C(=O)-O-R^{2a}$ и $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$;

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

R^{2a} выбран из C_1 - C_6 алкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

каждый из R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и

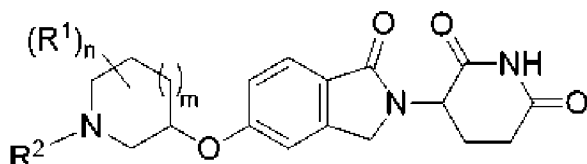
C₁-C₆галогеналкила;

R⁶ выбран из C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₆-C₁₀арила, например, R⁶ выбран из C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 1 или 2.

Вариант осуществления 3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I),

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкоксила и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₁-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила,

где каждый из C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C₂-C₆алкенила и C₁-C₁₀алкила независимо замещен 0-5 вариантами R³;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила,

где каждый из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C₃-C₈циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, галогена и C₃-C₈циклоалкила, где C₃-C₈циклоалкил замещен 0-3 вариантами R⁵;

каждый R⁵ независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и C₁-C₆галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

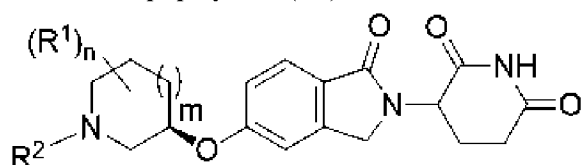
m равняется 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы (I) не включает 3-(1-оксо-5-(пирролидин-3-илокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

Вариант осуществления 4. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где m равняется 1 или 2.

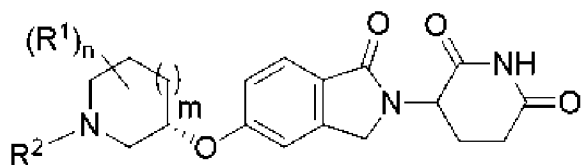
Вариант осуществления 5. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила, где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5, например, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, вариантами R^3 .

Вариант осуществления 6. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA):



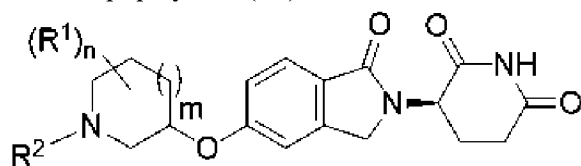
(IA).

Вариант осуществления 7. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB):



(IB).

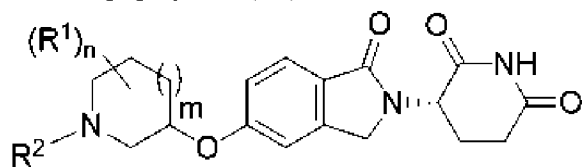
Вариант осуществления 8. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IC):



(IC).

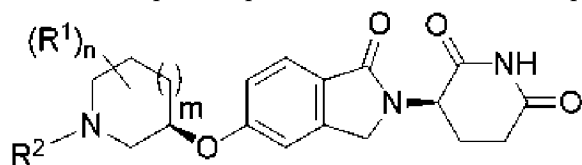
Вариант осуществления 9. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с

любым из вариантов осуществления 1-5 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (ID):



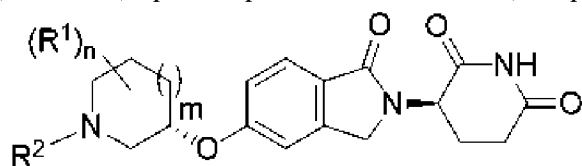
(ID).

Вариант осуществления 10. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6 и 8 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (IC-i):



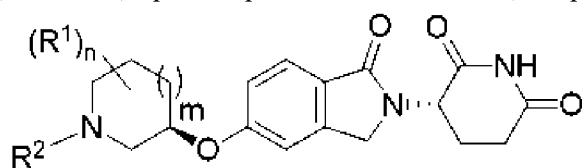
(IC-i).

Вариант осуществления 11. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 7 и 8 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (IC-ii):



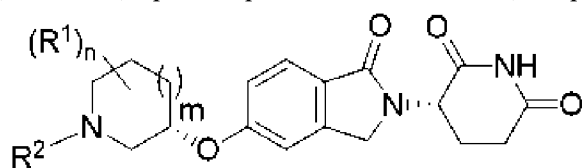
(IC-ii).

Вариант осуществления 12. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6 и 9 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (ID-i):



(ID-i).

Вариант осуществления 13. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 7 и 9 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (ID-ii):



(ID-ii).

Вариант осуществления 14. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 5-13 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R^2 выбран из водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_2 - C_6 алкинила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила,

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из 4-11-членного гетероциклила и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 0, 1 или 2, например, m равняется 1 или 2.

Вариант осуществления 15. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 5-14 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_1 - C_3 алкиленовое мостиковое кольцо;

R^2 выбран из водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_2 - C_6 алкинила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила,

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, 4-11-членного

гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из 4-11-членного гетероциклила и C₃-C₈циклоалкила независимо замещен 0-3 вариантами R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, галогена и C₃-C₈циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 0, 1 или 2, например, m равняется 1 или 2.

Вариант осуществления 16. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, фтора и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₁-C₂алкиленовое мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₂-C₆алкинила и C₁-C₆алкила, где C₃-C₁₁циклоалкил замещен 0-3 вариантами R³, где C₁-C₆алкил замещен 0-1 вариантом R^{3a}, и где C₂-C₆алкинил замещен 0-1 вариантом R^{3b};

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила и фтора;

R^{3a} выбран из 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из 4-11-членного гетероциклила и C₃-C₈циклоалкила независимо замещен 0-3 вариантами R⁴;

R^{3b} выбран из C₁-C₆алкила и C₃-C₈циклоалкила, предпочтительно C₃-C₈циклоалкила;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, фтора и C₃-C₈циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3; и

m равняется 1.

Вариант осуществления 17. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, фтора и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆циклоалкил;

R² выбран из C₃-C₈циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₂-C₆алкинила и C₁-C₆алкила, где C₃-C₈циклоалкил замещен 0-3 вариантами R³, где C₁-C₆алкил замещен 0-1 вариантом R^{3a}, и где C₂-C₆алкинил замещен 0-1 вариантом R^{3b};

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила и фтора;

R^{3a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, где C_3 - C_8 циклоалкил независимо замещен 0-3 вариантами R^4 ;

R^{3b} выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила, предпочтительно C_3 - C_8 циклоалкила; каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, фтора и C_3 - C_8 циклоалкила;

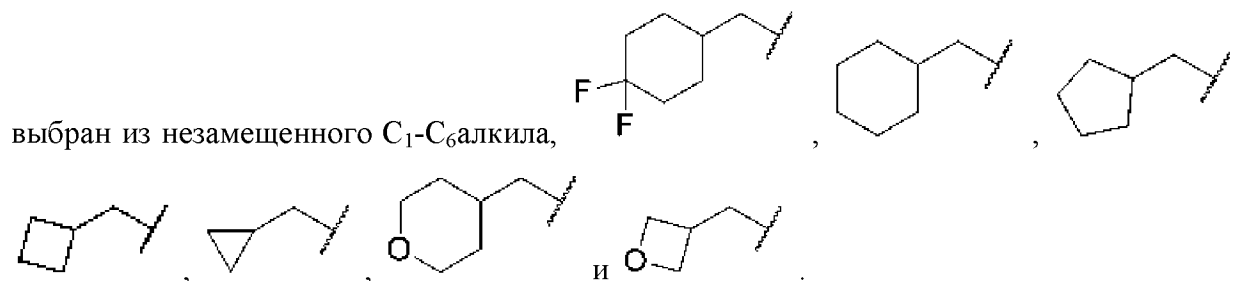
n равняется 0, 1, 2 или 3; и

m равняется 1.

Вариант осуществления 18. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или $-(CH_2)-R^3$, где R^3 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 19. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или $-(CH_2)-R^{3a}$, где R^{3a} определен в соответствии с любым из вариантов осуществления 16 и 17.

Вариант осуществления 20. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2



Вариант осуществления 21. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из метила, этила, n -пропила, изо-пропила, n -бутила, втор-бутила и трет-бутила.

Вариант осуществления 22. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где m равняется 1.

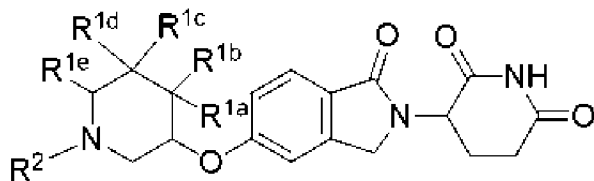
Вариант осуществления 23. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где n равняется 0, 1, 2 или 3, например, n равняется 1.

Вариант осуществления 24. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с

любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^1 выбран из C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил.

Вариант осуществления 25. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^1 выбран из C_1 - C_4 алкила, например, метила, C_1 - C_4 алкоксила, например, метоксила и фтора; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил.

Вариант осуществления 26. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5 и 14-25 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (I-i), где:



(I-i),

R^{1a} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

R^{1c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

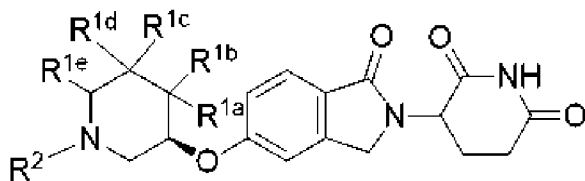
R^{1d} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила;

или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

R^{1e} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

R^2 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

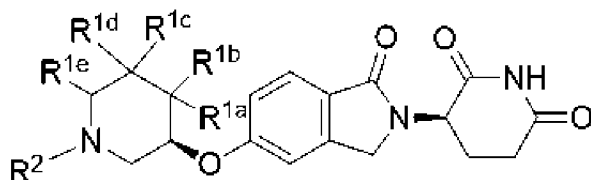
Вариант осуществления 27. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6 и 14-26 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA-i), где:



(IA-i),

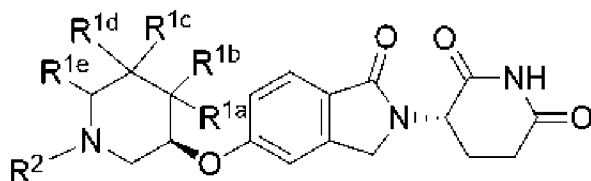
R^{1a} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;
 R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;
 или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода,
 к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;
 R^{1c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;
 R^{1d} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила;
 или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода,
 к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;
 R^{1e} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и
 R^2 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 28. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, 8, 10 и 14-27 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA-ii):



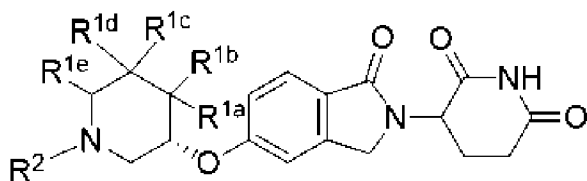
(IA-ii).

Вариант осуществления 29. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, 9, 12 и 14-27 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA-iii):



(IA-iii).

Вариант осуществления 30. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 7 и 14-26 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB-i), где:



(IB-i),

R^{1a} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;
 R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

R^{1c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

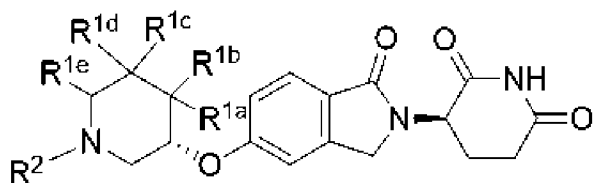
R^{1d} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила;

или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

R^{1e} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

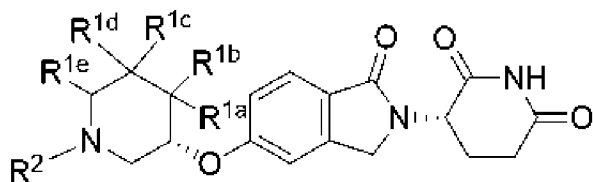
R^2 определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 31. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 7, 8, 11, 14-26 и 30 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB-ii):



(IB-ii).

Вариант осуществления 32. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 7, 9, 13, 14-26 и 30 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB-iii):



(IB-iii).

Вариант осуществления 33. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-32 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^{1a} и R^{1b} одновременно представляют собой водород.

Вариант осуществления 34. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-33 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^{1e} представляет собой C_1 - C_6 алкил, и все из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой водород.

Вариант осуществления 35. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-32 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 -

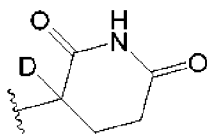
С₆циклоалкил, и все из R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} представляют собой водород.

Вариант осуществления 36. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-32 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила и С₁-С₆алкоксила, например, R^{1c} представляет собой водород, и R^{1d} представляет собой С₁-С₆алкил или С₁-С₆алкоксил, или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₆циклоалкил и все из R^{1a}, R^{1b} и R^{1e} представляют собой водород.

Вариант осуществления 37. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R³ независимо выбран из 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, С₃-С₈циклоалкила и галогена, где каждый из 4-11-членного гетероциклила и С₃-С₈циклоалкила независимо замещен 0-2 вариантами R⁴, где каждый R⁴ независимо выбран из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкоксила, галогена и С₃-С₈циклоалкила.

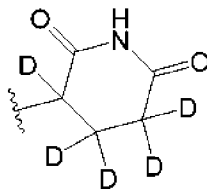
Вариант осуществления 38. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R⁴ независимо выбран из С₁-С₆алкила и фтора.

Вариант осуществления 39. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где глутаримидный фрагмент соединения формулы (I'), (I'') или



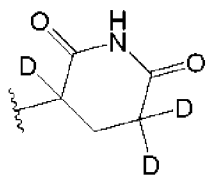
(I) представляет собой

Вариант осуществления 40. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где глутаримидный фрагмент соединения формулы (I'), (I'') или



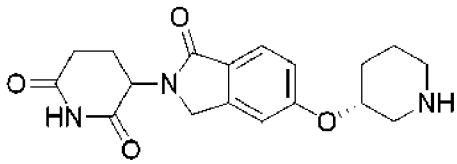
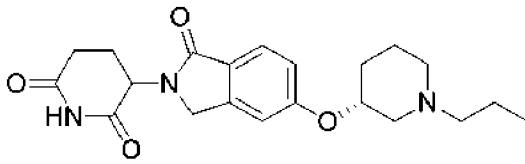
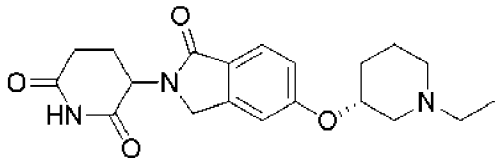
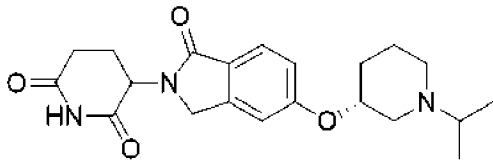
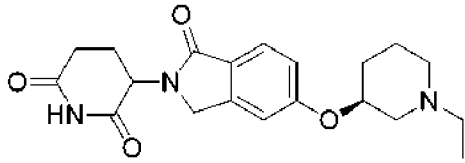
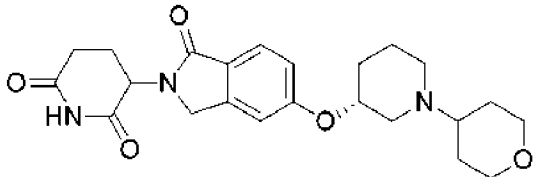
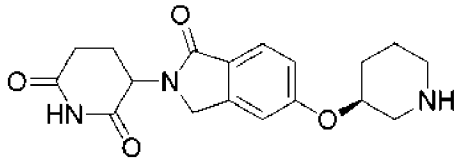
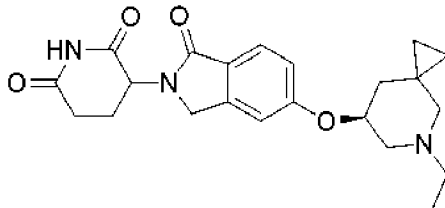
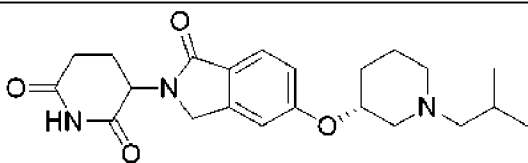
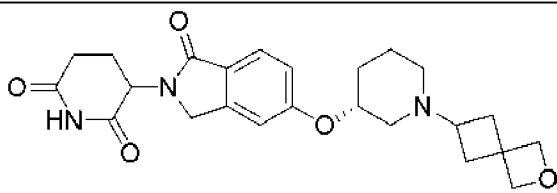
(I) представляет собой

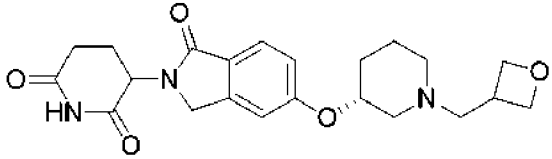
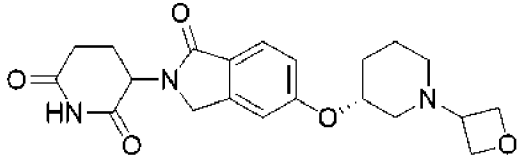
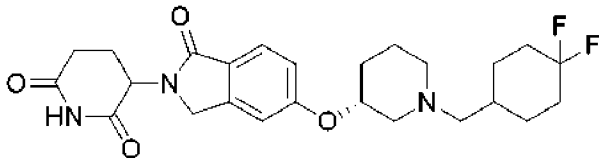
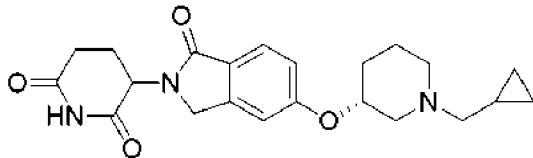
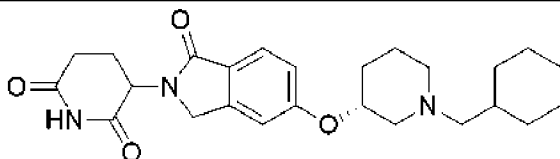
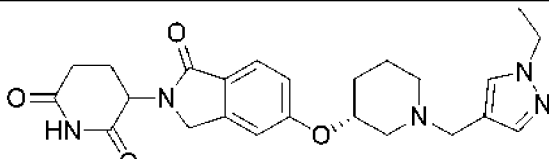
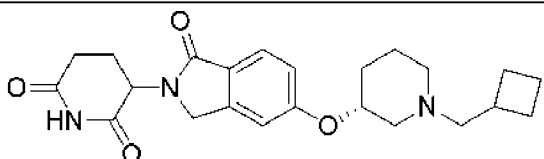
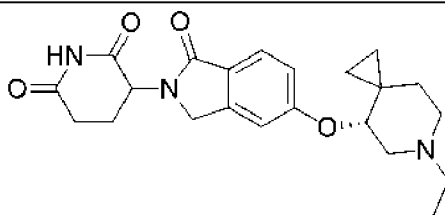
Вариант осуществления 41. Соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где глутаримидный фрагмент соединения формулы (I'), (I'') или

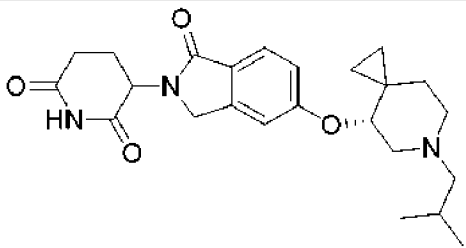
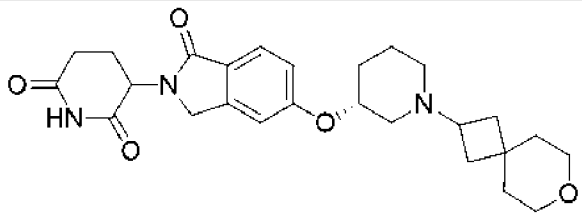
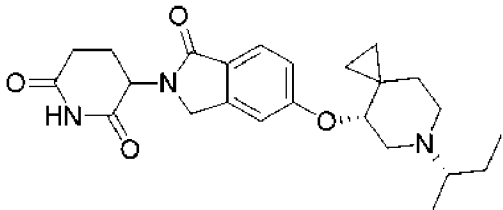
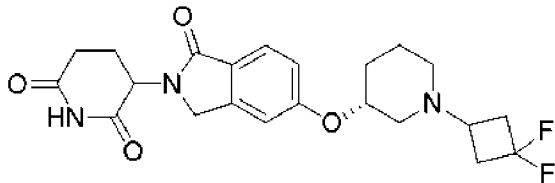
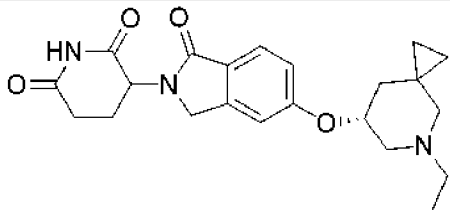
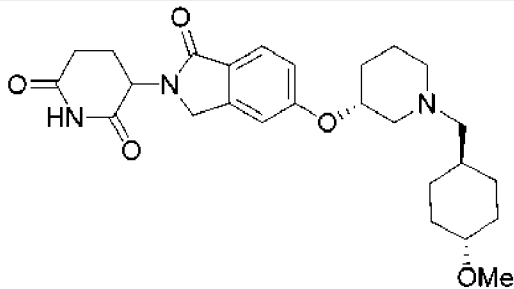
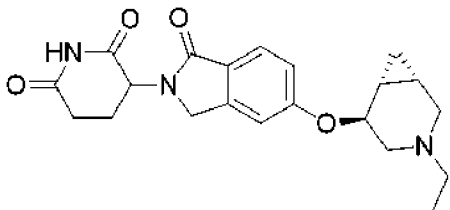
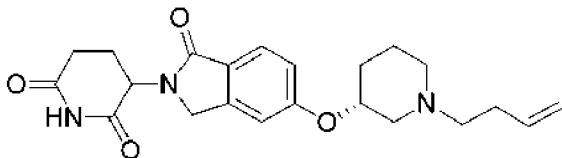


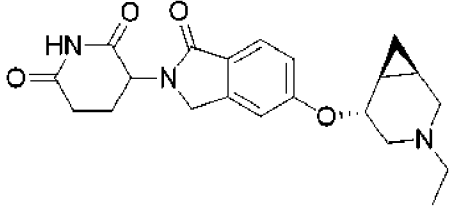
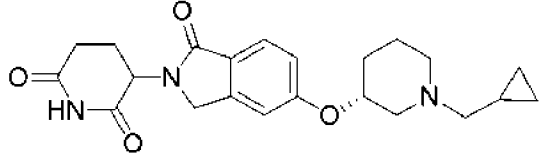
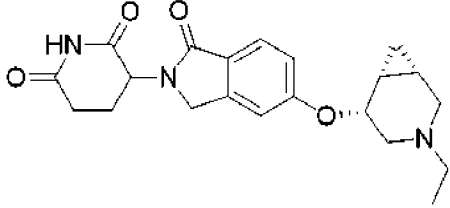
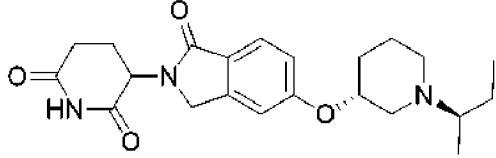
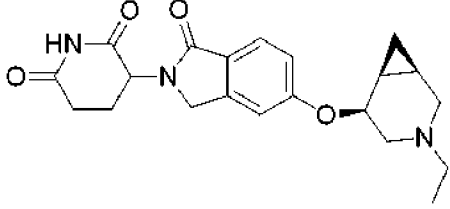
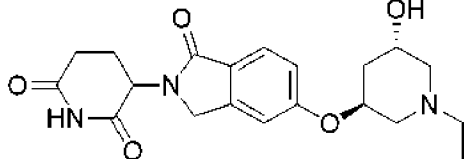
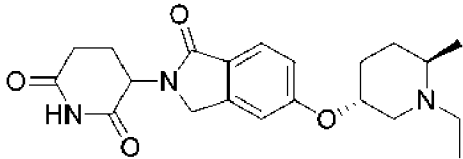
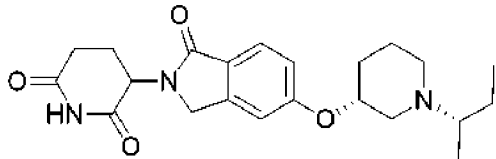
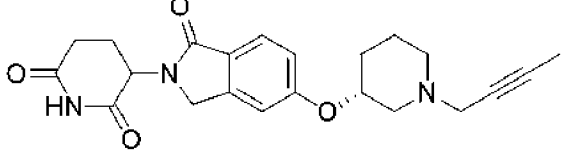
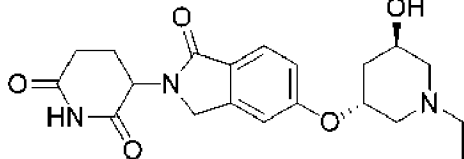
(I) представляет собой

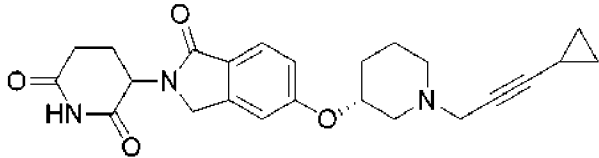
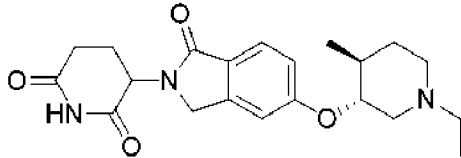
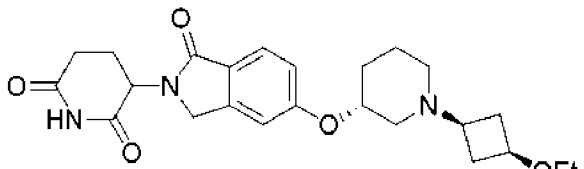
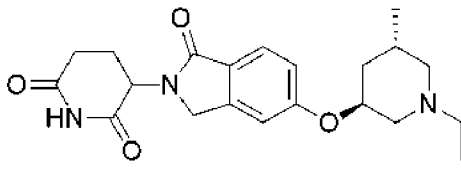
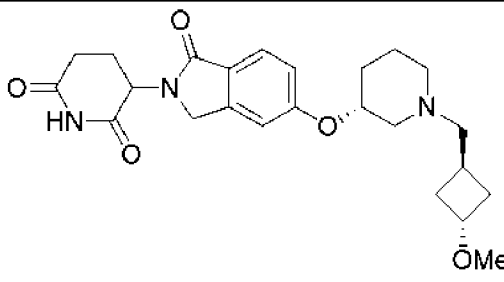
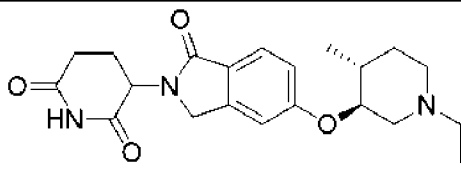
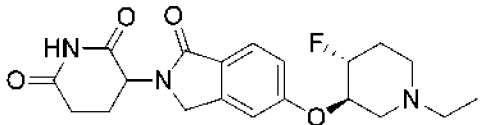
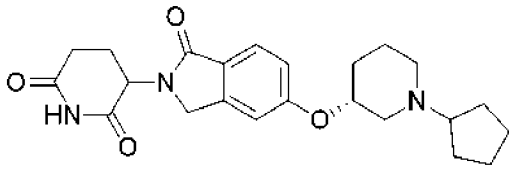
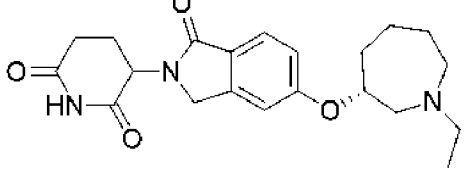
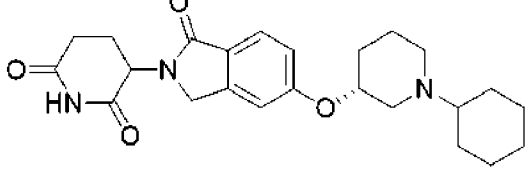
Вариант осуществления 42. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, выбранные из

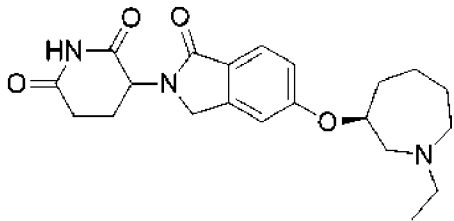
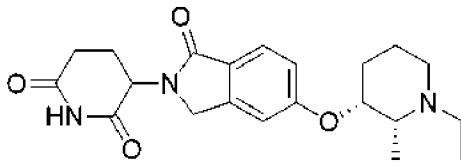
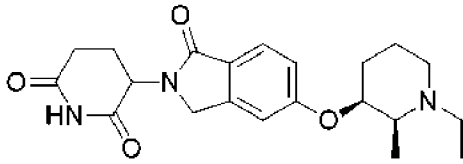
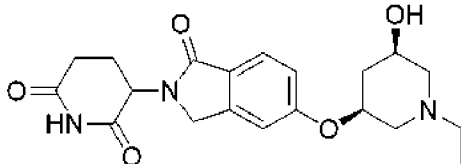
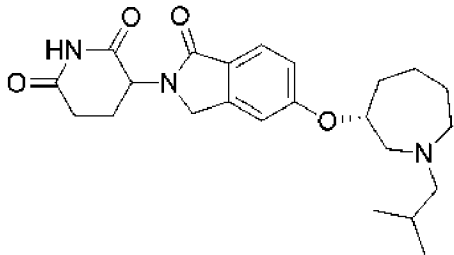
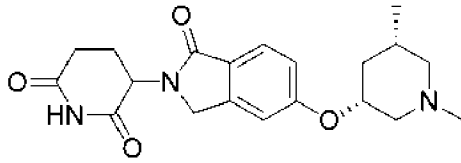
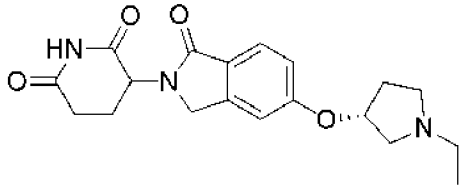
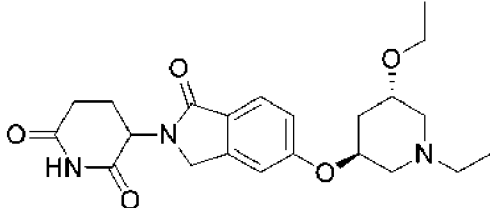
 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(1-оксо-5-(((R)-1-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(1-оксо-5-(((R)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(1-оксо-5-(((S)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((S)-5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-изобутилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

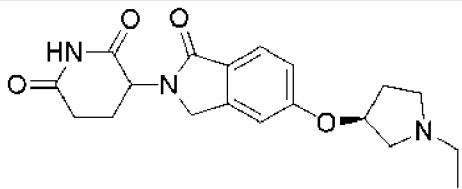
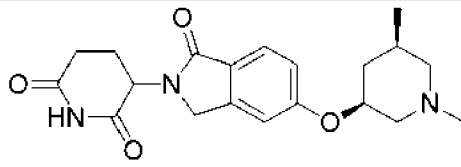
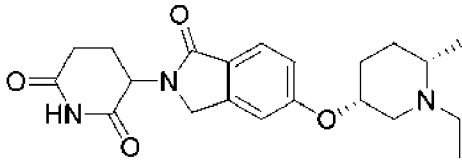
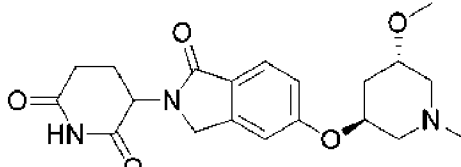
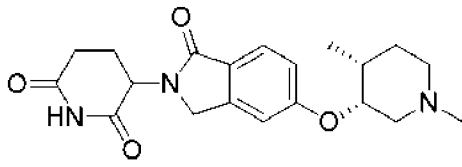
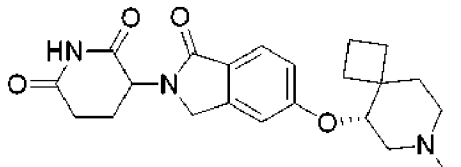
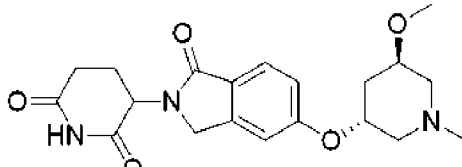
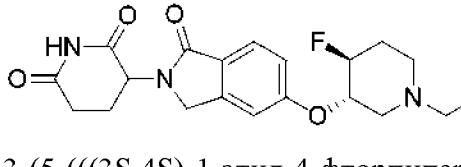
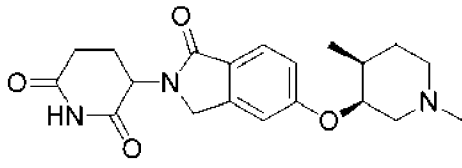
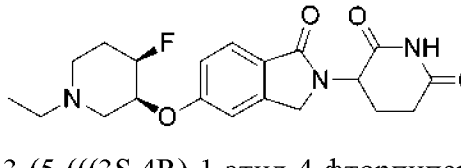
ил)пиперидин-2,6-диона	ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-(оксетан-3-илметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-(циклобутилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

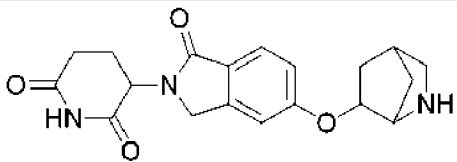
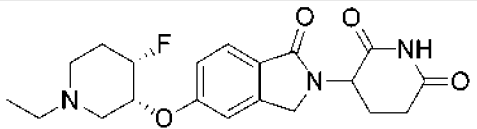
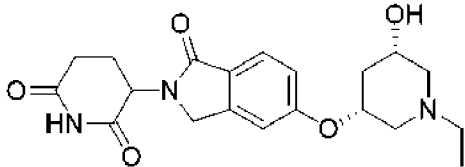
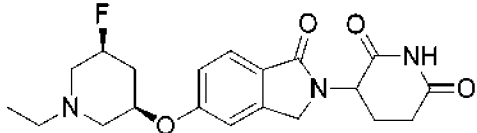
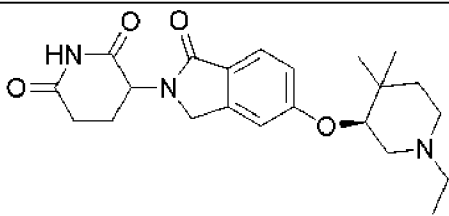
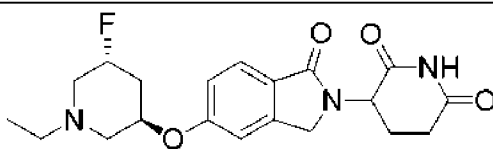
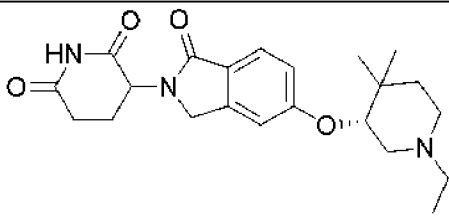
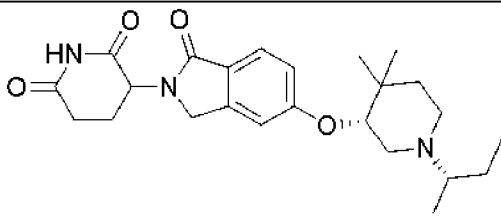
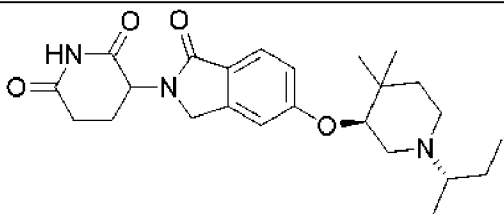
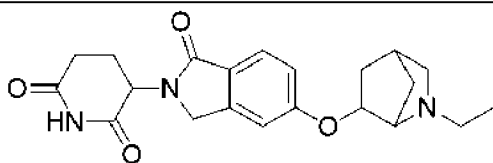
 3-(5-(((R)-6-изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-6-((S)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(3,3-дифторциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(((1R,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((1S,5S,6R)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(бут-3-ен-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

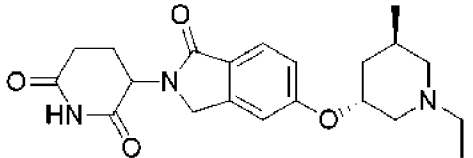
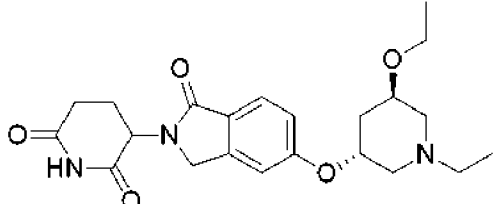
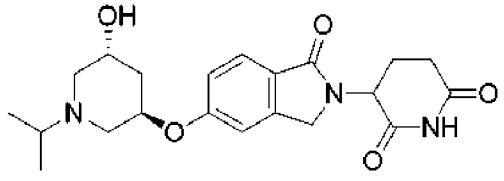
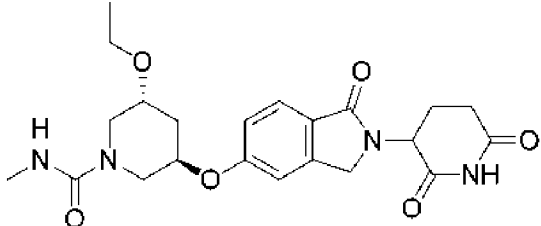
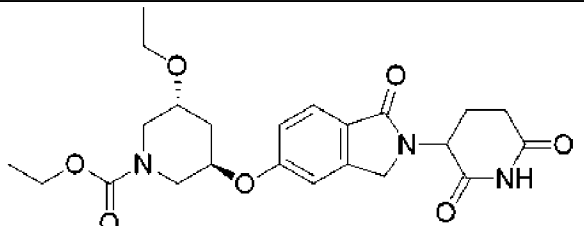
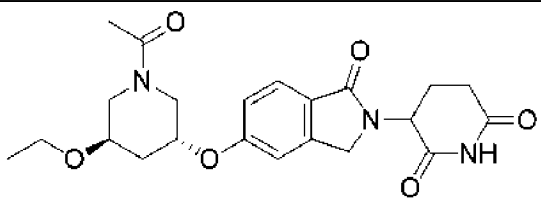
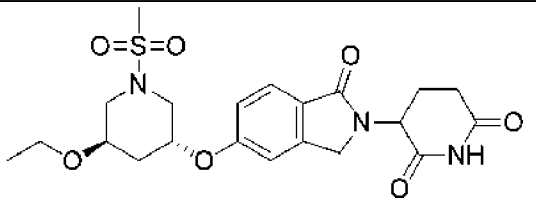
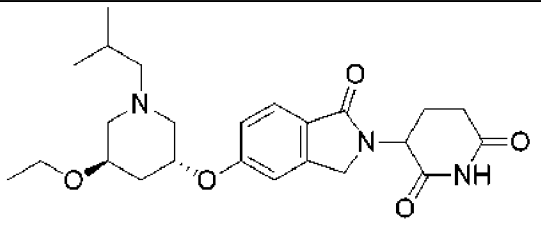
 3-(5-(((1R,5R,6S)-3-этил-3-азабисцикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((1S,5R,6R)-3-этил-3-азабисцикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-((R)-втор-бутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((1R,5S,6S)-3-этил-3-азабисцикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3S,5S)-1-этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,6R)-1-этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-((S)-втор-бутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-(бут-2-ин-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

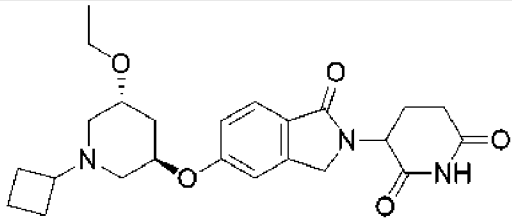
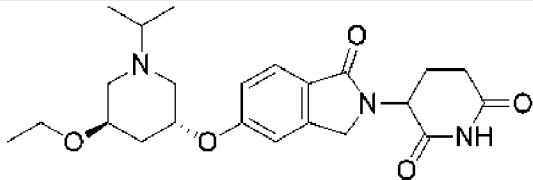
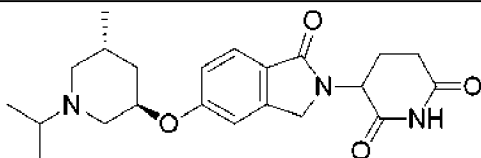
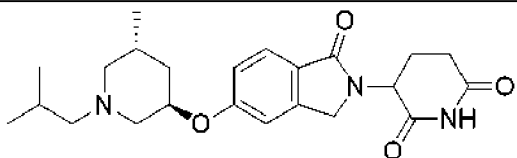
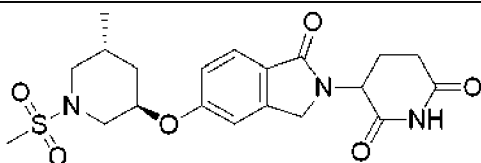
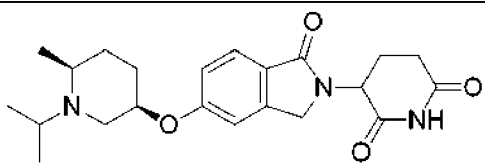
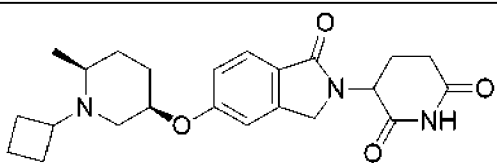
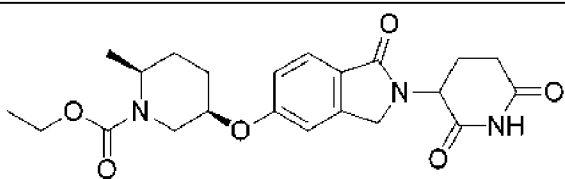
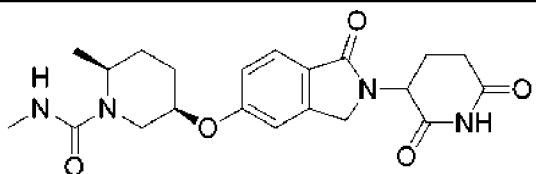
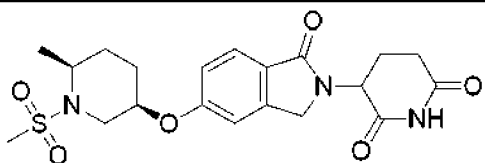
	диона
 3-(5-(((R)-1-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,4S)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-((1s,3S)-3-этоксциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3S,5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-метоксциклобутил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3S,4R)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,4R)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-циклопентилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
	

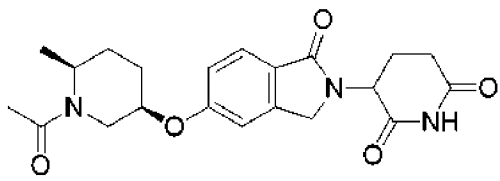
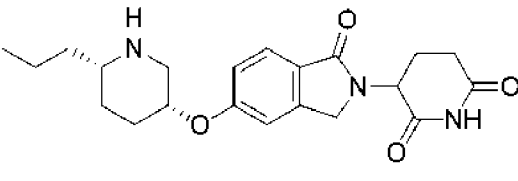
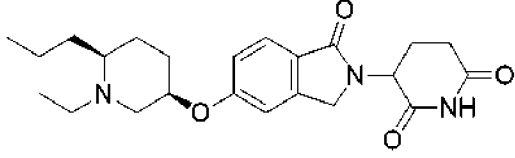
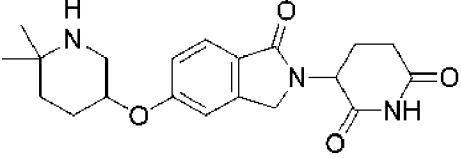
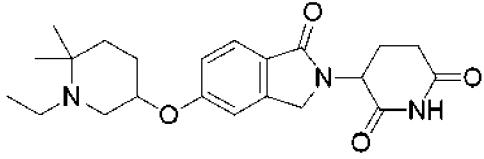
3-(5-(((R)-1-этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	3-(5-(((R)-1-циклогексилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
	
3-(5-(((S)-1-этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	3-(5-(((2R,3R)-1-этил-2-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
	
3-(5-(((2S,3S)-1-этил-2-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	3-(5-(((3S,5R)-1-этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
	
3-(5-(((R)-1-изобутилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	3-(5-(((3R,5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
	
3-(5-(((R)-1-этилпирролидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	3-(5-(((3S,5S)-5-этокси-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

 3-(5-(((S)-1-этилпирролидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3S,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,6S)-1-этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3S,5S)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,4R)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3S,4S)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3S,4S)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3S,4R)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

 3-(5-(((2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,4S)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,5S)-1-этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,5S)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((S)-1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((R)-1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((R)-1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((S)-1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-((2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона  3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,5R)-5-этоксид-1-этилпиперидин-3-ил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,5R)-5-гидроксид-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксид-N-метилпиперидин-1-карбоксамид
 этил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксидпиперидин-1-карбоксилата	 3-(5-(((3R,5R)-1-ацетид-5-этоксидпиперидин-3-ил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,5R)-5-этоксид-1-(метилсульфонид)пиперидин-3-ил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,5R)-5-этоксид-1-изобутилпиперидин-3-ил)окси))-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

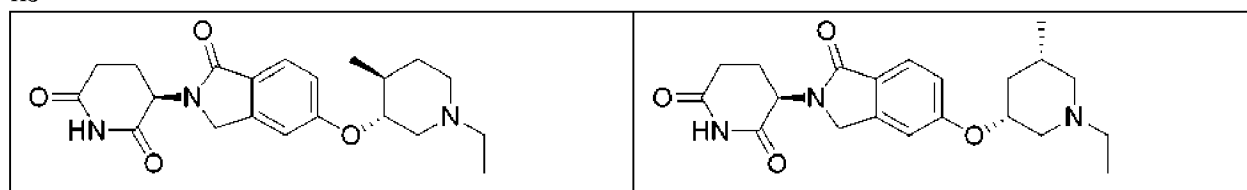
 3-(5-(((3R,5R)-1-циклобутил-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,5R)-5-этокси-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,5R)-1-изопропил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,5R)-1-изобутил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,5R)-5-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((3R,6S)-1-изопропил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,6S)-1-циклобутил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 этил-(2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
 (2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата	 3-(5-(((3R,6S)-6-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

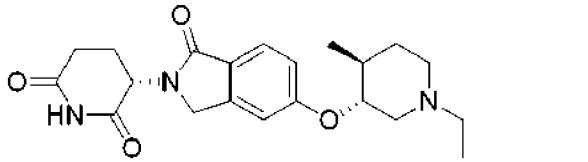
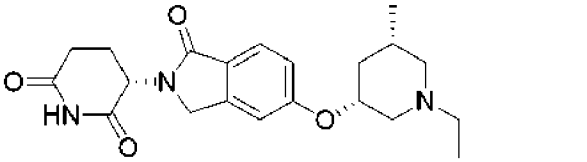
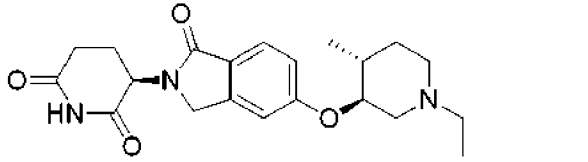
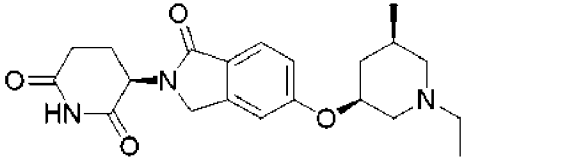
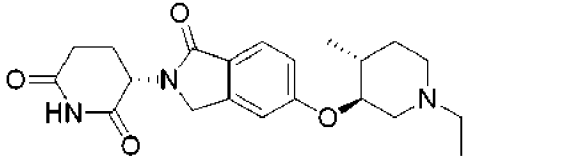
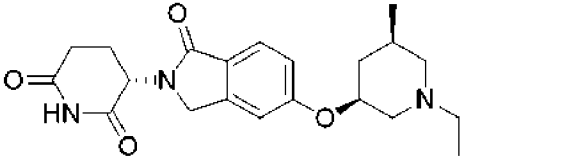
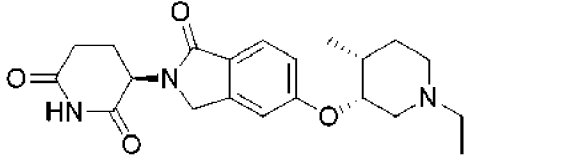
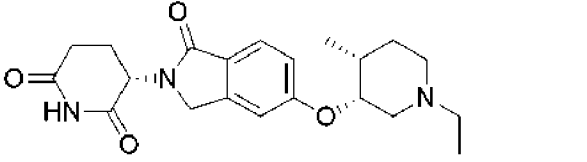
1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-N,2-диметилпиперидин-1-карбоксамида	1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(1-оксо-5-(((3R,6S)-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 3-(5-(((3R,6S)-1-этил-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 3-(5-(((6,6-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона; и
 3-(5-(((1-этил-6,6-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.	

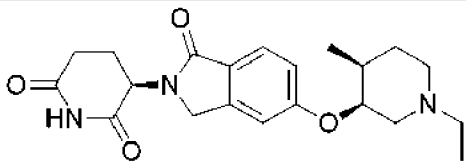
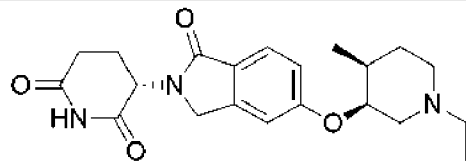
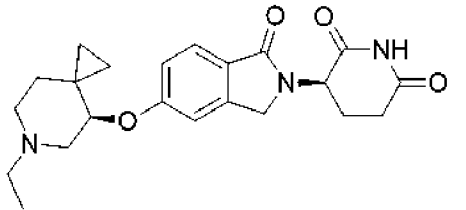
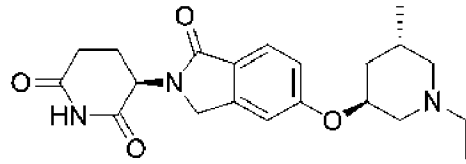
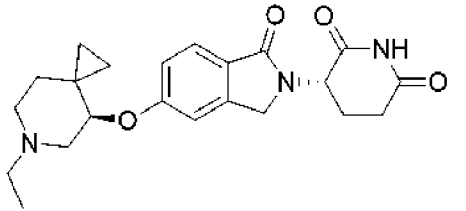
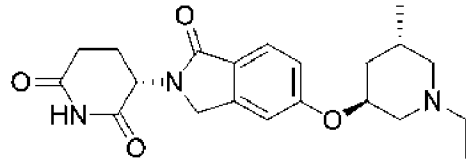
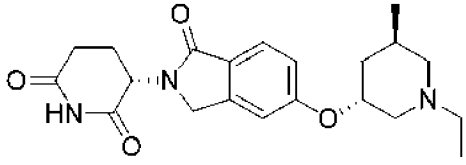
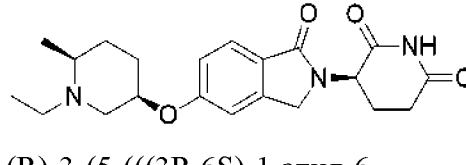
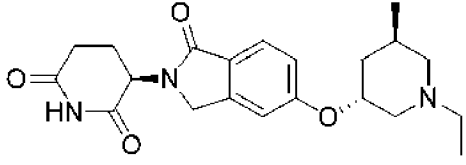
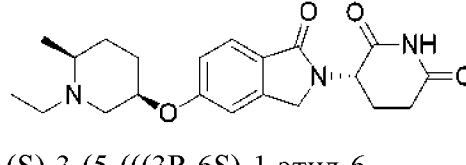
Вариант осуществления 43. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 и 42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида представлена *S* конфигурацией.

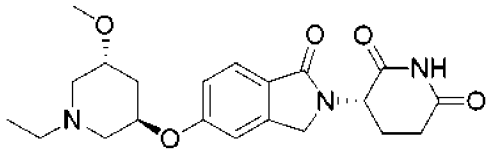
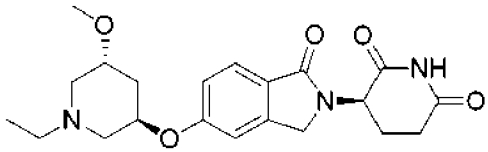
Вариант осуществления 44. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 и 42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида представлена *R* конфигурацией.

Вариант осуществления 45. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 и 42-44 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, выбранные из



(R)-3-(5-(((3R,4S)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	(R)-3-(5-(((3R,5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (S)-3-(5-(((3R,4S)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (S)-3-(5-(((3R,5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (R)-3-(5-(((3S,4R)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (R)-3-(5-(((3S,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (S)-3-(5-(((3S,4R)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (S)-3-(5-(((3S,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (R)-3-(5-(((3R,4R)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (S)-3-(5-(((3R,4R)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

 (R)-3-(5-(((3S,4S)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (R)-3-(5-(((R)-6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (R)-3-(5-(((3S,5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (S)-3-(5-(((R)-6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (S)-3-(5-(((3S,5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (R)-3-(5-(((3R,6S)-1-этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	 (S)-3-(5-(((3R,6S)-1-этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона	оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона
 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и	 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

Вариант осуществления 46. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 47. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 48. Способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 49. Способ подавления экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 50. Способ подавления, снижения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, при этом способ включает введение субъекту соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 51. Способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически

приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 52. Способ обеспечения повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 53. Способ повышения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 54. Способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 55. Способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 56. Способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 57. Способ лечения заболевания или нарушения, на которое влияет модулирование уровней белка WIZ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 58. Способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 59. Способ снижения уровней белка WIZ у субъекта,

включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 60. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата.

Вариант осуществления 61. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Вариант осуществления 62. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 63. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 64. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в подавлении экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 65. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в разложении белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 66. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в подавлении, снижении или устранении активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 67. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в индуцировании или стимулировании в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 68. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 69. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в повышении экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 70. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении гемоглобинопатии у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 71. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 72. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 73. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

Вариант осуществления 74. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование или стимулирование в отношении фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 75. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 76. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении

лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повышение экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 77. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 73-76, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Вариант осуществления 78. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

Вариант осуществления 79. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование в отношении фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 80. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 81. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повышение экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 82. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 78-81, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

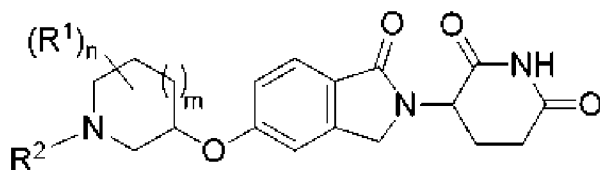
Вариант осуществления 83. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

Вариант осуществления 84. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование в отношении фетального гемоглобина, повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина или повышение экспрессии фетального гемоглобина.

Вариант осуществления 85. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 83 и 84, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

Вариант осуществления 86. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-45 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

Вариант осуществления 87. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата, где:



(I),

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкоксила и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо (например, C₁-C₃алкиленовое мостиковое кольцо);

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₁-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкинила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила,

где каждый из C₃-C₁₁циклоалкила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила независимо замещен 0-5 (или 0-4, 0-3, 0-2, 0-1) вариантами R³;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероцикла и C₃-C₈циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, галогена и C₃-C₈циклоалкила, где C₃-C₈циклоалкил замещен 0-3 вариантами R⁵;

каждый R⁵ независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и C₁-C₆галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 88. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе, определенное любым из вариантов осуществления 61-72, где соединение формулы (I) определено в соответствии с вариантом осуществления 87.

Вариант осуществления 89. Способ, определенный любым из вариантов осуществления 47-59, где соединение определено в соответствии с вариантом осуществления 87.

Вариант осуществления 90. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в способе, как определено любым из вариантов осуществления 73-85, где соединение формулы (I) определено в соответствии с вариантом осуществления 87.

В зависимости от выбора исходных материалов и методов получения соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереомеров, в зависимости от числа асимметрических центров. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, энантиомерно обогащенные смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае если соединение содержит дизамещенный или тризамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Настоящее изобретение включает *цис*- и *транс*-конфигурации замещенных циклоалкильных групп, а также их смесей. Также предполагается включение всех таутомерных форм. В частности, если гетероарильное кольцо, содержащее N в качестве атома кольца, представляет собой, например, 2-пиридон, то включены таутомеры, в которых карбонил изображен в виде гидроксигруппы (например, 2-гидроксипиридин).

Фармацевтически приемлемые соли

Используемые в данном документе термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Соединения по настоящему изобретению могут быть способны к образованию кислых и/или основных солей за счет присутствия amino- и/или карбоксильных групп или им подобных групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту,

бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холината, диэтанолламина, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

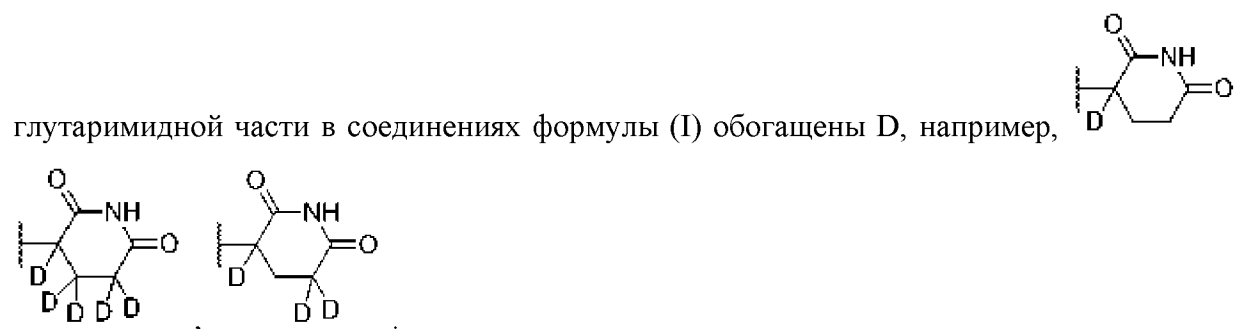
Предпочтительно фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii) являются солями присоединения кислоты.

Изотопно-меченные соединения

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-

меченные соединения характеризуются структурами, изображенными на формулах, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{15}N , ^{18}F , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает различные изотопно-меченные соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), в исследованиях кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), в методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационной терапии пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F , может быть, в частности, необходимо для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii), как правило, могут быть получены посредством традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и общих схемах (например, общих схемах 5a и 5b), с применением подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

В одном варианте осуществления любого аспекта настоящего изобретения атомы водорода в соединении формулы (I'), (I'') или (I) присутствуют в их нормальном изотопном составе. В другом варианте осуществления атомы водорода изотопно обогащены дейтерием (D), а в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения атом(ы) водорода в



Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном

контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между изобилием изотопа и изобилием в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты по настоящему изобретению включают сольваты, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Соединения по настоящему изобретению, например, соединения формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii), которые содержат группы, способные выполнять функцию доноров и/или акцепторов для водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii) с помощью известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii) со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделения сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают средства, описанные в WO 2004/078163.

Все способы, описанные в данном документе, могут быть осуществлены в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Представленное в данном документе применение всех возможных примеров или вводных слов перед примером (например, «такой как») предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический центр (например, углерод и т. п.) в соединении(-ях) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантиомерно

обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R, S*)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует смесь энантиомеров, каждый асимметрический центр углерода присутствует в энантиомерном избытке по меньшей мере 10%, энантиомерном избытке по меньшей мере 20%, энантиомерном избытке по меньшей мере 30%, энантиомерном избытке по меньшей мере 40%, энантиомерном избытке по меньшей мере 50%, энантиомерном избытке по меньшей мере 60% энантиомерном избытке по меньшей мере 70% энантиомерном избытке по меньшей мере 80% энантиомерном избытке по меньшей мере 90% энантиомерном избытке по меньшей мере 95% или энантиомерном избытке по меньшей мере 99%. В определенных вариантах осуществления, например, если присутствует энантиомерно обогащенная форма, каждый асимметрический центр присутствует в по меньшей мере 50% энантиомерном избытке, по меньшей мере 60% энантиомерном избытке, по меньшей мере 70% энантиомерном избытке, по меньшей мере 80% энантиомерном избытке, по меньшей мере 90% энантиомерном избытке, по меньшей мере 95% энантиомерном избытке или по меньшей мере 99% энантиомерном избытке. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в рацемической смеси, или в обогащенной энантиомерами форме, или в энантиоочистой форме, или в виде смеси диастереоизомеров.

В формулах соединения в любом из аспектов, вариантов осуществления или формулы изобретения настоящей заявки термин «  » при C-sp³ указывает на абсолютную стереохимию, либо (*R*), либо (*S*). В формулах соединения в любом из аспектов, вариантов осуществления или формулы изобретения настоящей заявки термин «  » при C-sp³ указывает на абсолютную стереохимию, либо (*R*), либо (*S*). В формулах соединения в любом из аспектов, вариантов осуществления или формулы изобретения настоящей заявки термин «  » при C-sp³ представляет собой ковалентную связь, где стереохимия связи не определена. Это означает, что термин «  » при C-sp³ включает (*S*)-конфигурацию или (*R*)-конфигурацию соответствующего хирального центра или их смесь. Следовательно, смеси стереоизомеров, например, смеси энантиомеров, таких как рацематы, и/или смеси диастереоизомеров охватываются настоящим изобретением.

Соответственно, применяемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

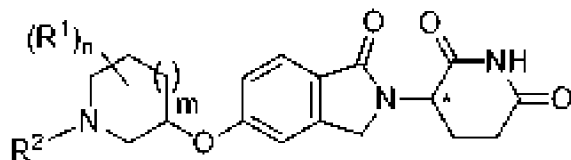
Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или

промежуточных соединений могут быть разделены на оптические изомеры (энантиомеры) посредством известных способов, например, посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент может использоваться, таким образом, для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O*, *O'*-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой таковые, широко применяемые в фармацевтической области, которые известны как нетоксичные для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин «гидрат» относится к комплексу, где молекулой растворителя является вода. Специалист в данной области может обнаружить присутствие сольватов посредством таких инструментальных методов, как ЯМР.

Соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

В соединениях по настоящему изобретению, как проиллюстрировано формулой (I), стереоцентр в 3-положении глутаримидного фрагмента (обозначен как *) может быть склонен к эпимеризации в основных условиях.



(I)

Разделение диастереоизомеров (или энантиомеров в зависимости от обстоятельств) в этом положении может быть достигнуто в соответствии с известными в данной области техники методиками хирального разделения, например, с помощью хиральной SFC.

Например, разделение могут проводить в соответствии с примером 65.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше) представлена *S* конфигурацией.

В другом варианте осуществления соединений по настоящему изобретению абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше) представлена *R* конфигурацией.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в любом из примеров или в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-42, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше) представлена *S* конфигурацией.

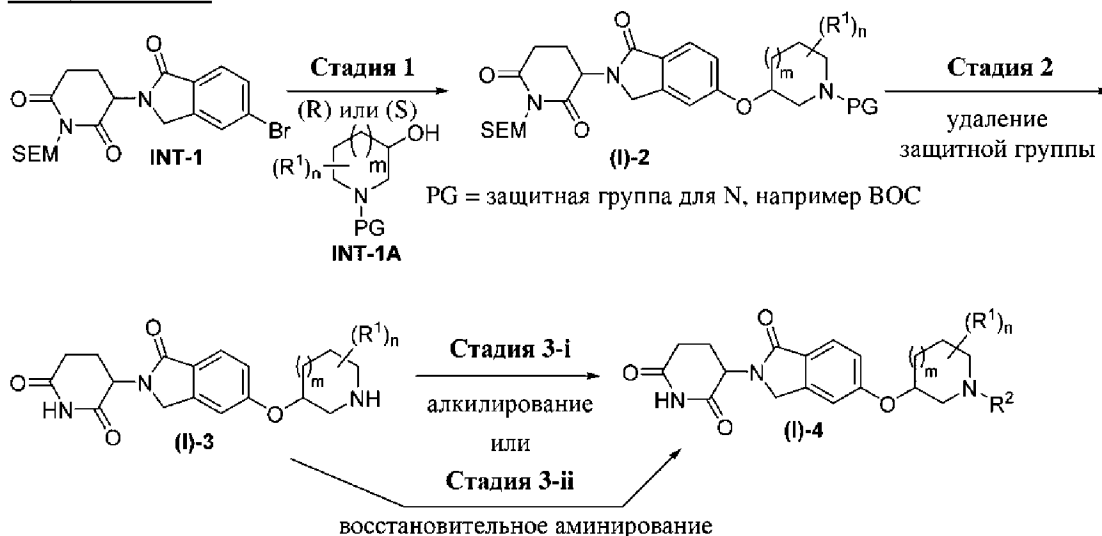
В другом варианте осуществления предусмотрено соединение, описанное в любом из примеров или в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-42, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида (обозначена как * выше) представлена *R* конфигурацией.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством множества способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники.

Обычно соединения формулы (I'), (I'') или (I) могут быть получены в соответствии со схемами, представленными ниже.

Общая схема 1

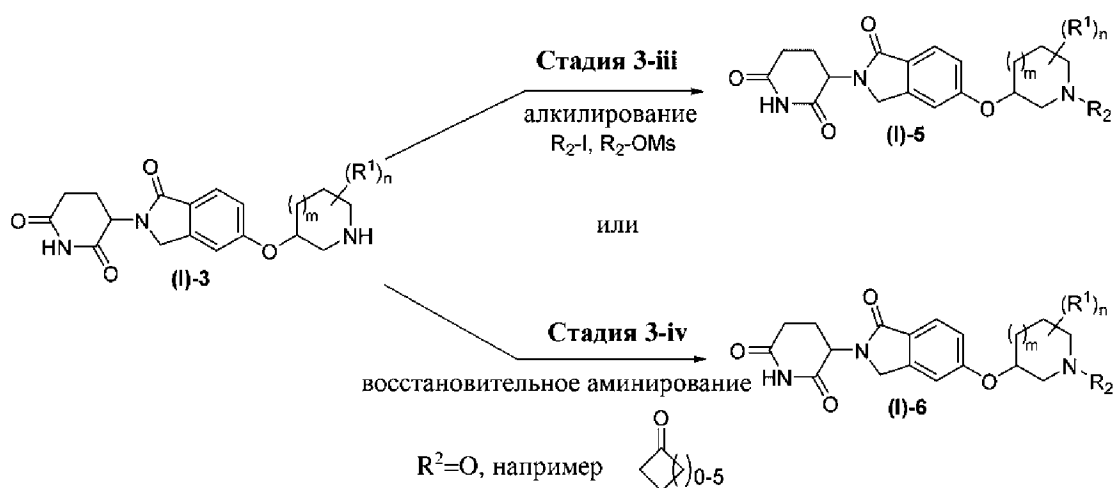


Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции являются коммерчески доступными или они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или с помощью способов, раскрытых в данном

документе. В целом соединения по настоящему изобретению получали согласно приведенной выше **схеме реакции 1** следующим образом.

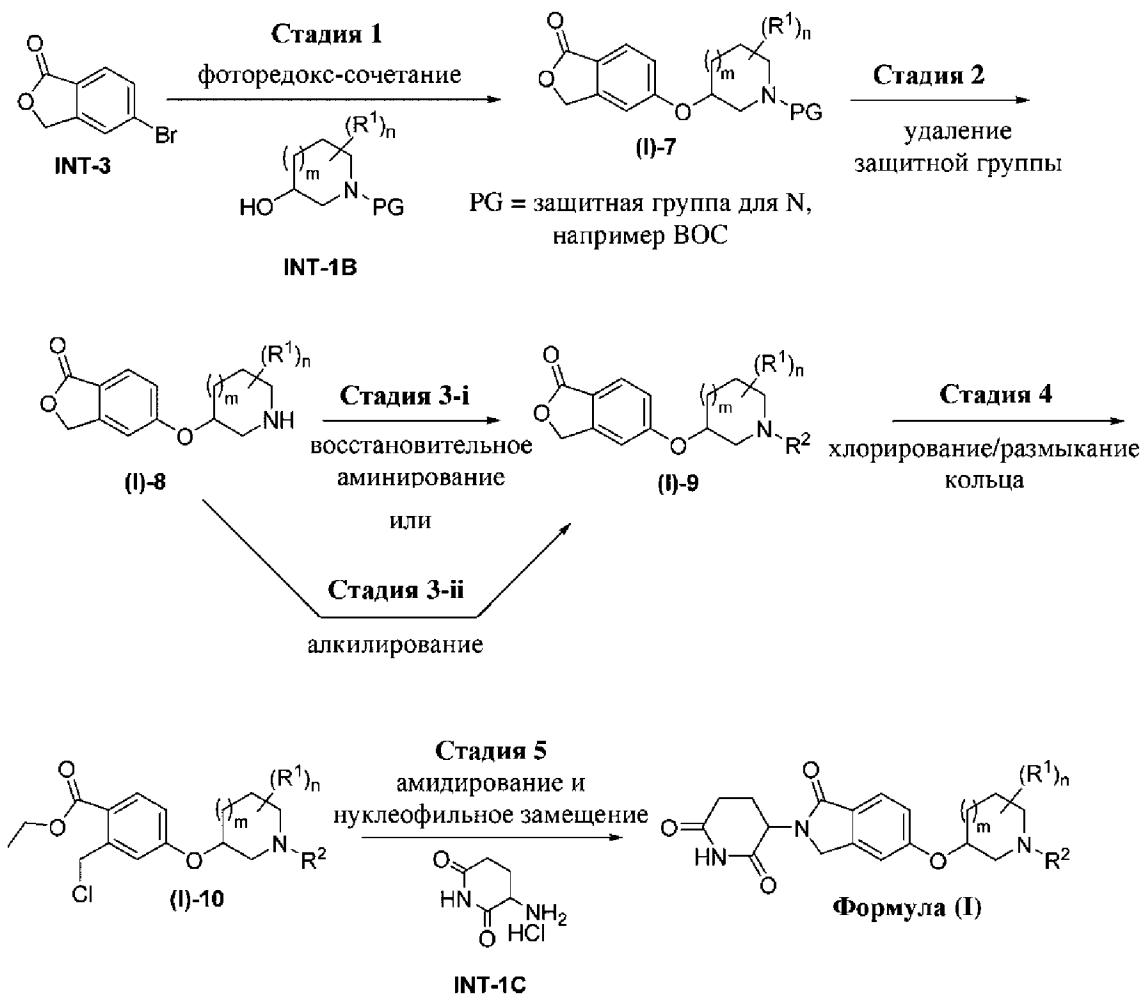
Металлофоторедокс-реакция, такая как фоторедокс-сочетание **INT-1**, катализируемое иридием (Ir), со спиртовым партнером формулы **INT-1A** в присутствии полярного растворителя, такого как ацетонитрил (ACN), может обеспечить эфирный продукт кросс-сочетания **(I)-2** на стадии 1. Удаление защитной группы (например, Boc) в кислотных условиях может обеспечить получение свободного амина **(I)-3** (стадия 2), который затем может быть превращен в **(I)-4** посредством реакции алкилирования (стадия 3-i) с подходящим алкилбромидом или алкилмезилатом в присутствии основания в виде амина и полярного растворителя, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA) и ацетонитрил (ACN) или диметилформамид (DMF), или восстановительным аминированием (Стадия 3-ii) с подходящим альдегидом в присутствии борогидридного реагента, такого как ацетат борогидрида натрия. Для **схемы 1** R^1 , R^2 , m и n являются такими, как определено в данном документе, в частности, в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-45.

Общая схема 2



Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции являются коммерчески доступными или они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или с помощью способов, раскрытых в данном документе. В целом, соединения по настоящему изобретению, особенно соединения, содержащие нелинейные группы R^1 и/или R^2 , получают по **схеме реакции 2** выше следующим образом. Соединение **(I)-3** может быть превращено в **(I)-5** посредством реакции алкилирования (стадия 3-iii) с подходящим нелинейным алкилйодидом или мезилатом в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , и полярного растворителя, такого как диметилацетамид (DMA), или **(I)-6** посредством восстановительного аминирования (стадия 3-iv) с подходящим кетоном в присутствии борогидридного реагента, такого как ацетат борогидрида натрия. Для **схемы 2** R^1 , R^2 , m и n являются такими, как определено в данном документе, в частности, в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-45.

Общая схема 3



Исходные материалы для приведенной выше схемы реакции являются коммерчески доступными или они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или с помощью способов, раскрытых в данном документе. В целом соединения по настоящему изобретению получали согласно приведенной выше **схеме реакции 3** следующим образом.

Металлофоторедокс-реакция, такая как фоторедокс-сочетание (INT-3), катализируемое иридием (Ir), со спиртовым партнером формулы (INT-1B) в присутствии полярного растворителя, такого как ацетонитрил (ACN), может обеспечить эфирный продукт кросс-сочетания (I)-7 на стадии 1. Удаление защитной группы (например, BOC) в кислотных условиях может обеспечить получение свободного амина (I)-8 (стадия 2), который затем может быть превращен в (I)-9 посредством восстановительного аминирования (стадия 3-i) с подходящим альдегидом в присутствии боргидридного реагента, такого как ацетат боргидрида натрия. В качестве альтернативы, (I)-8 может быть превращен в (I)-9 посредством реакции алкилирования (стадия 3-ii) с соответствующим алкилмезилатом или галогенидом (например, йодидом) в присутствии основания амина и полярного растворителя, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA) и диметилформамид (DMF), как описано в общих схемах 1 и 2. Хлорирование подходящим средством, таким как SOCl_2 , и размыкание лактонового кольца (I)-9 обеспечивает получение (I)-10.

Последующее замыкание кольца посредством амидирования и нуклеофильного замещения (образование лактама) с применением **INT-IC** в основных условиях обеспечивает получение конечного продукта формулы (I), формулы (I') или формулы (I''). Для **схемы 3** R^1 , R^2 , m и n являются такими, как определено в данном документе, в частности, в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-45.

Общие схемы 4a, 4b и 4c: Дейтерированные соединения по настоящему изобретению

Схема 4a

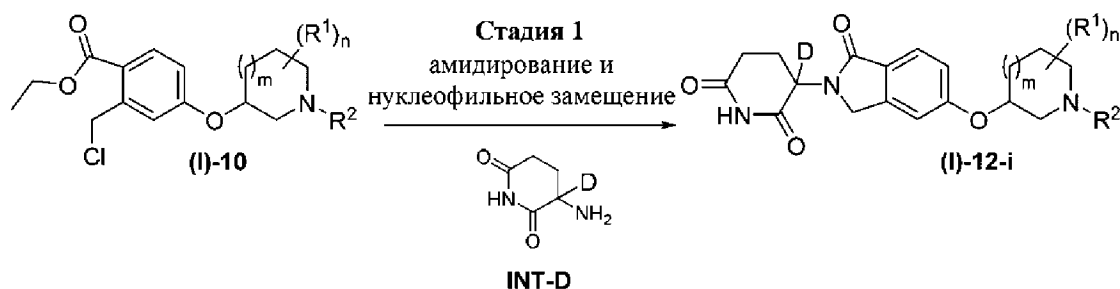
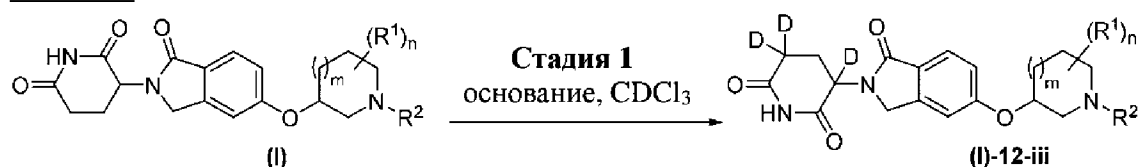


Схема 4b



Соединение **(I)-10** может быть получено в соответствии с общей схемой 3. Последующее замыкание кольца посредством амидирования и нуклеофильного замещения с использованием дейтерированного **INT-D** (получен в соответствии с WO 2012/068512) или дейтерированного **INT-D-i** (получен в соответствии с WO 2012/079022) в основных условиях обеспечивало получение конечных дейтерированных соединений формулы (I), формулы (I') или формулы (I''), т. е. **(I)-12-i** и **(I)-12-ii**, где R^1 , R^2 , m и n являются такими, как определено в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-45.

Схема 4c

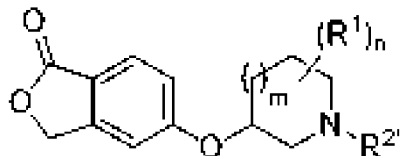


Соединение **(I)** может быть получено в соответствии с любой из общих схем 1-3. Опосредованный основанием водород-дейтериевый обмен в дейтерированном растворителе, таком как $CDCl_3$, обеспечивал получение конечных дейтерированных соединений формулы (I), формула (I') или формулы (I''), т. е. **(I)-12-iii**, где R^1 , R^2 , m и n являются такими, как определено в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-45.

Таким образом, в одном варианте осуществления в настоящем изобретении

предусмотрено соединение формулы (I)-12-i, (I)-12-ii или (I)-12-iii, где R^1 , R^2 , m и n являются такими, как определено в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-45.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (X') или его соль, где:



(X'),

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксика, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

$R^{2'}$ выбран из защитной группы для азота, например, Boc, водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_{10} алкила, $-SO_2R^6$, $-C(=O)-R^{2a}$, $-C(=O)-OR^{2a}$ и $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$;

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

R^{2a} выбран из C_1 - C_6 алкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

каждый из R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

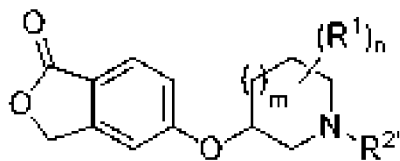
каждый R^5 независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксика и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^6 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_6 - C_{10} арила, например, R^6 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (X) или его соль, где:



(X),

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

$R^{2'}$ выбран из защитной группы для азота, например, Boc, водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила и C_1 - C_{10} алкила,

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_3 - C_8 циклоалкила и C_2 - C_6 алкинила, где C_2 - C_6 алкинил замещен 0-1 вариантом R^4 , и где каждый из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероцикла и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

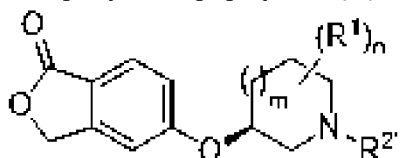
каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2.

В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (X') или формулы (X) характеризуется формулой (X)-i:

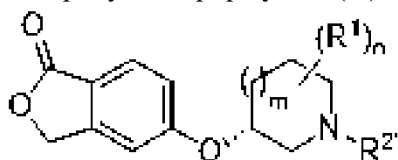


(X)-i,

где R^1 , $R^{2'}$, m и n определены в соответствии с формулой (X') или формулой (X) выше.

В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (X') или формулы

(X) характеризуется формулой (X)-ii:



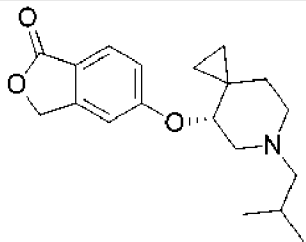
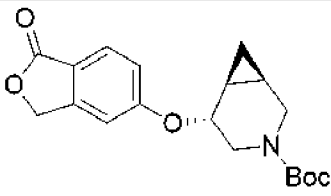
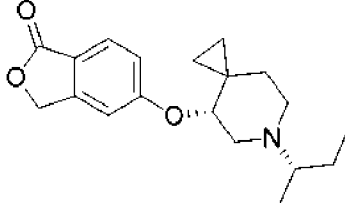
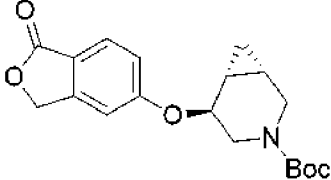
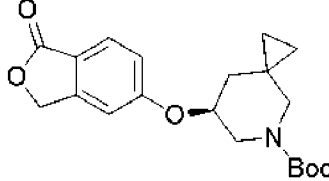
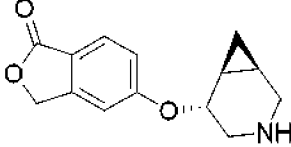
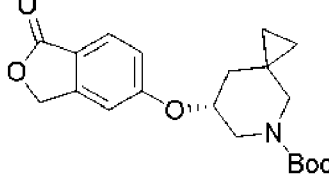
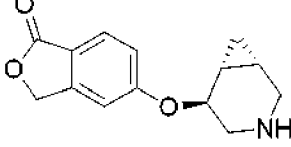
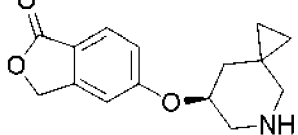
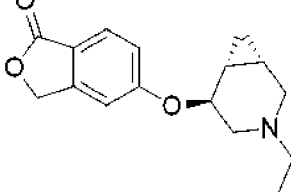
(X)-ii,

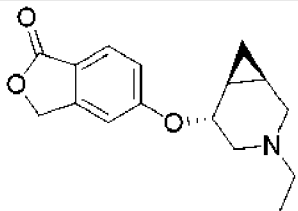
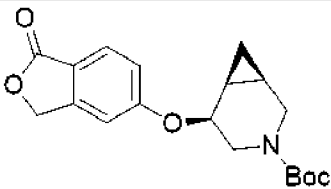
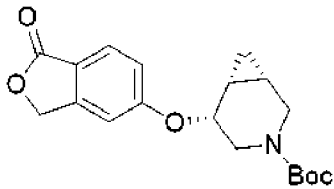
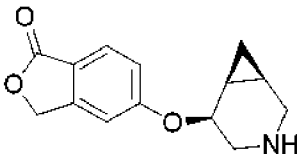
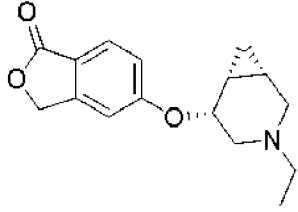
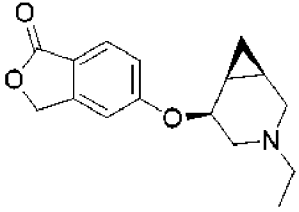
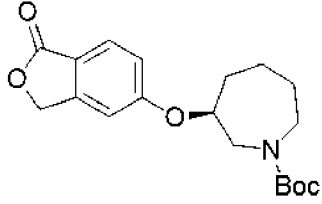
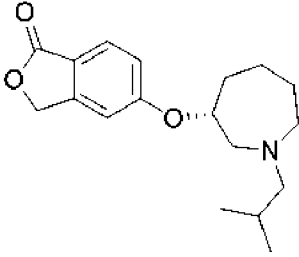
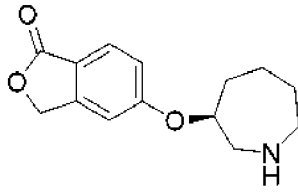
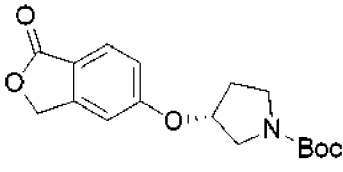
где R^1 , R^2 , m и n определены в соответствии с формулой (X') или формулой (X) выше.

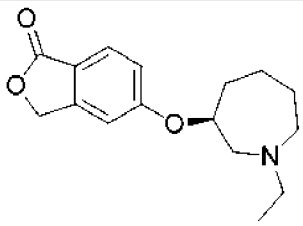
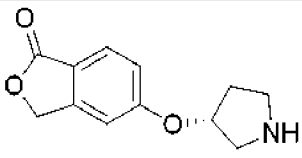
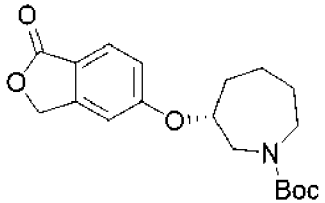
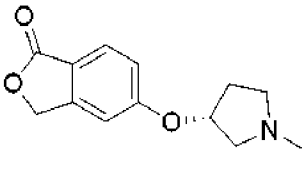
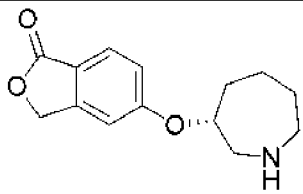
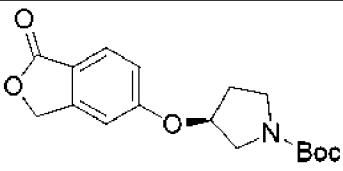
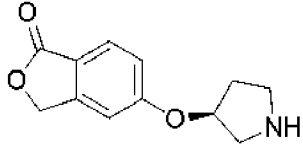
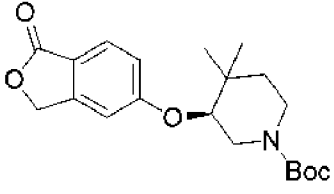
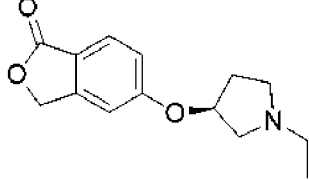
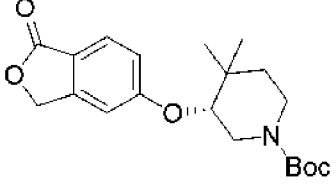
В дополнительном варианте осуществления формулы (X'), (X), (X)-i или (X)-ii R^2 выбран из защитной группы для азота, например, Вос, водорода и незамещенного C_{1-10} алкила.

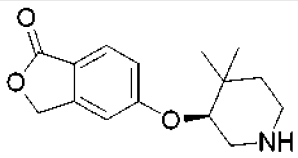
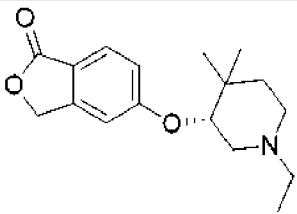
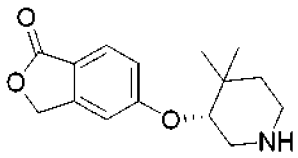
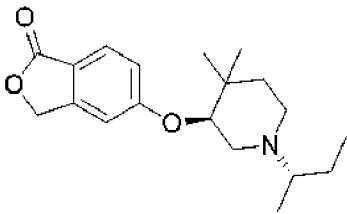
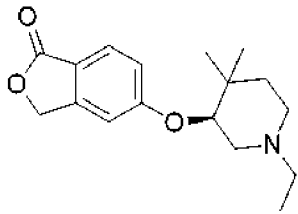
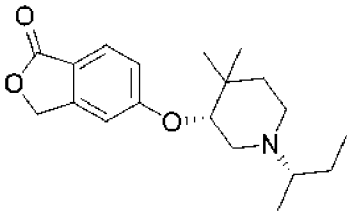
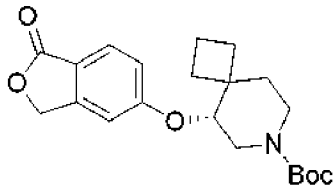
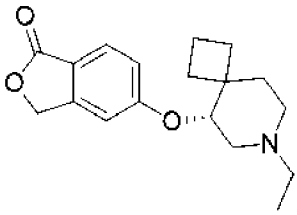
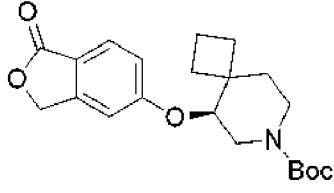
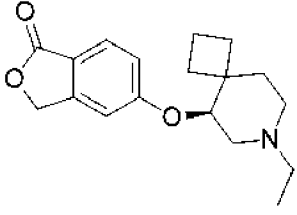
В дополнительном варианте осуществления формулы (X) предусмотрено соединение, выбранное из

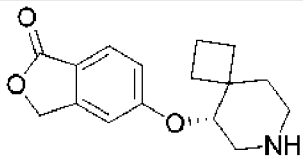
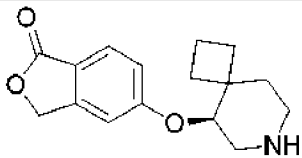
трет-бутил-(R)-4-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата	(R)-5-((5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
(R)-5-((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	(S)-5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
(R)-5-((6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	(R)-5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она

 (R)-5-(((6-изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 трет-бутил-(1R,5R,6S)-5-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата
 5-(((R)-6-((S)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 трет-бутил-(1S,5S,6R)-5-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата
 трет-бутил-(S)-7-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата	 5-(((1R,5R,6S)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 трет-бутил-(R)-7-(((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата	 5-(((1S,5S,6R)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 (S)-5-(((5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 5-(((1S,5S,6R)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она

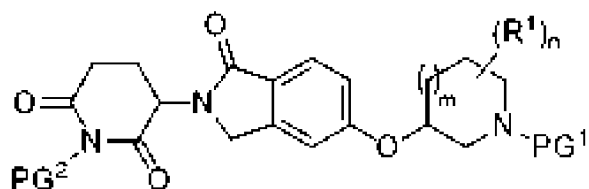
 5-(((1R,5R,6S)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 трет-бутил-(1R,5S,6S)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата
 трет-бутил-(1S,5R,6R)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата	 5-(((1R,5S,6S)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 5-(((1S,5R,6R)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 5-(((1R,5S,6S)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 трет-бутил-(S)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилата	 (R)-5-((1-изобутилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 (S)-5-(азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она	 трет-бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата

 (S)-5-((1-этилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 (R)-5-(пирролидин-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она
 трет-бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилата	 (R)-5-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 (R)-5-(азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она	 трет-бутил-(S)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата
 (S)-5-(пирролидин-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она	 трет-бутил-(S)-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата
 (S)-5-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 трет-бутил-(R)-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата

 (S)-5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 (R)-5-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 (R)-5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 5-(((S)-1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 (S)-5-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 5-(((R)-1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 трет-бутил-(R)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата	 (R)-5-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
 трет-бутил-(S)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата	 (S)-5-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она

 (R)-5-((7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она	 (S)-5-((7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она
---	--

В дополнительном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (Y):



(Y),

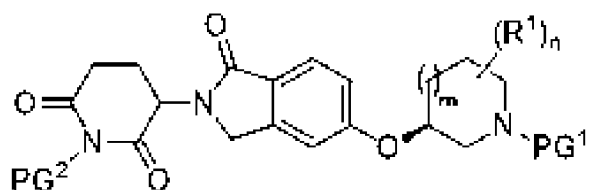
где R^1 , m и n являются такими, как определено в соответствии с формулой (X') или формулой (X) выше; и

каждый из PG^1 и PG^2 независимо представляет собой защитную группу для азота, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления PG^2 представляет собой неустойчивую под действием основания защитную группу, и PG^1 представляет собой неустойчивую под действием кислоты защитную группу.

В одном варианте осуществления PG^2 представляет собой защитную группу SEM (триметилсилилэтоксиметил), и PG^1 представляет собой защитную группу BOC (трет-бутилоксикарбонил).

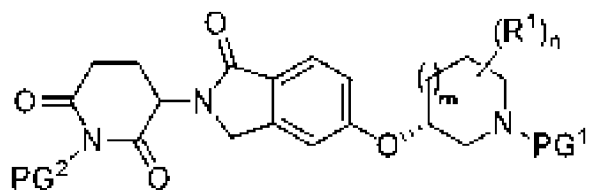
В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (Y) характеризуется формулой (Y)-i:



(Y)-i,

где R^1 , m, n, PG^1 и PG^2 определены в соответствии с формулой (Y) выше.

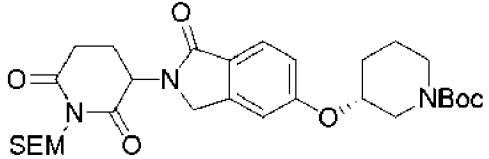
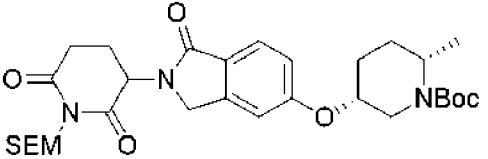
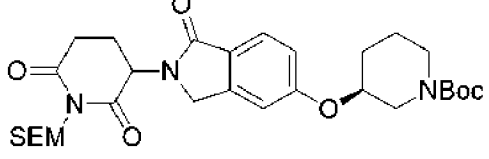
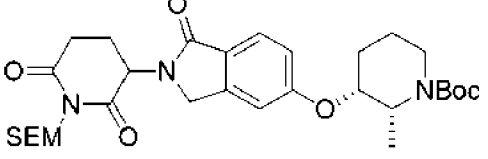
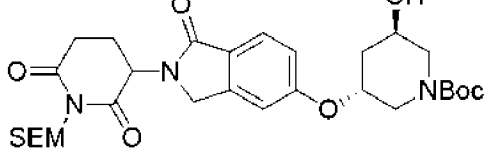
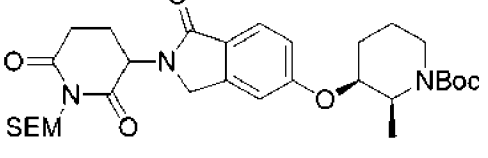
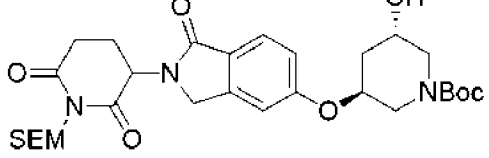
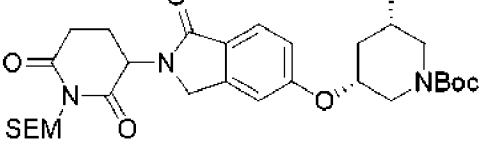
В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (Y) характеризуется формулой (Y)-ii:

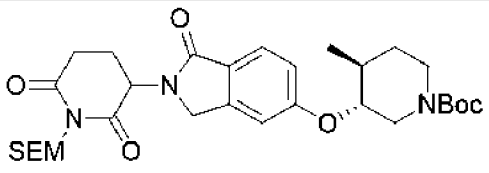
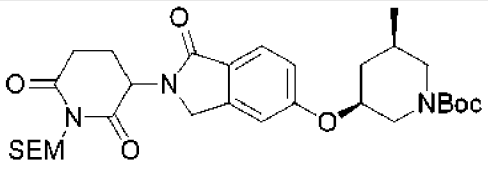
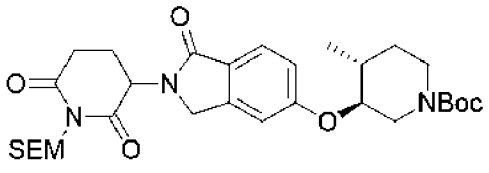
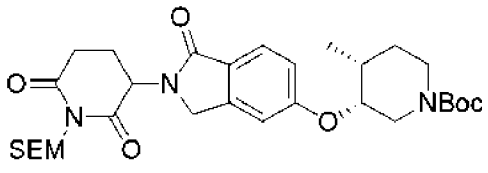
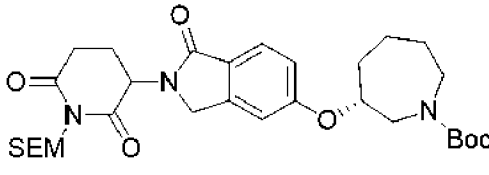
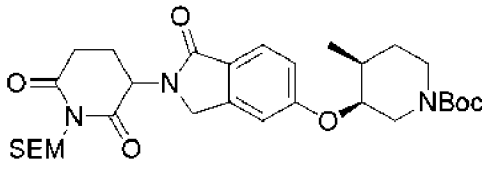
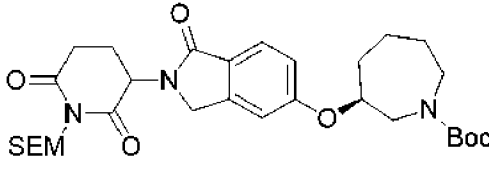
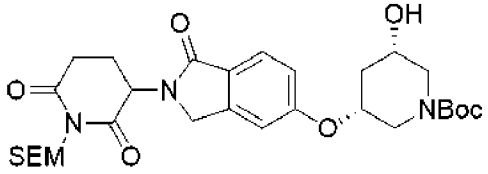
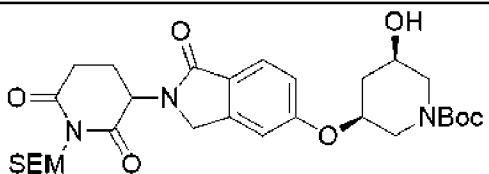
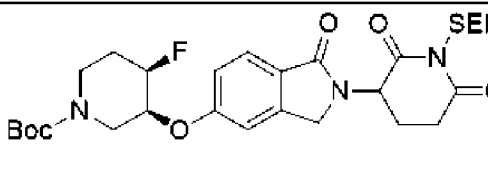


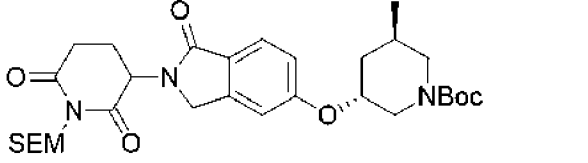
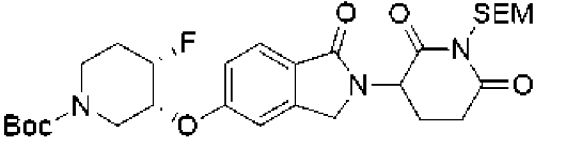
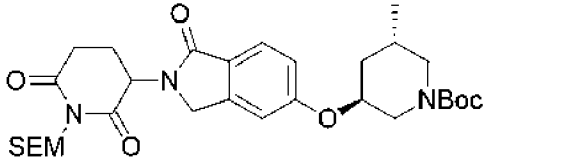
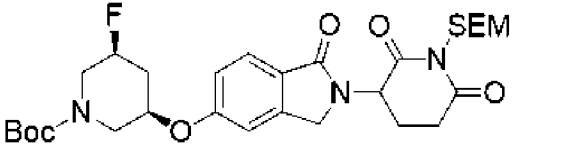
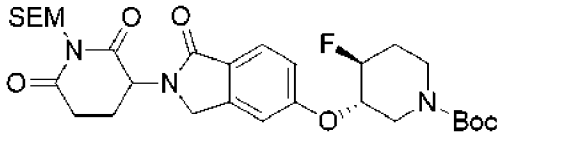
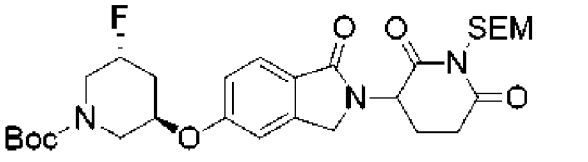
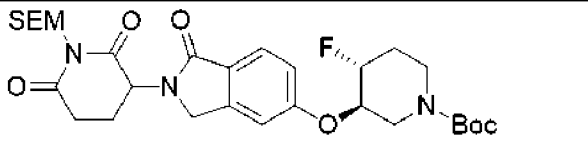
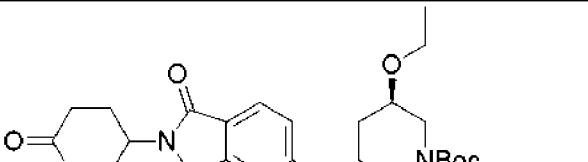
(Y)-ii,

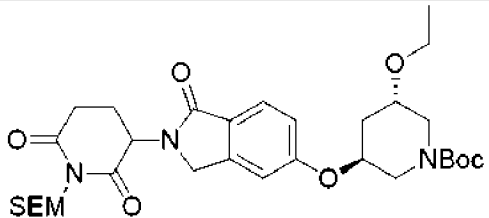
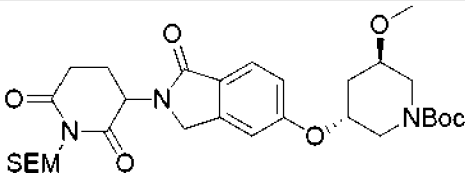
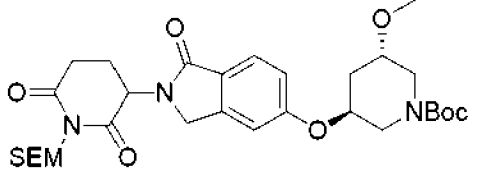
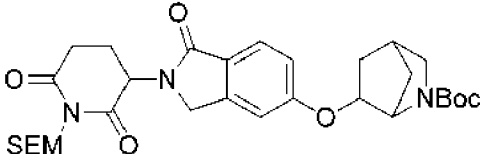
где R^1 , m , n , PG^1 и PG^2 определены в соответствии с формулой (Y) выше.

В дополнительном варианте осуществления формулы (Y) предусмотрено соединение, выбранное из

 трет-бутил-(3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(2R,3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(2S,3S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S,5S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,5S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

 трет-бутил-(3R,4S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3S,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S,4R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,4R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3S,4S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,5S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3S,4R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата

(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата	3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,4S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S,5S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,5S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S,4S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3R,4R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксипиперидин-1-карбоксилата

 трет-бутил-(3S,5S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксипиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата
 трет-бутил-(3S,5S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата	 трет-бутил-6-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы (I'), (I'') или (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающий стадию:

1) проведения реакции сочетания арилбромида формулы (INT-1) или формулы (INT-3) со спиртом формулы (INT-1A) или (INT-1B) в условиях реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания с получением соединения формулы (I)-2 или формулы (I)-7, как определено в данном документе.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы (I'), (I'') или (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии:

1) проведения реакции сочетания арилбромида формулы (INT-3) со спиртом формулы (INT-1B) в условиях реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания с получением соединения формулы (I)-7, как определено в данном документе;

2) удаления защитной группы с соединения формулы (I)-7 с получением соединения формулы (I)-8, как определено в данном документе;

3-i) осуществления реакции соединения формулы (I)-8 в условиях восстановительного аминирования с получением соединения формулы (I)-9, как определено в данном документе; или

3-ii) осуществления реакции соединения формулы (I)-8 в условиях алкилирования с получением соединения формулы (I)-9, как определено в данном документе;

4) хлорирования соединения формулы (I)-9 с помощью реагента для

нуклеофильного хлорирования, такого как SOCl_2 , с получением соединения формулы (I)-10, как определено в данном документе;

5) осуществления реакции соединения формулы (I)-10 с соединением формулы (INT-1C) с получением соединения формулы (I'), (I'') или (I), как определено в данном документе;

6) необязательной очистки соединения формулы (I'), (I'') или (I), как определено в данном документе; и

7) необязательного разделения полученных стереоизомеров, например, с помощью хроматографии, например, с помощью хиральной хроматографии.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы (I'), (I'') или (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии:

1) проведения реакции сочетания арилбромиды формулы (INT-1) со спиртом формулы (INT-1A) в условиях реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания с получением соединения формулы (I)-2, как определено в данном документе;

2) удаления защитной группы с соединения формулы (I)-2 с получением соединения формулы (I)-3;

3-i) осуществления реакции соединения формулы (I)-3 в условиях восстановительного аминирования с получением соединения формулы (I), как определено в данном документе; или

3-ii) осуществления реакции соединения формулы (I)-3 в условиях алкилирования с получением соединения формулы (I'), (I'') или (I), как определено в данном документе;

4) необязательной очистки соединения формулы (I'), (I'') или (I), как определено в данном документе; и

5) необязательного разделения полученных стереоизомеров, например, с помощью хроматографии, например, с помощью хиральной хроматографии.

Условия реакции фотохимического окислительно-восстановительного сочетания для любой из вышеуказанных стадий способа или далее в данном документе включают применение катализатора на основе Ir(III), такого как $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2\{\text{dtbbpy}\}]\text{PF}_6$, комплекса на основе Ni(II), такого как $[\text{NiCl}_2\text{dtbbpy}]$, основания, такого как TMP, подходящего растворителя, такого как ацетонитрил, источника света, такого как синий LED 34 Вт, проведение реакции при комнатной температуре (к. т.) в течение подходящего количества времени, например, 12 часов.

Условия восстановительного аминирования для любой из вышеуказанных стадий способа или далее в данном документе включают применение соответствующего альдегида или кетона, подходящего реагента на основе гидрида, такого как $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, подходящего растворителя, такого как DMF, проведение реакции при комнатной температуре (к. т.).

Условия реакции алкилирования для любой из вышеуказанных стадий способа или далее в данном документе включают применение соответствующего сульфонатного

сложного эфира, такого как соответствующий мезилат, подходящего основания, такого как DIPEA, подходящего растворителя, такого как DMF, *проведение* реакции при подходящей температуре, такой как 100°C, в условиях микроволновой обработки.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен способ получения соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любой из общих схем 1-4.

Соединения формул (X'), (X), (X-i), (X-ii), (Y), (Y-i) и (Y-ii), как определено в данном документе, применимы в получении соединений по настоящему изобретению, например, соединений (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (X'), (X), (X-i), (X-ii), (Y), (Y-i) или (Y-ii) или его солям. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (X'), (X), (X-i), (X-ii), (Y), (Y-i) или (Y-ii) или его солей в изготовлении соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii). Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любом его этапе, применяют в качестве исходного материала и проводят оставшиеся стадии, или в котором исходные материалы образуются *in situ* в условиях реакции, или в котором компоненты реакции применяют в форме их солей или оптически чистого материала.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к веществу, применимому в получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие всасывание, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

В одном из аспектов настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая средство, которое является эффективным в снижении уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцировании экспрессии фетального гемоглобина (HbF). Такие композиции включают без ограничения соединения, представляющие собой малые молекулы (например, низкомолекулярные соединения, которые могут целенаправленно воздействовать на белок WIZ для его разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединение, описанное в данном документе).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, пилюлях, гранулах, порошках или суппозиториях) или в жидкой форме (в том числе без ограничения в растворах, суспензиях или эмульсиях). Фармацевтические композиции могут подвергаться традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- а) разбавителей, например с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- б) смазывающих веществ, например диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля;
- с) связующих средств, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном;
- д) разрыхлителей, например, с видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и
- е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой капсулы, содержащие только активный ингредиент.

Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Подходящие композиции для перорального введения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или настоек, растворов или твердой дисперсии. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически эстетичными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, и за счет чего обеспечивается устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, для обеспечения замедленного действия может использоваться такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению через кожу получающего их пациента. Например, трансдермальные устройства представлены в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно вместе с носителями, необязательно барьерный элемент, контролирующий скорость, для доставки соединения через кожу получающего его пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для прикрепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например, в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для кожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т. п. Таким образом, они являются особенно подходящими для применения в составах для местного применения, в том числе косметических, хорошо известных из уровня техники. Таковые могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

Используемое в данном документе местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. В целях удобства они могут быть доставлены в форме сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы из смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, диспенсера с помпой, пульвелизатора, распылителя или небулайзера с использованием подходящего газа-вытеснителя или без него.

Соединения формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли демонстрируют ценные фармакологические свойства, например, свойства модулирования WIZ, или свойства разложения WIZ, или свойства индуцирования Hbf например, как показано в испытаниях *in vitro*, представленных в примерах, и, следовательно, показаны для терапии или для применения в качестве исследовательских химических веществ, например, в качестве инструментальных соединений.

Дополнительные свойства раскрытых соединений включают хорошую активность в описанных в данном документе биологических анализах, благоприятный профиль безопасности и благоприятные фармакокинетические свойства.

Заболевания и нарушения

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, описанных в данном документе ниже. В

одном варианте осуществления на заболевание или нарушение влияет снижение уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцирование уровней экспрессии белка, представляющего собой фетальный гемоглобин. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой гемоглобинопатию, например, бета-гемоглобинопатию, включая серповидноклеточное заболевание (SCD) и бета-талассемию.

Способы применения

В одном из аспектов настоящего изобретения предусмотрен способ снижения уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцирования экспрессии фетального гемоглобина (HbF), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, например, малой молекулы (например, низкомолекулярного соединения, которое может целенаправленно воздействовать на белок WIZ для его разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединения, описанного в данном документе). В одном варианте осуществления способ снижения уровней экспрессии белка WIZ и/или индуцирования экспрессии фетального гемоглобина (HbF) предназначен для лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, включая серповидноклеточное заболевание (SCD) и бета-талассемию.

Все вышеупомянутые варианты осуществления и варианты осуществления, относящиеся к способам снижения уровня экспрессии белка WIZ и/или индуцирования экспрессии фетального гемоглобина (HbF) в равной степени применимы к следующему:

терапевтическому средству, например, малой молекуле (например, низкомолекулярные соединения, которые могут целенаправленно воздействовать на белок WIZ для его разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединения, описанное в данном документе), для применения в способе снижения уровня экспрессии белка WIZ и/или индуцирования экспрессии фетального гемоглобина (HbF);

терапевтическому средству, например, малой молекуле (например, низкомолекулярные соединения, которые могут целенаправленно воздействовать на белок WIZ для его разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединения, описанное в данном документе), для применения в лечении вышеупомянутых заболеваний или нарушений в соответствии с настоящим изобретением;

применению средства, например, малой молекулы (например соединения, описанного в данном документе), в лечении вышеупомянутых заболеваний или нарушений в соответствии с настоящим изобретением; и

фармацевтической композиции, содержащей средство, например, малую молекулу (например, низкомолекулярные соединения, которые могут целенаправленно воздействовать на белок WIZ для его разложения, например, посредством пути убиквитина E3, например, соединения, описанное в данном документе), для применения в лечении вышеупомянутых заболеваний или нарушений в соответствии с настоящим изобретением.

Принимая во внимание их активность в качестве модуляторов WIZ или средств, обеспечивающих его разложение, соединения формул (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) и (ID-ii) в свободной форме

или в форме фармацевтически приемлемой соли применимы в лечении состояний, которые могут лечиться путем модулирования уровней экспрессии белка WIZ, снижения уровней экспрессии белка WIZ или индуцирования фетального гемоглобина (HbF), таких как нарушение крови, например, наследственное нарушение крови, например, серповидноклеточное заболевание или бета-талассемия. В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ подавления экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ подавления, снижения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i),

(IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ повышения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В одном варианте осуществления большая или промежуточная бета-талассемия является результатом гомозиготных нулевых или составных гетерозиготных мутаций, приводящих к дефициту бета-глобина и фенотипическим осложнениям бета-талассемии, независимо от того, зависят ли они от переливания крови или нет.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID),

(ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе подавления экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе подавления, снижения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, при этом способ

включает введение субъекту соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе повышения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли,

гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в способе лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

В одном варианте осуществления большая или промежуточная бета-талассемия является результатом гомозиготных нулевых или составных гетерозиготных мутаций, приводящих к дефициту бета-глобина и фенотипическим осложнениям бета-талассемии, независимо от того, зависят ли они от переливания крови или нет.

Доза

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в испытаниях *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению могут применяться *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* - либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне значений концентрации от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. В зависимости от пути введения, терапевтически эффективное количество *in vivo*

может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до 500 мг/кг или от приблизительно 1 до 100 мг/кг.

Активность соединения по настоящему изобретению может оцениваться посредством способов *in vitro*, описанных в примерах.

Комбинированная терапия

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую комбинацию, содержащую соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер и одно или несколько дополнительных терапевтических средств для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой миелосупрессивное средство, такое как гидроксимочевина.

Комбинированная терапия включает введение рассматриваемых соединений в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (такими как без ограничения второе и другое противоопухолевое средство или терапевтическое средство, которое нацелено на Hbf или другую онкологическую мишень) и видами немедикаментозной терапии (такими как без ограничения хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений по настоящему изобретению.

Соединение по настоящему изобретению может быть введено либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединение по настоящему изобретению может быть введено отдельно с помощью того же или отличающегося пути введения или совместно в составе одной и той же фармацевтической композиции, что и другие средства. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинацию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтически активных средств.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает продукт, содержащий соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного,

раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного WIZ. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата включают композицию, содержащую соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii), и другое терапевтическое средство(-а) вместе в одной фармацевтической композиции или соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii), и другое терапевтическое средство(-а) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii) и другое терапевтическое средство(-а). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий две или больше отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I'), (I''), (I), (I-i), (IA), (IA-i), (IA-ii), (IA-iii), (IB), (IB-i), (IB-ii), (IB-iii), (IC), (IC-i), (IC-ii), (ID), (ID-i) или (ID-ii). В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению может применяться для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. В целях содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В средствах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Получение соединений

Следует понимать, что в следующем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы, только если такие комбинации

обеспечивают стабильные соединения.

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что в способах, описанных ниже, функциональным группам промежуточных соединений может понадобиться защита подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают гидроксигруппу, группу фенола, аминогруппу и группу карбоновой кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксигруппы или фенола включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил и т. п. Подходящие защитные группы для амина, амидино и гуанидино включают *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т. п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые сложные эфиры.

Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники и описанными в данном документе. Использование защитных групп подробно описано в J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; и в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола.

Следующие схемы реакций иллюстрируют способы получения соединений по настоящему изобретению. Следует понимать, что специалист в данной области техники сможет получить эти соединения аналогичными способами или способами, известными специалисту в данной области техники. Как правило, исходные компоненты и реагенты могут быть получены из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA, Strem, других коммерческих поставщиков, или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники, или получены, как описано в настоящем изобретении.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker Avance, либо на спектрометре Varian Oxford 400 МГц, если не указано иное. Спектры приведены в ppm (δ), а константы взаимодействия, J , приведены в герцах. В качестве внутреннего стандарта применяли тетраметилсилан (TMS). Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (δ 7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические

названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v12 от CambridgeSoft.

Масс-спектры (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией) регистрировали с использованием Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометр Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы представляют собой соотношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если регистрацию не осуществляли иным образом. Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов. Анализ проводят на системе Waters Acquity UPLC (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм; расход: 1 мл/мин.; 55°C (температура колонки); растворитель А: 0,05% муравьиная кислота в воде, растворитель В: 0,04% муравьиная кислота в MeOH; градиент 95% растворителя А от 0 до 0,10 мин.; от 95% растворителя А до 20% растворителя А от 0,10 до 0,50 мин.; от 20% растворителя А до 5% растворителя А от 0,50 до 0,60 мин.; выдерживание при 5% растворителя А от 0,6 мин. до 0,8 мин.; от 5% растворителя А до 95% растворителя А от 0,80 до 0,90 мин.; и выдерживание при 95% растворителя А от 0,90 до 1,15 мин.

Сокращения

ACN ацетонитрил

AcOH уксусная кислота

AIBN азобисизобутиронитрил

водн. водный

B₂pin₂ бис(пинаколато)дибор

BAST трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры

Boc₂O ди-трет-бутилдикарбонат

Bn бензил

BnBr бензилбромид

br широкий

d дублет

dd дублет дублетов

ddd дублет дублета дублетов

ddq дублет дублета квартетов

ddt дублет дублета триплетов

dq дублет квартетов

dt дублет триплетов

dtbbpy 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил

dtd дублет триплета дублетов

Cs₂CO₃ карбонат цезия

DCE 1,2-дихлорэтан

DCM дихлорметан

DHP дигидропиран

DIBAL-H диизобутилалюминия гидрид

- DIPEA (DIEA) диизопропилэтиламин
 DIPEA *N, N*-диизопропилэтиламин
 DMA *N, N*-диметилацетамид
 DMAP 4-диметиламинопиридин
 DME 1,2-диметоксиэтан
 DMF *N, N*-диметилформамид
 DMP периодинан Десса-Мартина или 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
 DMSO диметилсульфоксид
 EC₅₀ полумаксимальная эффективная концентрация
 ELSD испарительный детектор по светорассеянию
 EtOH этанол
 Et₂O диэтиловый эфир
 Et₃N триэтиламин
 EtOAc этилацетат
 HATU гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пириди́ний-3-окси́да
 HCl хлороводород
 hept гептет
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 ч. час(ы)
 HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения
 г грамм
 г/мин. грамм в минуту
 IC₅₀ полумаксимальная ингибирующая концентрация
 IPA (iPrOH) изопропиловый спирт
 Ir[(dF(CF₃)ppr)₂dtbbpy]PF₆ гексафторфосфат [4,4'-*бис*(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-*N*1,*N*1']*бис*[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-*N*]фенил-С]ири́дия(III)
 K₂CO₃ карбонат калия
 KI йодид калия
 KOAc ацетат калия
 K₃PO₄ фосфат трикалия
 LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
 LDA диизопропиламид лития
 m мультиплет
 MeCN ацетонитрил
 MeOH метанол
 мг миллиграмм
 МГц мегагерц

мин. минуты
 мл миллилитр
 ммоль миллимоль
 М молярный
 MS масс-спектрометрия
 NaH гидрид натрия
 NaHCO₃ бикарбонат натрия
 NaBH(OAc)₃ триацетоксиборгидрид натрия
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 NBS *N*-бромсукцинимид
 NiCl₂(глим) комплекс хлорида никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля
 NMM *N*-метилморфолин
 NMP *N*-метил-2-пирролидон
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 on в течение ночи
 Pd/C палладий на угле
 PdCl₂(dppf)•DCM комплекс [1,1'-
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
 Pd(PPh₃)₄ тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
 PMB пара-метоксибензил
 q квинтет
 qd квинтет дублетов
 quint квинтет
 quintd квинтет дублетов
 rbf круглодонная колба
 RockPhos G3 Pd метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3-метокси-6-
 метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II)
 кт или к. т. комнатная температура
 Rt время удерживания
 s синглет
 i 2-(триметилсилил)этоксиметил
 SnBu₃ трибутилолово
 t триплет
 td триплет дублетов
 tdd триплет дублета дублетов
 TBAI тетрабутиламмония йодид
 TEA (NEt₃) триэтиламин
 TFA трифторуксусная кислота
 TFE трифторэтанол
 TfOH трифлатная кислота

THF тетрагидрофуран

THP тетрагидропиран

TMP 2,2,6,6-тетраметилпиперидин

Ts тозил

tt триплет триплетов

ttd триплет триплета дублетов

TLC тонкослойная хроматография

UPLC сверхэффективная жидкостная хроматография

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

мкл или мкл микролитр

μW или uW микроволновое излучение

Общий способ I. Иллюстративная процедура окислительно-восстановительного катализа под действием света с лактоном

Во флакон объемом 40 мл загружали 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (1 экв.), спиртовой стандартный компонент (1-1,1 экв.), NiCl₂(глим) (0,05 экв.), dtbbpy (0,05 экв.) и Ir[(dF(CF₃))₂dtbbpy]PF₆ (0,01 экв.). Затем добавляли ACN (0,186-0,3 M) с последующим добавлением 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1,05 экв.). Реакционную колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Полученную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой или хроматографии на силикагеле с получением amino-эфирного лактона.

Общий способ II. Иллюстративная процедура для удаления защитной Вос-группы

Amino-эфирный лактон (1 экв.) суспендировали в диоксане (0,1-25 M) и TFE (0,59-1,75 M). Затем добавляли 4 M HCl в диоксане (6 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18-37 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением свободного amino-эфирного лактона. Полученный продукт переносили на следующую стадию без очистки.

Общий способ III- Иллюстративная процедура для восстановительного аминирования

Свободный amino-эфирный лактон (1 экв.) суспендировали в DMF (0,1-0,2 M). Добавляли альдегид (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при к. т., затем добавляли NaBH(OAc)₃ (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1-18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Объединенные экстракты пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением лактона.

Общий способ IV. Иллюстративная процедура для размыкания лактона SOCl₂

В раствор лактона (1 экв.) в дихлорэтано (0,1 М) и EtOH (0,1 М), перемешиваемый при 70°C, добавляли тионилхлорид (12 экв.) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и EtOAc и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc три раза и объединенные органические слои пропускали через фазоразделитель и концентрировали с получением α -хлор-сложного эфира. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле или применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

Общий способ V. Иллюстративная процедура для замыкания кольца лактама

3-Аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (2 экв.) растворяли в DMF (0,25 М) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл. Затем добавляли DIPEA (5 экв.), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Растворяли α -хлор-сложный эфир (1 экв.) в DMF (0,17 М), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч. и затем при 150°C в течение 2 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле или HPLC с обращенной фазой с получением лактамного продукта.

Общий способ VI. Иллюстративная процедура для окислительно-восстановительного катализа под действием света с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дионом

Во флакон с крышкой добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион (1 экв.), спиртовой стандартный компонент (1-1,2 экв.), dtbbpy (0,05 экв.), NiCl₂(глим) (0,05 экв.) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (0,01 экв.). Добавляли ACN (0,2-0,3 М) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (1,05-1,5 экв.). Полученную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой или хроматографии на силикагеле с получением SEM-защищенного глутаримида, Вос-защищенного амина и производного изоиндолина.

Общий способ VII. Иллюстративная процедура для полного удаления защитной группы

В раствор соединения, содержащий SEM-защищенный глутаримид и Вос-защищенный амин (1 экв.) в ACN (0,2-0,3 М), добавляли метансульфоновую кислоту (5-10,9 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли триэтиламин (10-15 экв.) с последующим добавлением N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (1,6-3 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 2-70 ч. Реакционную смесь гасили с помощью основного водного раствора, экстрагировали с помощью DCM и полярного протонного растворителя и концентрировали

с получением свободного амина или очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением продукта, представляющего собой свободный амин.

Общий способ VIII- Иллюстративная процедура образования мезилата

В раствор спирта (1 экв.) в DCM (0,5 М) последовательно добавляли по каплям DIPEA (2 экв.), 1-метилимидазол (2 экв.) и метансульфонилхлорид (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл). Органический слой промывали с помощью 1 М водного раствора HCl три раза и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия дважды. Органический слой пропускали через фазоразделитель и концентрировали с получением мезилатного продукта.

Общий способ IX- Иллюстративная процедура алкилирования с алкилмезилатом

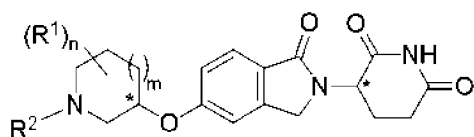
Пиперидин (1 экв.) и мезилат (1,5 экв.) добавляли во флакон для микроволновой обработки и суспендировали в ACN (0,2 М). Добавляли DIPEA (2 экв.), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 2-10 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением алкилированного пиперидинового соединения.

Общий способ X- Иллюстративная процедура восстановительного аминирования

Свободный amino-эфирный лактон (1 экв.) суспендировали в DMF (0,15-0,178 М). Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 экв.), затем альдегид (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1-18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением лактонового продукта.

Стереохимическое описание

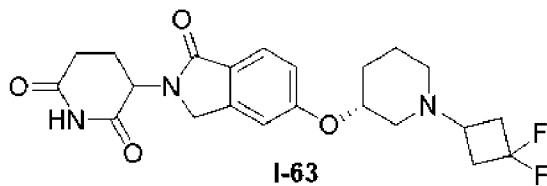
Соединения формулы (I) содержат по меньшей мере два асимметрических атома углерода, как проиллюстрировано ниже, где асимметрические атомы углерода обозначены а *:



(I).

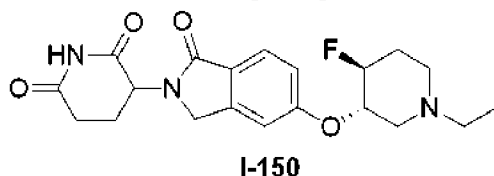
В следующем разделе синтеза, описывающем синтетическое получение соединений формулы (I), представленные соединения, в которых связь между атомом N оксоизоиндолильного фрагмента и атомом C глутаримидного фрагмента изображена

плоской, следует рассматривать в виде смеси соединения, которая содержит и (*R*), и (*S*) стереоизомеры по отношению к данному стереоцентру. Для иллюстративных целей это может быть показано посредством ссылки на пример 29:



Пример 29 (называемый 3-(5-(((*R*)-1-(3,3-дифторциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион), таким образом, существует в виде диастереомерной смеси (*R*)-3-(5-(((*R*)-1-(3,3-дифторциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и (*S*)-3-(5-(((*R*)-1-(3,3-дифторциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

В таких случаях, где соединение было разделено на отдельные диастереомеры или дополнительные смеси диастереомеров, стереохимическая конфигурация диастереомера, которая обозначена как (*R*^{*},*S*^{*}), указывает на то, что известна относительная стереохимия (как изображено с помощью клиновидных связей), при этом абсолютная стереохимия не известна. Соответственно, любая ссылка на соединение, обозначенное как (*R*^{*},*S*^{*}), должна пониматься, как имеющее абсолютную (*R*, *S*) конфигурацию или (*S*, *R*) конфигурацию. Это также относится к соединениям, которые были синтезированы из промежуточного соединения, вследствие чего относительная стереохимия является известной, а абсолютная стереохимия не определена. Для иллюстративных целей это может быть объяснено посредством ссылки на пример 55:

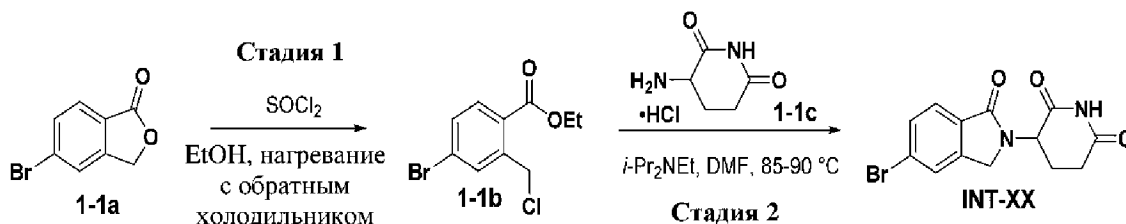


который называется 3-(5-(((3*S*^{*},4*S*^{*})-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, и при этом группы, присоединенные к 3- и 4-положению пиперидинильного фрагмента, представлены клиновидными связями, что указывает на то, что относительная стереохимия известна. Это следует понимать так, что соединение представляет собой либо 3-(5-(((3*S*,4*S*)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, либо 3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (принимая во внимание плоскую связь с глутаримидным фрагментом, как объяснено выше). Такая же интерпретация должна применяться в следующем разделе для синтеза всех соединений.

Если абсолютная стереохимия конкретного хирального атома углерода в диастереоизомерном соединении или смеси соединений была известна, то обозначение (*R*^{*},*S*^{*}) будет заменено абсолютным обозначением (*R*, *S*), для указания того, что соединение содержит известную абсолютную стереохимию в определенном положении.

Получение промежуточных соединений

Получение *rac*-3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (INT-XX)



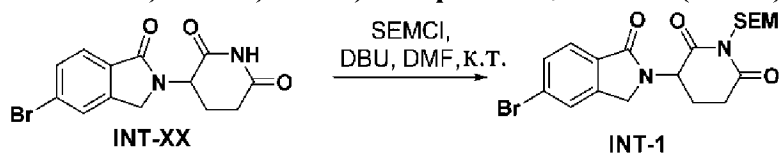
Стадия 1. Этил-4-бром-2-(хлорметил)бензоат (1-1b)

Перемешиваемую суспензию 5-бромфталида (**1-1a**, 1200 г, 5,633 моль) в EtOH (12 л) нагревали до 68-72°C. Затем по каплям добавляли SOCl₂ (2,40 л, 33,0 моль) в течение периода, составляющего 7 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 4 л и затем добавляли воду (5 л) и МТВЕ (5 л). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (1×5 л). Объединенные органические слои промывали с помощью 5% водн. раствора NaHCO₃ (5 л), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **1-1b** в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS [M+Na]⁺=298,9. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,85 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,72 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J*=8,3, 2,0 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,40 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (INT-XX)

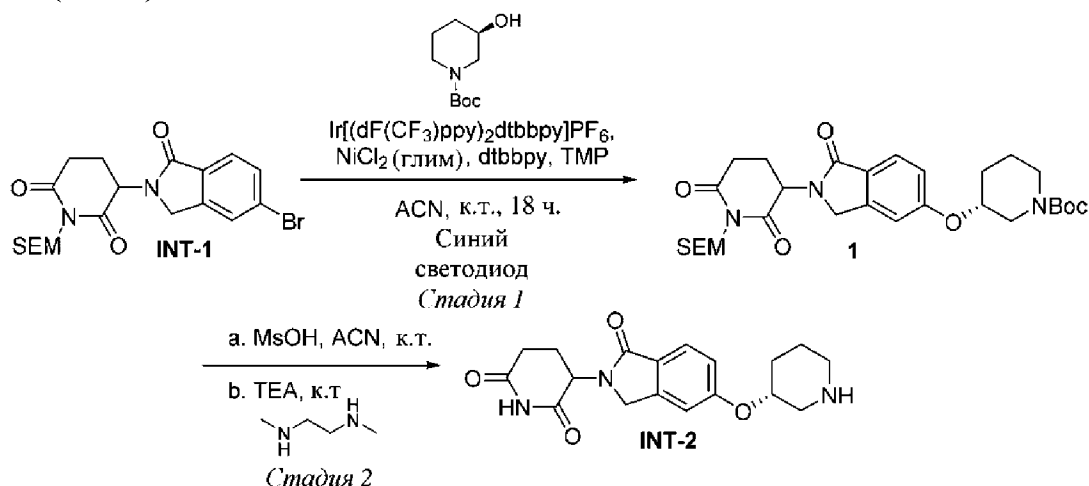
К перемешиваемой суспензии 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида **1-1c** (596,3 г, 3,623 моль) и *i*-Pr₂NEt (2,50 л, 14,3 моль) в DMF (5,0 л) добавляли **1-1b** (1000 г, 3,623 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85-90°C в течение 24 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, добавляли воду (20 л) и полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Образованный осадок фильтровали и промывали с помощью воды (5 л) и MeOH (2 л). Неочищенное твердое вещество суспендировали в MeOH (5 л) в течение 1 ч., фильтровали и промывали с помощью MeOH (2 л). Полученное твердое вещество поглощали с помощью EtOAc (10 л) и перемешивали в течение 1 ч. Затем полученную суспензию фильтровали, промывали с помощью EtOAc (5 л) и высушивали при пониженном давлении при 45-50°C с получением соединения **INT-XX** в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+1]⁺=323,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,11 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 4,34 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,01 (dtd, *J*=12,7, 5,3, 2,3 Гц, 1H).

Получение *rac*-3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона (INT-1)



К перемешиваемому раствору **INT-XX** (10,0 г, 30,9 ммоль) и DBU (6,9 мл, 46 ммоль) в DMF (95 мл) добавляли SEMCl (6,6 мл, 37 ммоль) при 0°C, обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до комнатной температуры и затем перемешивали ее в течение 5 ч. Добавляли дополнительную порцию DBU (3,5 мл, 23 ммоль) и SEMCl (3,3 мл, 19 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3-кратно). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве EtOAc (~50 мл) и добавляли смесь Et₂O:гептан (об./об.=1:2, 400 мл). Полученный мутный раствор оставляли отстаиваться при -5°C в течение ночи. Образованный осадок фильтровали, промывали гептаном (3-кратно) и высушивали под вакуумом с получением **INT-1** в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺=453,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,75 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=16,2 Гц, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, *J*=13,2, 4,7 Гц, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Получение 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (INT-2**)**



Стадия 1. трет-Бутил-(3*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1)

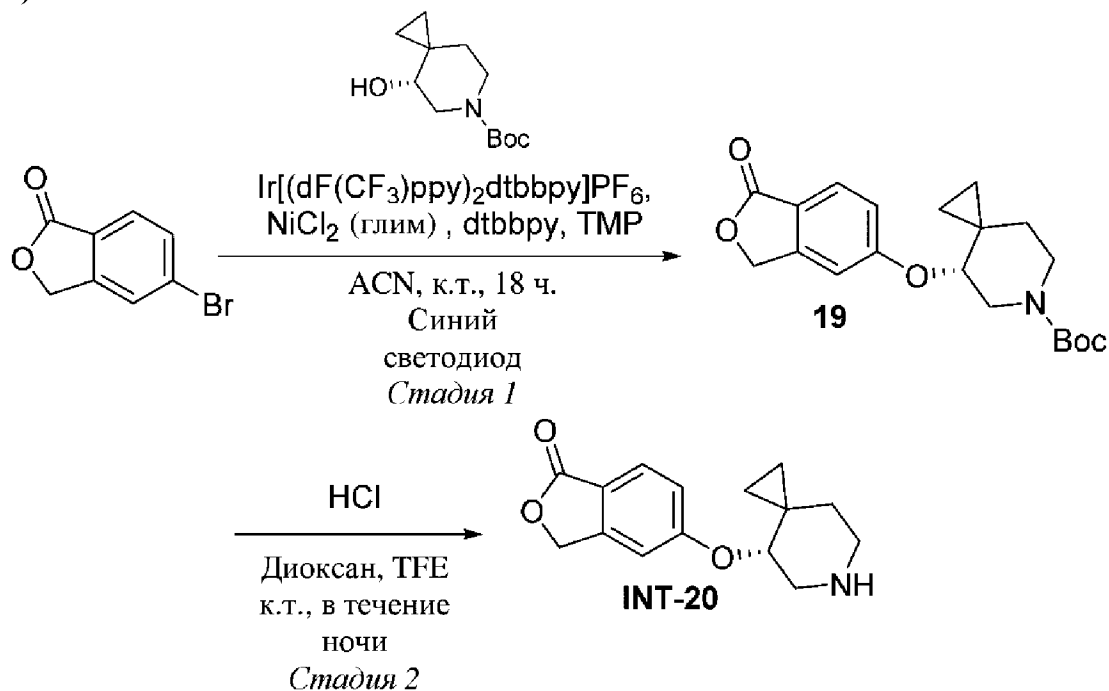
Во флакон объемом 40 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион **INT-1** (4,00 г, 8,82 ммоль), (*R*)-1-бос-3-гидроксипиперидин (1,78 г, 8,82 ммоль), dtbbpy (118 мг, 0,441 ммоль), NiCl₂(глим) (97 мг, 0,441 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (99 мг, 0,088 ммоль). Добавляли ACN (29,4 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (1,56 мл, 9,26 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-(3*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **1** в виде желтого твердого вещества. LCMS $[M+H-156,3]^+$: 418,3. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, $J=8,4$, 1,8 Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,25 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 5,23-5,14 (m, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,38-4,24 (m, 2H), 3,95 (q, $J=8,6$ Гц, 3H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,35-3,16 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,94 (dd, $J=9,2$, 7,3 Гц, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (INT-2)

В трет-бутил-(3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат **1** (4,7 г, 8,2 ммоль), растворенный в ACN (27 мл), добавляли метансульфоновую кислоту (5,8 мл, 89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (16,0 мл, 115 ммоль), затем N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (1,41 мл, 13,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% этанол с 1% TEA в дихлорметане) с получением 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 344,3.

Получение (R)-5-((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-20)



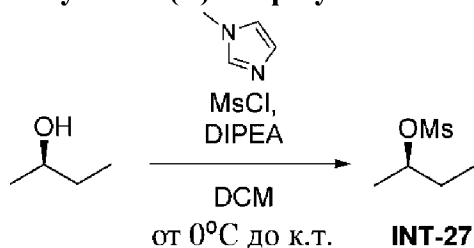
Стадия 1. трет-Бутил-(R)-4-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (**19**)

Во флакон с крышкой объемом 40 мл добавляли 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (220 мг, 1,03 ммоль), трет-бутил-(4R)-4-гидрокси-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (CAS№1205542-21-7) (246 мг, 1,08 ммоль), dtbbpy (28 мг, 0,10 ммоль), NiCl₂(глим) (23 мг, 0,10 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (23 мг, 0,021 ммоль). Добавляли ACN (4,4 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,18 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением продукта, представляющего собой трет-бутил-(R)-4-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат **19**, в виде светло-кремового твердого вещества. LCMS [M+H-трет-бутил]⁺: 304,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,91 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21-3,63 (m, 3H), 3,46-3,00 (m, 2H), 1,55-0,99 (m, 11H), 0,77-0,65 (m, 1H), 0,62-0,44 (m, 3H).

Стадия 2. (R)-5-((6-Азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (INT-20)

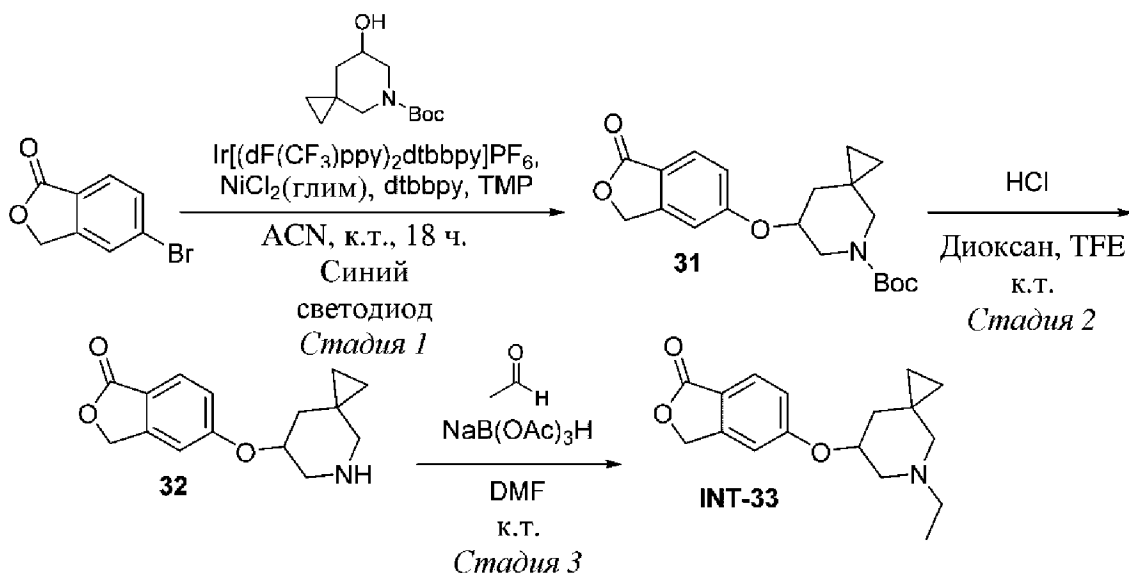
трет-Бутил-(R)-4-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат **19** (228 мг, 0,63 ммоль) растворяли в диоксане (3,2 мл) и трифторэтаноле (0,5 мл). Добавляли 4 М HCl в диоксане (0,95 мл, 3,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-5-((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-20** в виде светло-желтого масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS [M+H]⁺: 260,2.

Получение (R)-втор-бутил-метансульфоната (INT-27)



Соединение **INT-27** получали в соответствии с общим способом VIII, начиная с (R)-бутан-2-ола (0,2 мл, 2,177 ммоль), с получением (R)-втор-бутил-метансульфоната **INT-27** в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,77 (h, J=6,3 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,44 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,01 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Получение энантиомеров 5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-33).



Стадия 1. трет-Бутил-7-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилат (31)

Соединение **31** получали в соответствии с общим способом I, начиная с 5-бромизобензофуран-1(3H)-она (0,2 г, 0,939 ммоль) и трет-бутил-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата (CAS № 2167476-06-2) (235 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-7-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата **31** в виде желтого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{t-бутил}]^+$: 304,3.

Стадия 2. 5-((5-Азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (32)

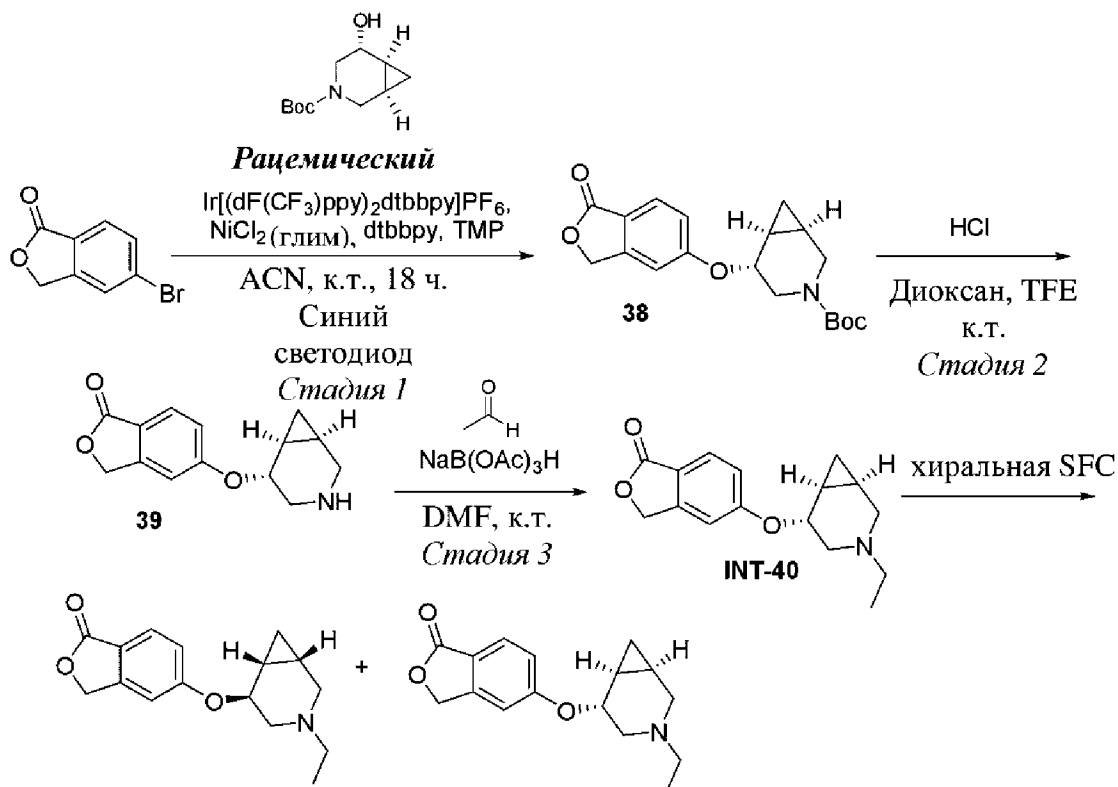
трет-Бутил-7-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилат **31** (271 мг, 0,754 ммоль) суспендировали в диоксане (7,54 мл). Добавляли 4 М HCl в диоксане (1,13 мл, 4,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли трифторэтанол (2 мл), затем дополнительное количество 4 М HCl в диоксане (1,13 мл, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-((5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **32** в виде белого твердого вещества. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260,1.

Стадия 3. Энантиомеры 5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-33)

Соединение **INT-33** получали в соответствии с общим способом X, начиная с 5-((5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **32** (196 мг, 0,754 ммоль) и ацетальдегида (63,9 мкл, 1,13 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH в соотношении 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-33** в виде оранжевого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,83-6,74 (m, 1H), 6,74-6,64 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,00-

2,92 (m, 1H), 2,32-2,16 (m, 2H), 2,08 (dd, $J=11,4$, 1,3 Гц, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 1H), 0,83 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,29-0,00 (m, 5H). Энантиомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak IG; использующийся с CO₂ сорастворитель - 25% MeOH с 10 mM NH₃; при 80 г/мин. при 125 бар] с получением двух отдельных энантиомеров: **Пик 1:** Энантиомера 1, 5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она, в виде оранжевого масла; **пик 2:** Энантиомера 2, 5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она, в виде оранжевого масла.

Получение 5-(((1S,5S,6R)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она и 5-(((1R,5R,6S)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-(1R,5R,6S)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (38)

Во флакон с крышкой объемом 40 мл добавляли 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (225 мг, 1,056 ммоль), *rac*-трет-бутил-(1R,5R,6S)-5-гидрокси-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (CAS № 2305079-71-2; также называемый как трет-бутиловый сложный эфир 5-эксогидрокси-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты) (248 мг, 1,16 ммоль), dtbbpy (28 мг, 0,11 ммоль), NiCl₂(глим) (23 мг, 0,11 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (24 мг, 0,021 ммоль). Добавляли ACN (4,5 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,19 мл, 1,11 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор РепнОС m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии

на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением *rac*-трет-бутил-(1*R*,5*R*,6*S*)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата **38** в виде желтого масла. LCMS [M+H-трет-бутил]⁺: 290,0.

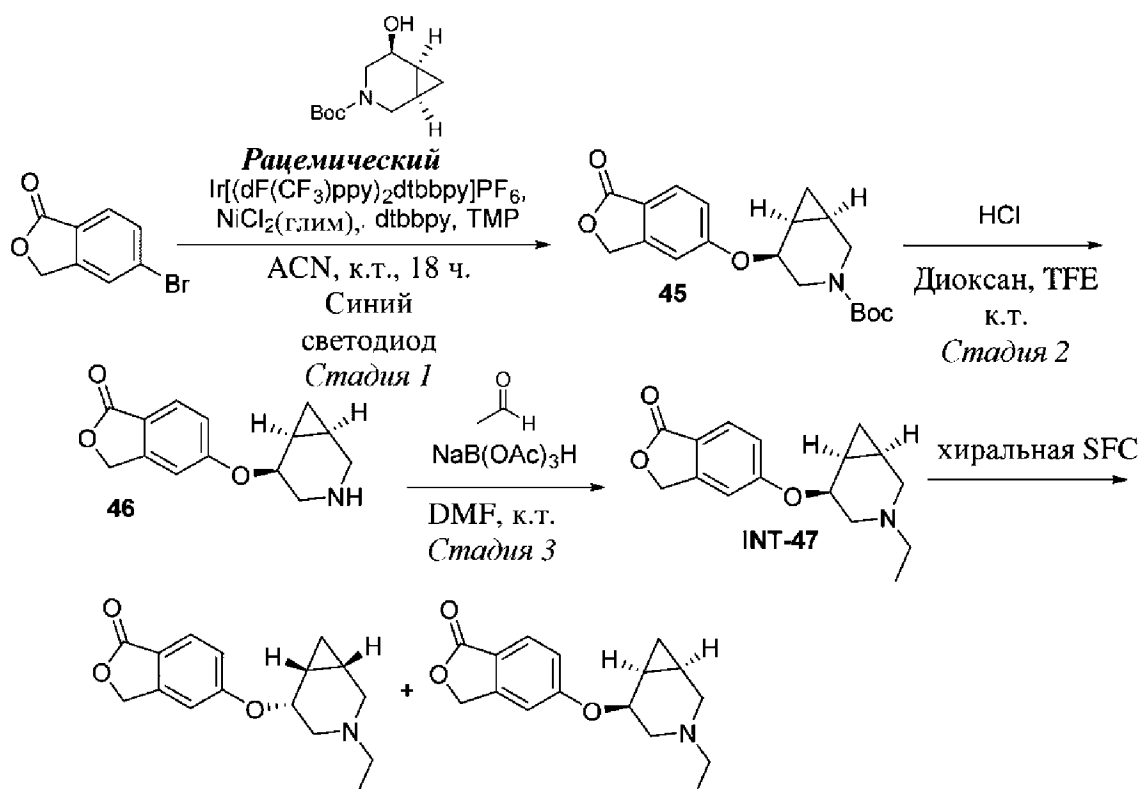
Стадия 2. ***rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-Азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-он (39)**

Соединение **39** получали в соответствии с общим способом II, начиная с *rac*-трет-бутил-(1*R*,5*R*,6*S*)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата **38** (224 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением *rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **39** в виде желтого масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS [M+H]⁺: 246,2.

Стадия 3. **5-(((1*S*,5*S*,6*R*)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-он и 5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-он**

Соединение **INT-40** получали в соответствии с общим способом X, начиная с *rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **39** (159 мг, 0,65 ммоль) и ацетальдегида (55 мкл, 0,974 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане) с получением *rac*-5-(((1*R*,5*R*,6*S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-40** в виде светло-желтого масла. LCMS [M+H]⁺: 274,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,66-4,38 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,36 (d, *J*=58,0 Гц, 3H), 1,69-1,50 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 1H), 1,16-1,00 (m, 3H), 0,82-0,71 (m, 1H), 0,57-0,47 (m, 1H). Энантиомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм IH; использующийся с CO₂ сорастворитель - 12% MeOH с 0,5% IPA; при 80 г/мин. при 100 бар при 35°C] с получением двух отдельных энантиомеров: 5-(((1*S**,5*S**,6*R**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-40**, пик 1, *R*_t=2,18 мин., в виде кремового твердого вещества; 5-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-40**, пик 2, *R*_t=2,34 мин., в виде кремового твердого вещества. Абсолютная стереохимия двух энантиомеров, соответствующих двум пикам продуктов, не была определена.

Получение 5-(((1*S*,5*R*,6*R*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она и 5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она (INT-47)



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-(1*R*,5*S*,6*S*)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (45)

Во флакон с крышкой объемом 40 мл добавляли 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (225 мг, 1,06 ммоль), *rac*-трет-бутил-(1*R*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (CAS № 2305079-37-0; также называемый как трет-бутиловый сложный эфир 5-эндогидрокси-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты) (248 мг, 1,16 ммоль), dtbbpy (28 мг, 0,11 ммоль), $\text{NiCl}_2(\text{глим})$ (23 мг, 0,11 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (24 мг, 0,021 ммоль). Добавляли ACN (4,5 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,19 мл, 1,11 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением *rac*-трет-бутил-(1*R*,5*S*,6*S*)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата **45** в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^+$: 290,3.

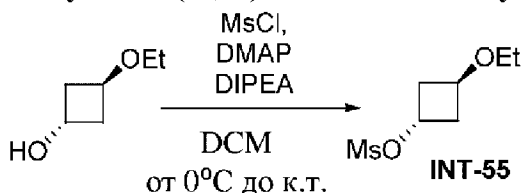
Стадия 2. *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-Азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (46)

Соединение **46** получали в соответствии с общим способом II, начиная с *rac*-трет-бутил-(1*R*,5*S*,6*S*)-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата **45** (302 мг, 0,87 ммоль). Реакцию концентрировали с получением *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **46** (214 мг, 0,874 ммоль) в виде желтого масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246,2.

Стадия 3. 5-(((1*S*,5*R*,6*R*)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-он и 5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-он

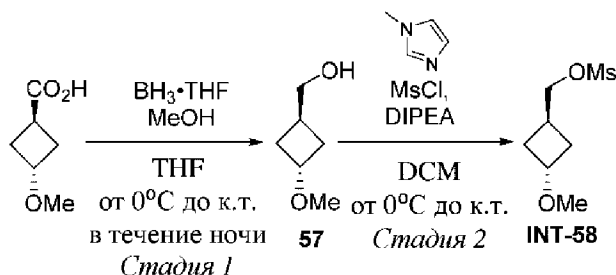
Соединение **INT-47** получали в соответствии с общим способом X, начиная с *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **46** (214 мг, 0,87 ммоль) и ацетальдегида (74 мкл, 1,31 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% метанол в DCM) с получением *rac*-5-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-47** в виде оранжевого масла. LCMS [M+H]⁺: 274,2. Энантиомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм IH; использующийся с CO₂ соразтворитель - 12% MeOH с 0,5% IPA; при 80 г/мин. при 100 бар при 35°C] с получением двух отдельных энантиомеров: 5-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-47**, пик 1, Rt=1,55 мин., в виде коричневого масла; 5-(((1*R**,5*S**,6*S**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она **INT-47**, пик 2, Rt=1,70 мин., в виде коричневого масла. Абсолютная стереохимия двух энантиомеров, соответствующих двум пикам продуктов, не была определена.

Получение (1*r*,3*r*)-3-этоксициклобутилметансульфоната (**INT-55**)



Во флакон объемом 40 мл загружали (1*r*,3*r*)-3-этоксициклобутан-1-ол (570 мг, 4,9 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 7,4 ммоль), DMAP (60 мг, 0,49 ммоль) и DCM (3,0 мл). Добавляли MsCl (0,42 мл, 5,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (1*r*,3*r*)-3-этоксициклобутилметансульфоната **INT-55** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,21 (tt, *J*=7,0, 5,0 Гц, 1H), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,41 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,62-2,45 (m, 4H), 1,22 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).

Получение ((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)метилметансульфоната (**INT-58**)



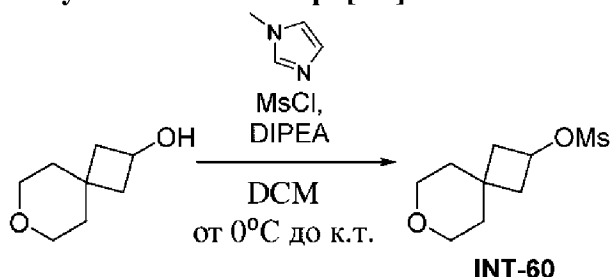
Стадия 1. ((1*r*,3*r*)-3-Метоксициклобутил)метанол (**57**)

Транс-3-метоксициклобутан-1-карбоновую кислоту (175 мг, 1,35 ммоль) растворяли в THF (4,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 1 М комплекс боран-тетрагидрофуран в THF (4,0 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и гасили метанолом (3,26 мл, 81 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, затем повторно растворяли в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением ((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)метанола **57** (156 мг, 1,35 ммоль) в виде прозрачного масла. Материал переносили неочищенным на следующую стадию.

Стадия 2. ((1*r*,3*r*)-3-Метоксициклобутил)метилметансульфонат (INT-58)

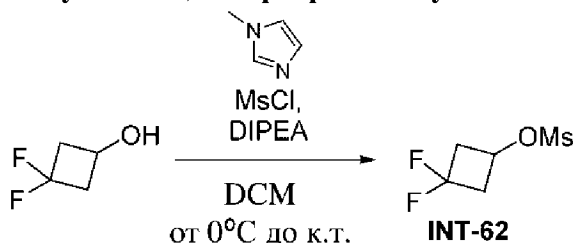
Соединение **INT-58** получали в соответствии с общим способом VIII, начиная с ((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)метанола **57** (156 мг, 1,345 ммоль), с получением ((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)метилметансульфоната **INT-58** в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 4,26 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,02 (p, *J*=6,7 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 4H).

Получение 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-илметансульфоната (INT-60)



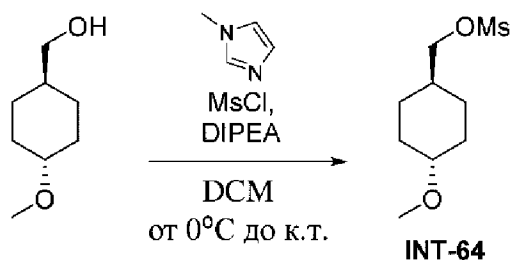
Соединение **INT-60** получали в соответствии с общим способом VIII, начиная с 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ола (60 мг, 0,42 ммоль), с получением 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-илметансульфоната **INT-60** в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,05 (p, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,67-3,56 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 4H).

Получение 3,3-дифторциклобутилметансульфоната (INT-62)



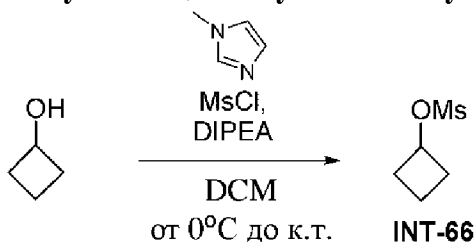
Соединение **INT-62** получали в соответствии с общим способом VIII, начиная с 3,3-дифторциклобутан-1-ола (150 мг, 1,39 ммоль), с получением 3,3-дифторциклобутилметансульфоната **INT-62** в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,04-4,94 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 2H).

Получение ((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метилметансульфоната (INT-64)



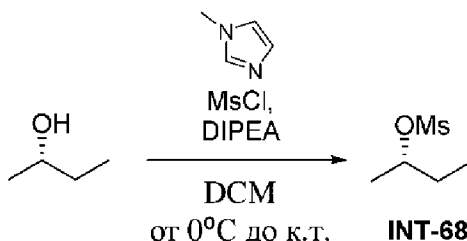
Соединение **INT-64** получали в соответствии с общим способом VIII, начиная с ((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метанола (250 мг, 1,73 ммоль), с получением ((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метилметансульфоната **INT-64** в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,06 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H).

Получение циклобутилметансульфоната (INT-66)



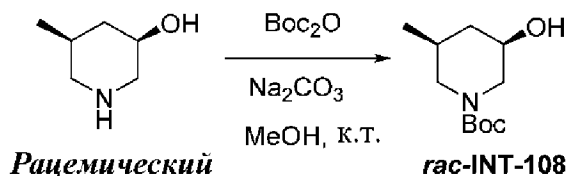
Соединение **INT-66** получали в соответствии с общим способом VIII, начиная с циклобутанола (0,2 мл, 2,55 ммоль), с получением циклобутилметансульфоната **INT-66** в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,99 (pd, $J=7,5$, 1,0 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,48-2,26 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H).

Получение (S)-втор-бутилметансульфоната (INT-68)



Соединение **INT-68** получали в соответствии с общим способом VIII, начиная с (*S*)-бутан-2-ола (0,2 мл, 2,17 ммоль), с получением (*S*)-втор-бутилметансульфоната **INT-68** в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,77 (h, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,85-1,63 (m, 2H), 1,44 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,01 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

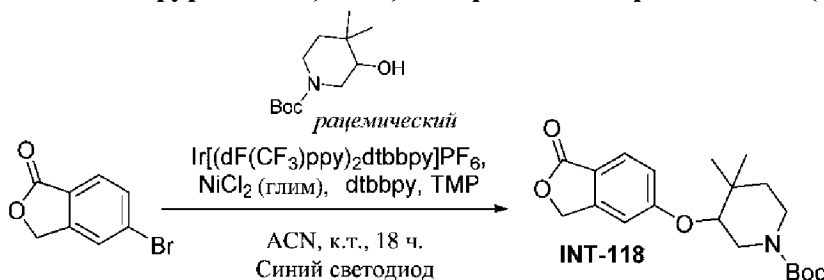
Получение *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (INT-108)



В раствор *rac*-(3*R*,5*S*)-5-метилпиперидин-3-ола (245 мг, 1,62 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли Na_2CO_3 (257 мг, 2,42 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (529 мг, 2,42 ммоль).

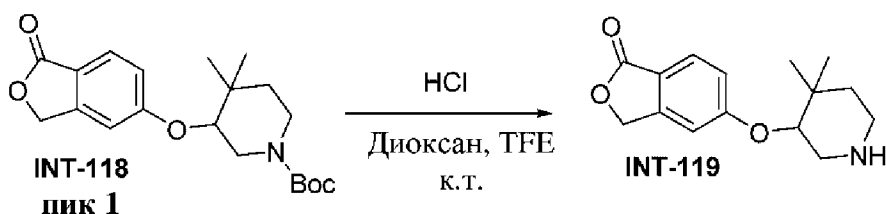
Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (5,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилата **INT-108** в виде бесцветного масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки.

Получение энантиомеров трет-бутил-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (INT-118)



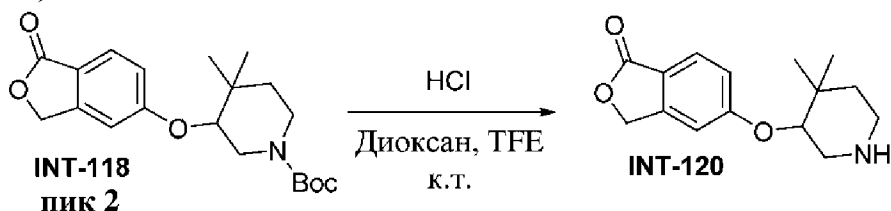
Во флакон с крышкой объемом 40 мл добавляли 5-бромизобензофуран-1(3*H*)-он (0,5 г, 2,347 ммоль), *rac*-трет-бутил-3-гидрокси-4,4-диметилпиперидин-1-карбоксилат (592 мг, 2,58 ммоль), dtbbpy (63 мг, 0,235 ммоль), $\text{NiCl}_2(\text{глим})$ (52 мг, 0,235 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (53 мг, 0,047 ммоль). Добавляли ACN (9,99 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,416 мл, 2,464 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **INT-118** в виде кремового твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^+$: 306,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,98 (dd, $J=7,7, 3,4$ Гц, 1H), 3,61-3,28 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). Энантиомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колодка 21×250 мм ChiralPak IG; использующийся с CO_2 соразтворитель - 15% метанол:iPrOH в соотношении 1:1; при 80 г/мин. при 125 бар] с получением двух энантиомеров: **Пик 1:** Энантиомера 1, трет-бутил-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (364 мг, 1,007 ммоль), в виде светло-желтого прозрачного масла; **пик 2:** Энантиомера 2, трет-бутил-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (214 мг, 0,592 ммоль), в виде светло-желтого прозрачного масла.

Получение 5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3*H*)-она (INT-119)



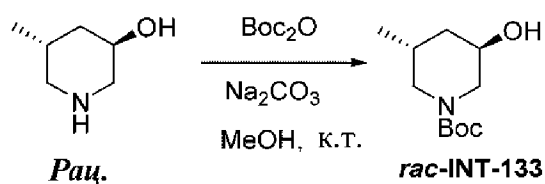
Соединение **INT-119** получали в соответствии с общим способом II, начиная с трет-бутил-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **INT-118**, **пик 1** (364 мг, 1,007 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением 5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-119** в виде кремового твердого вещества. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[M+H]^+$: 262,4.

Получение 5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она (INT-120)



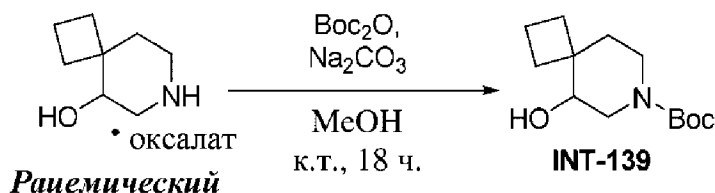
Соединение **INT-120** получали в соответствии с общим способом II, начиная с трет-бутил-4,4-диметил-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **INT-118**, **пик 2** (214 мг, 0,592 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением 5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-120** в виде кремового твердого вещества. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[M+H]^+$: 262,0.

Получение *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (INT-133)



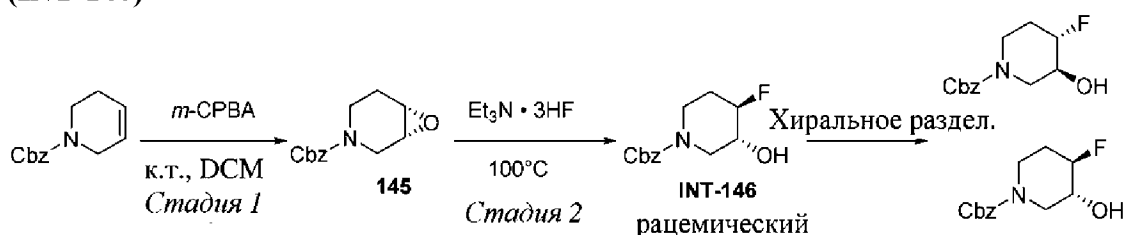
В раствор *rac*-(3*R*,5*R*)-5-метилпиперидин-3-ола (251 мг, 2,2 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли с помощью шприца раствор *tert*-бутил-ангидрида (523 мг, 2,4 ммоль) в EtOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилата **INT-133** (520 мг, 2,42 ммоль). Материал применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,06-3,85 (m, 2H), 2,99 (dd, $J=13,6, 1,9$ Гц, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,00 (dtd, $J=10,7, 6,7, 3,8$ Гц, 1H), 1,85 (ddt, $J=13,7, 4,1, 2,1$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J=25,6$ Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32-1,17 (m, 2H), 0,89 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Получение *rac*-трет-бутил-5-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (INT-139)



Во флакон объемом 40 мл загружали 7-азаспиро[3.5]нонан-5-ол (50 мг, 0,22 ммоль), ди-трет-бутил-дикарбонат (57 мг, 0,26 ммоль), Na_2CO_3 (27 мг, 0,26 ммоль) и MeOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали энергично при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM четыре раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали с получением трет-бутил-5-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата **INT-139** в виде рацемической смеси. Материал применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,58 (dd, $J=5,8, 2,7$ Гц, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,28 (dd, $J=13,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,13 (ddd, $J=13,1, 9,2, 3,5$ Гц, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Получение бензил-(3*S*,4*S*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и бензил-(3*R*,4*R*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (INT-146)



Стадия 1. *rac*-Бензил-(1*R*,6*S*)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (145)

В суспензию бензил-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (8 г, 36,8 ммоль) в сухом DCM (80 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли *m*-CPBA (9,53 г, 44,2 ммоль, 85%). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×80 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×80 мл), солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *rac*-бензил-(1*R*,6*S*)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата **145** в виде желтого масла. Материал применяли на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,06-3,72 (m, 2H), 3,53 (br s, 1H), 3,34-3,16 (m, 3H), 2,19-1,84 (m, 2H).

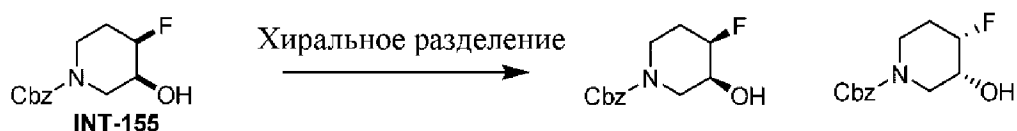
Стадия 2. Бензил-(3*S*,4*S*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и бензил-(3*R*,4*R*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

Смесь без примесей *rac*-бензил-(1*R*,6*S*)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата **145** (8 г, 34,3 ммоль) и $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (5,5 г, 34,3 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. В реакционную смесь при к. т. добавляли 20% $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в DCM (80 мл, 129,7 ммоль), затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (80

мл) и экстрагировали с помощью DCM дважды (40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (20-50% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с удалением ACN и лиофилизировали с получением *rac*-бензил-(3*R*,4*R*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **INT-146** в виде желтого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45-7,26 (m, 5H), 5,46 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,57-4,32 (m, 1H), 3,88-3,64 (m, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,26-2,71 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,64-1,34 (m, 1H).

Рацемическую смесь изомеров дополнительно разделяли посредством хиральной SFC [колонка: Chiralpak AD 250 $\times$ 30 мм внутр. диам.; использующийся с CO_2 соразтворитель - 40% метанол с 0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$; при 70 г/мин. при 100 бар, при 25°C] с получением двух энантиомеров: **INT-146 пик 1**, $R_t=2,1$ мин., в виде желтого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42-7,27 (m, 5H), 5,46 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,55-4,32 (m, 1H), 3,85-3,62 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H); **INT-146 Пик 2**, $R_t=3,9$ мин., в виде желтого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42-7,27 (m, 5H), 5,46 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,55-4,32 (m, 1H), 3,85-3,62 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H). Абсолютная стереохимия двух энантиомеров, соответствующих двум пикам продуктов, не была определена.

Получение бензил-(3*S*,4*R*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и бензил-(3*R*,4*S*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (INT-155)

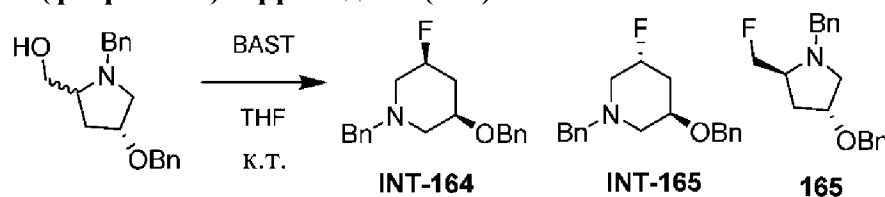


*Полученное до этого момента
согласно WO2010016005*

Энантиомерную смесь **INT-155** (900 мг, 3,55 ммоль) разделяли посредством хиральной SFC [колонка: 250 мм $\times$ 30 мм, 5 мкм DAICEL CHIRALPAK AD-H; использующийся с CO_2 соразтворитель - 30% $\text{MeOH}+0,1\%$ $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$; при 60 г/мин. при 100 бар] с получением двух энантиомеров. **INT-155 пик 1**, $R_t=5,76$ мин., в виде бесцветного масла; LCMS $[\text{M}+23]^+$: 276,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46-7,27 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,94-4,70 (m, 1H), 3,88-3,57 (m, 3H), 3,49-3,36 (m, 2H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,89-1,68 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -201,8. **INT-155 Пик 2**, $R_t=6,65$ мин., в виде коричневого масла. LCMS $[\text{M}+23]^+$: 276,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,29 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,93-4,74 (m, 1H), 3,95-3,57 (m, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,94-1,68 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -201,8. Абсолютная стереохимия двух энантиомеров, соответствующих двум пикам продуктов, не была определена.

Получение (3*R*,5*S*)-1-бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидина (INT-164),

(3*R*,5*R*)-1-бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидина (INT-165) и (2*S*,4*R*)-1-бензил-4-(бензилокси)-2-(фторметил)пирролидина (165)



*Синтезированное до
этого момента согласно
US2017/217970*

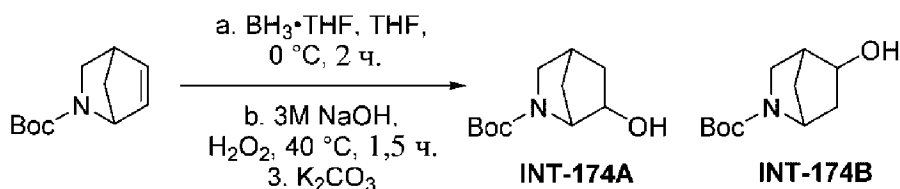
Трифторид (бис-(2-метоксиэтил)амино)серы (11,32 мл, 61,39 ммоль) добавляли в раствор ((4*R*)-1-бензил-4-(бензилокси)пирролидин-2-ил)метанола (17,9 г, 60,2 ммоль) в THF (180 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали солевым раствором (3×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие продукт, концентрировали. Затем полученный материал дополнительно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (60-80% ACN в воде с 0,05% гидроксидом аммиака в качестве модификатора). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с получением (3*R*,5*S*)-1-бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидина **INT-164** в виде светло-желтого масла, (3*R*,5*R*)-1-бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидина **INT-165** в виде светло-желтого масла и (2*S*,4*R*)-1-бензил-4-(бензилокси)-2-(фторметил)пирролидина **165** в виде светло-желтого масла.

(3*R*,5*S*)-1-Бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидин INT-164: LCMS [M+H]⁺: 300,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,27 (m, 10H), 4,73-4,44 (m, 3H), 3,62-3,59 (m, 3H), 3,10 (br s, 2H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,23-1,90 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -183,33.

(3*R*,5*R*)-1-Бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидин INT-165: LCMS [M+H]⁺: 300,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (s, 10H), 5,01-4,81 (m, 1H), 4,54 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,54-2,35 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -182,2.

(2*S*,4*R*)-1-Бензил-4-(бензилокси)-2-(фторметил)пирролидин 165: LCMS [M+H]⁺: 300,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (m, 10H), 4,67-4,34 (m, 4H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,71-3,44 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,08-2,87 (m, 1H), 2,54-2,36 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H).

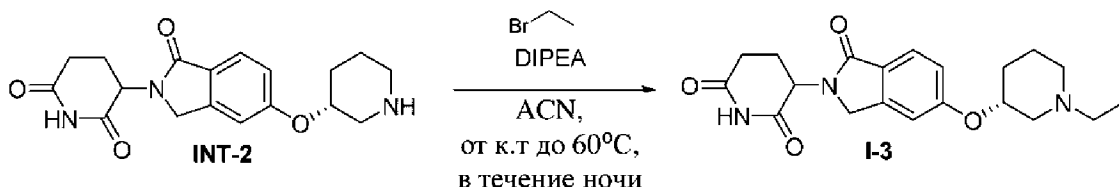
Получение трет-бутил-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата и трет-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (INT-174A и INT-174B).



Раствор трет-бутил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилата (2 г, 10,24 ммоль) в 50 мл безводного THF охлаждали до 0°C на ледяной бане. Добавляли 1 М раствор комплекса $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (21,0 мл, 20,5 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 2 ч. Избыток BH_3 удаляли посредством осторожного добавления $\text{THF-H}_2\text{O}$ (смесь с соотношением 1:1, 100 мл). Добавляли 3 М раствор NaOH (3 мл, 8 ммоль), затем добавляли по каплям 50% раствор пероксида водорода (3,0 мл, 44 ммоль) и смесь поддерживали при 35-40°C в течение 1,5 ч. при перемешивании. После охлаждения до к. т. добавляли карбонат калия (0,92 г, 6,7 ммоль) и THF удаляли при пониженном давлении. Оставшийся раствор выливали в колбу Эрленмейера, содержащую метиленхлорид и воду. Органический слой экстрагировали и водный слой подвергали обратной экстракции с помощью дополнительного DCM. Объединенные органические экстракты выливали через фазоразделитель и концентрировали с получением региоизомерной смеси продуктов **INT-174A** и **INT-174B** в виде бесцветного масла. Данный материал переносили неочищенным на следующую стадию без дополнительной очистки.

Получение конечных соединений

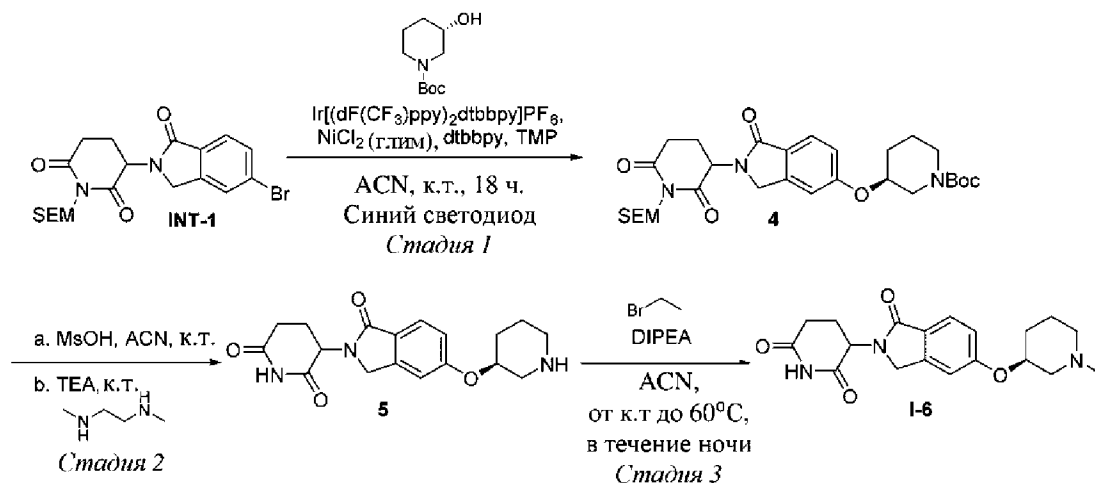
Пример 1. 3-(5-(((R)-1-Этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-3)



В реакционном флаконе с магнитной мешалкой 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (18,6 мг, 0,054 ммоль) и бромэтан (7,9 мг, 0,072 ммоль) растворяли в ACN (0,5 мл). Добавляли DIPEA (0,03 мл, 0,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в дихлорметане) с получением 3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола **I-3** в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,50 (dt, $J=8,8, 4,6$ Гц, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,03-2,81 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,15-1,94 (m, 4H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,53 (dd,

$J=13,3, 10,0$ Гц, 1H), 1,44-1,31 (m, 1H), 0,99 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 2. 3-(5-(((S)-1-Этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-6)



Стадия 1. трет-Бутил-(3S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (4)

Во флакон объемом 40 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион **INT-1** (220,2 мг, 0,486 ммоль), трет-бутил-(S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (116,4 мг, 0,578 ммоль), dtbbpy (9,5 мг, 0,035 ммоль), NiCl₂(глим) (9,3 мг, 0,042 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (5,7 мг, 5,1 мкмоль). Реакционную смесь вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Добавляли ACN (2,5 мл), затем 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,09 мл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-(3S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **4** в виде желтой пены. LCMS [M+H]⁺: 418,2.

Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(((S)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5)

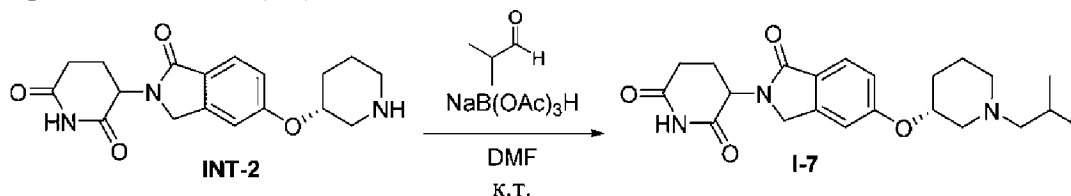
Соединение **5** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с трет-бутил-(3S)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата **4** (315,6 мг, 0,550 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOH:Et₃N (об./об.=100:1) в дихлорметане) с получением 3-(1-оксо-5-(((S)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **5** в виде слегка грязно-белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 344,6. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,63

(d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,17 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 4H), 2,38 (dd, $J=13,1$, 4,5 Гц, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,67-1,44 (m, 2H).

Стадия 3. 3-(5-(((S)-1-Этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-6)

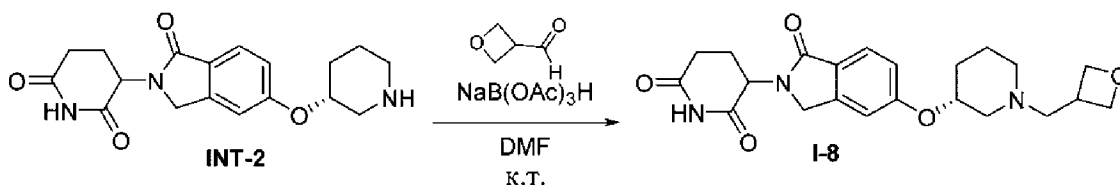
В реакционном флаконе с магнитной мешалкой 3-(1-оксо-5-(((S)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **5** (56,9 мг, 0,166 ммоль) и бромэтан (22,3 мг, 0,205 ммоль) растворяли в ACN (1,0 мл). Добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,573 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в дихлорметане) с получением 3-(5-(((S)-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-6** в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 372,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,50 (tt, $J=8,5$, 3,9 Гц, 1H), 4,44-4,17 (m, 2H), 3,02-2,82 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 3H), 2,16-1,93 (m, 4H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 1H), 0,99 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 3. 3-(5-(((R)-1-Изобутилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-7)



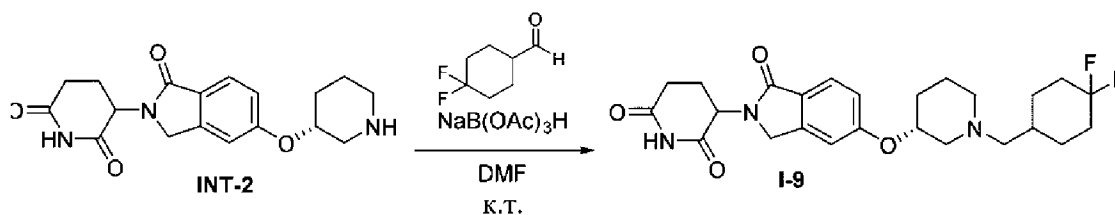
Соединение **I-7** получали в соответствии с общим способом X, начиная с 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (61 мг, 0,18 ммоль) и изобутаналь (0,024 мл, 0,27 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-изобутилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-7** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,3$, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3$, 5,2 Гц, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,31 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,06-1,86 (m, 6H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H), 0,77 (t, $J=5,9$ Гц, 6H).

Пример 4. 3-(5-(((R)-1-(Оксетан-3-илметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-8)



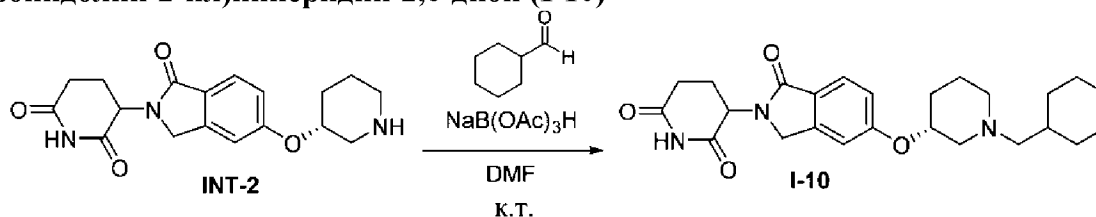
Соединение **I-8** получали в соответствии с общим способом III, начиная с 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (72 мг, 0,21 ммоль) и оксетан-3-карбальдегида (27 мг, 0,32 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-(оксетан-3-илметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-8** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 414,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,44-4,28 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 3H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,34-1,23 (m, 1H).

Пример 5. 3-(5-(((R)-1-((4,4-Дифторциклогексил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-9)



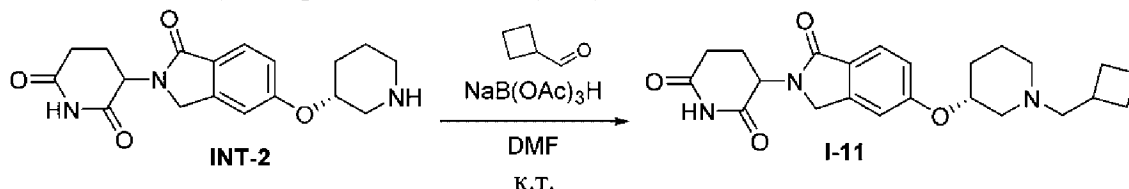
Соединение **I-9** получали в соответствии с общим способом III, начиная с 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) и 4,4-дифторциклогексан-1-карбальдегида (39 мг, 0,26 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-9** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 476,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,05 (dt, *J*=8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,39 (dd, *J*=17,5, 2,4 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,20-1,92 (m, 8H), 1,84-1,50 (m, 7H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,15-1,02 (m, 2H).

Пример 6. 3-(5-(((R)-1-(Циклогексилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-10)



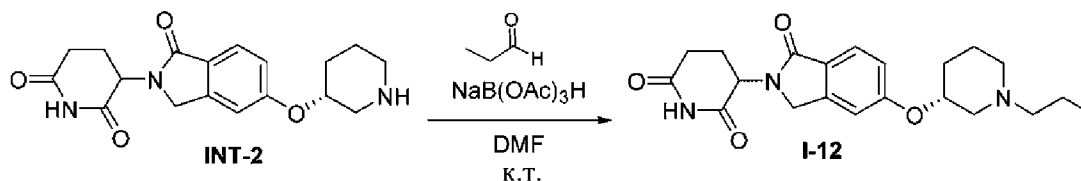
Соединение **I-10** получали в соответствии с общим способом III, начиная с 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) и циклогексанкарбоксальдегида (0,032 мл, 0,26 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением 3-(5-(((*R*)-1-(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-10** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 440,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,97 (dt, *J*=8,5, 1,6 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,31 (dd, *J*=17,1, 3,4 Гц, 1H), 4,18 (dd, *J*=17,1, 3,0 Гц, 1H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 6H), 1,69-1,25 (m, 9H), 1,17-1,00 (m, 3H), 0,79-0,65 (m, 2H).

Пример 7. 3-(5-(((*R*)-1-(Циклобутилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-11**)**



Соединение **I-9** получали в соответствии с общим способом III, начиная с 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (68 мг, 0,20 ммоль) и циклобутанкарбальдегида (25 мг, 0,30 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением продукта. Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (25-50% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((*R*)-1-(циклобутилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-11** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 412,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,31 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,18 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,05-1,84 (m, 6H), 1,82-1,39 (m, 6H), 1,34-1,20 (m, 1H).

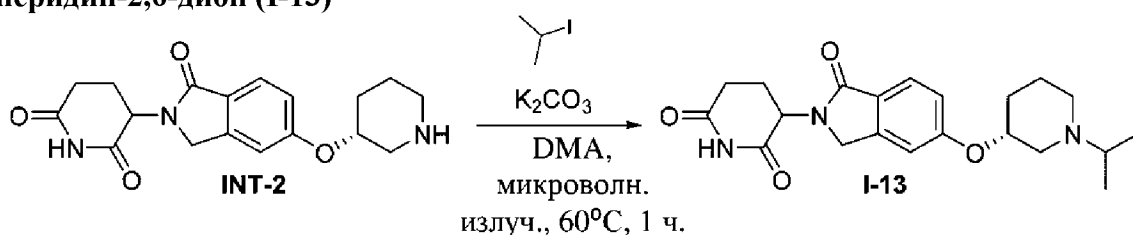
Пример 8. 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-1-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-12**)**



Соединение **I-12** получали в соответствии с общим способом III, начиная с 1-

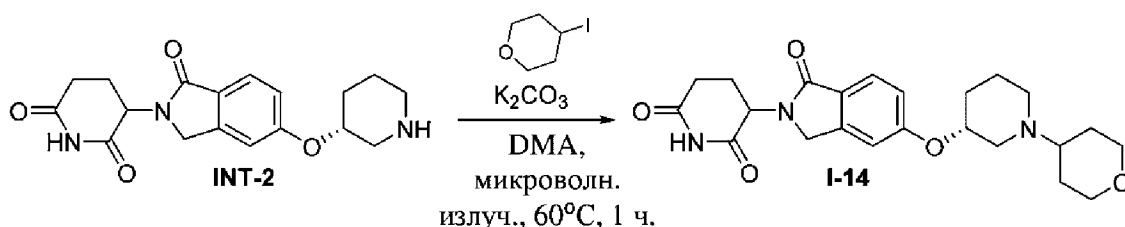
(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (68 мг, 0,20 ммоль) и пропаналя (0,021 мл, 0,30 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-12** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 386,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,31 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,18 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,37-2,16 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,41-1,25 (m, 3H), 0,76 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

Пример 9. 3-(5-(((*R*)-1-Изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-13**)**



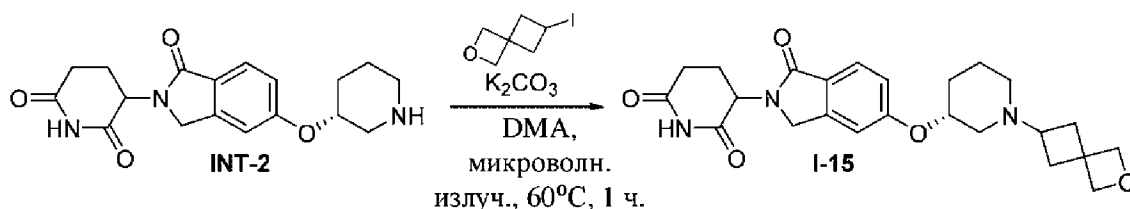
3-(1-Оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) суспендировали в DMA (1,75 мл). Добавляли K₂CO₃ (36 мг, 0,26 ммоль), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. Добавляли 2-йодпропан (0,087 мл, 0,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением продукта, представляющего собой 3-(5-(((*R*)-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-13**, в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,49-1,32 (m, 3H), 0,84 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

Пример 10. 3-(1-Оксо-5-(((*R*)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-14**)**



3-(1-Оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) и 4-йодтетрагидро-2H-пиран (0,105 мл, 0,874 ммоль) суспендировали в DMA (1,75 мл). Добавляли K_2CO_3 (36 мг, 0,26 ммоль), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(1-оксо-5-(((*R*)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-14** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 428,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,26 (d, *J*=17,5 Гц, 1H), 3,87 (dd, *J*=11,8, 3,8 Гц, 2H), 3,30-3,21 (m, 3H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,56-1,31 (m, 4H).

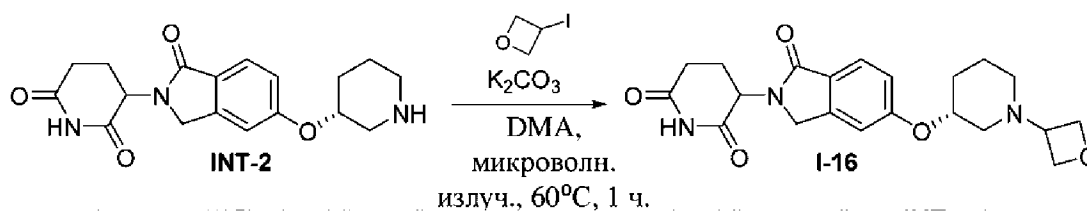
Пример 11. 3-(5-(((*R*)-1-(2-Оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-15)



3-(1-Оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) и 6-йод-2-оксаспиро[3.3]гептан (196 мг, 0,87 ммоль) суспендировали в DMA (1,75 мл). Добавляли K_2CO_3 (36 мг, 0,26 ммоль), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч., затем при 100°C в течение 2 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением продукта. Материал дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в

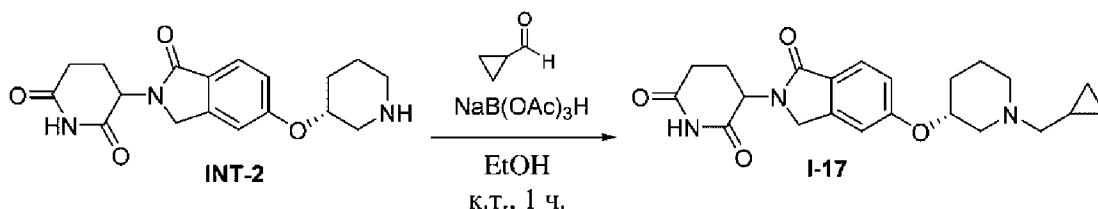
воде с 5 мМ NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((R)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-15** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 440,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 2H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,45-4,27 (m, 5H), 4,18 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 3H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 1H).

Пример 12. 3-(5-(((R)-1-(Оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-16)



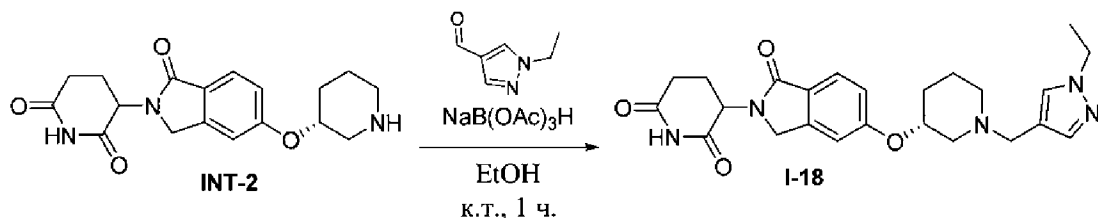
3-(1-Оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) и 3-йодоксетан (0,077 мл, 0,87 ммоль) суспендировали в DMA (1,75 мл). Добавляли K₂CO₃ (36 мг, 0,26 ммоль), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом 3 раза. В общей сложности реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали и дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (10-30% ACN в H₂O с 5 мМ NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((R)-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-16** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J*=8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 3H), 4,39 (td, *J*=6,0, 2,2 Гц, 1H), 4,36-4,27 (m, 2H), 4,19 (dd, *J*=17,5, 2,1 Гц, 1H), 3,39 (p, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,90-2,71 (m, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 1H).

Пример 13. 3-(5-(((R)-1-(Циклопропилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-17)



В раствор 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (100 мг, 0,29 ммоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (123 мг, 0,58 ммоль), затем циклопропанкарбальдегид (0,031 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. ISOLUTE® (HM-N № по кат. 9800-5000) добавляли в реакционную смесь и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) и концентрировали. Продукт разбавляли смесью MeCN:вода в соотношении 1:1 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-17**. LCMS [M+H]⁺: 398,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,57-4,44 (m, 1H), 4,43-4,18 (m, 2H), 3,08 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,90 (ddd, *J*=17,3, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,76 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 1H), 2,23 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,19-1,92 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H), 1,36 (q, *J*=11,6, 11,0 Гц, 1H), 0,95 (m, 1H), 0,88-0,75 (m, 1H), 0,48-0,38 (m, 2H), 0,05 (d, *J*=4,9 Гц, 2H).

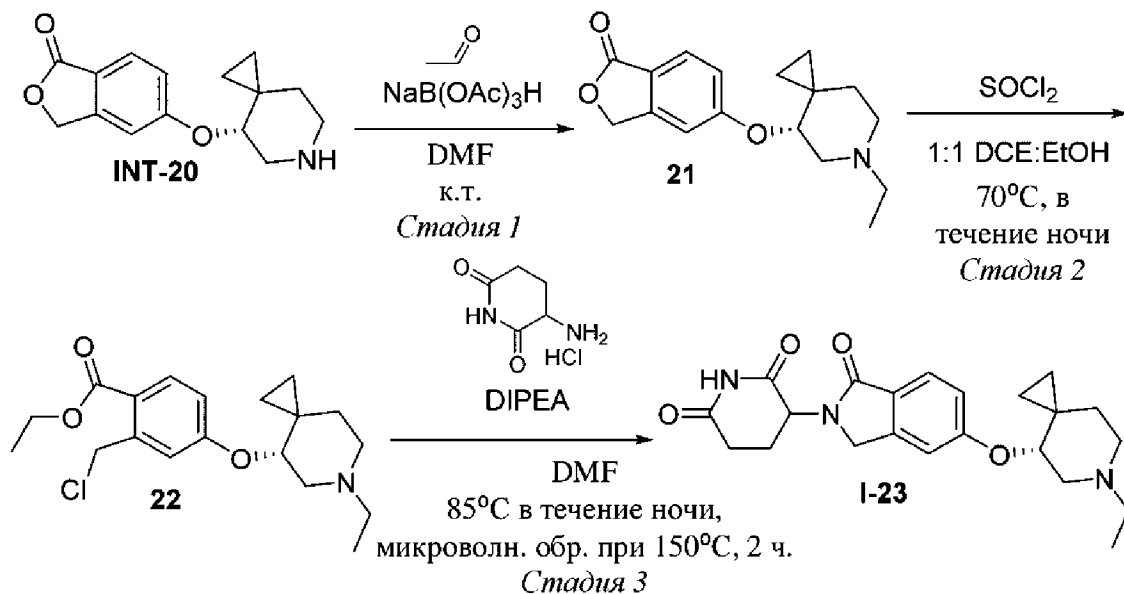
Пример 14. 3-(5-(((*R*)-1-((1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-18**)**



В раствор 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (100 мг, 0,29 ммоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (123 мг, 0,58 ммоль), затем 1-этил-1H-пиразол-4-карбальдегид (54,2 мг, 0,44 ммоль) в EtOH (0,5 мл). В общей сложности реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. ISOLUTE® (HM-N № по кат. 9800-5000) добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал сухой загрузки очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением 3-(5-(((*R*)-1-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-18** в виде бесцветного масла. LCMS [M+H]⁺: 452,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,50 (dt, *J*=8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,43-4,18 (m, 2H), 4,06 (q, *J*=7,3 Гц, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,91 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,2 Гц, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,72 (dt, *J*=8,5, 4,3 Гц, 1H),

1,55 (ddt, $J=13,5, 6,8, 3,6$ Гц, 1H), 1,32 (m, 4H).

Пример 15. 3-(5-(((R)-6-Этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-23)



Стадия 1. (R)-5-(((6-Этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (21)

В раствор (R)-5-(((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она INT-20 (164 мг, 0,63 ммоль) в DMF (4,2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (269 мг, 1,3 ммоль). Добавляли ацетальдегид (54 мкл, 0,951 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением (R)-5-(((6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **21** в виде светло-желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 288,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,58-2,34 (m, 5H), 1,72-1,43 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,52-0,43 (m, 1H), 0,33-0,24 (m, 2H).

Стадия 2. Этил-(R)-2-(хлорметил)-4-(((6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)бензоат (22)

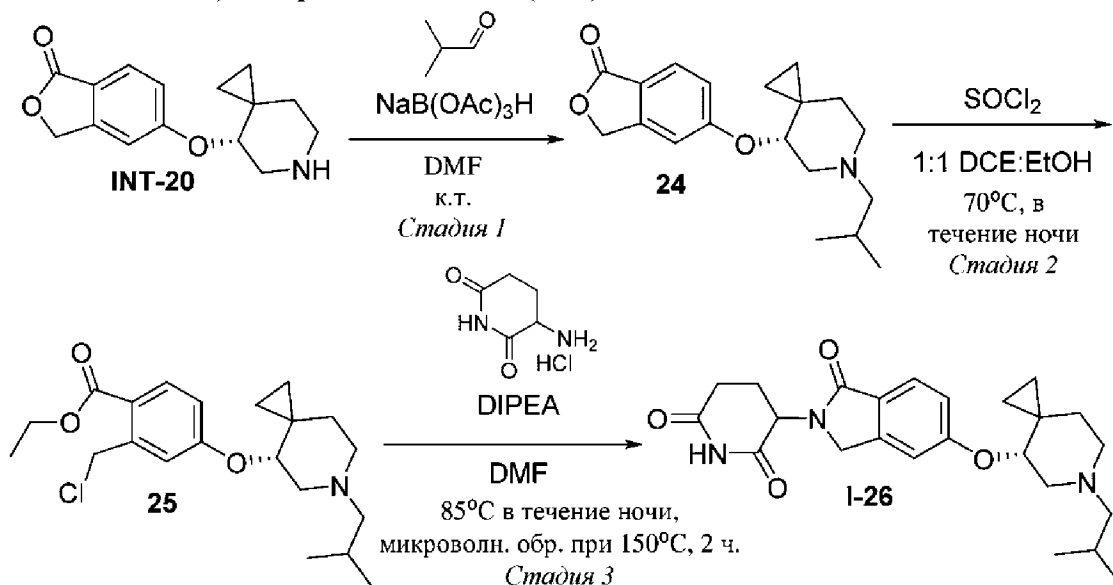
В двухгорлой круглодонной колбе объемом 25 мл к раствору (R)-5-(((6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **21** (163 мг, 0,57 ммоль) в дихлорэтано (2,8 мл) и этаноле (2,8 мл), перемешиваемому при 70°C, добавляли по каплям тионилхлорид (0,50 мл, 6,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали.

Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением этил-(*R*)-2-(хлорметил)-4-(((6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)бензоата **22** в виде светло-желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 352,2.

Стадия 3. 3-(5-(((*R*)-6-Этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-23).

Во флаконе для микроволновой обработки гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (77 мг, 0,47 ммоль) растворяли в DMF (0,94 мл). Добавляли DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Затем добавляли этил-(*R*)-2-(хлорметил)-4-(((6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)бензоат **22** (82,4 мг, 0,23 ммоль), растворенный в DMF (1,4 мл), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, затем подвергали микроволновой обработке при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку с силикагелем (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-23** в виде кремового твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 398,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 4,99 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,30 (dd, *J*=17,2, 6,8 Гц, 1H), 4,17 (dd, *J*=17,1, 6,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,83 (ddd, *J*=17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,68-2,45 (m, 4H), 2,37-2,23 (m, 4H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 1H), 1,25-1,12 (m, 1H), 0,87 (td, *J*=7,2, 1,7 Гц, 3H), 0,57-0,48 (m, 1H), 0,48-0,38 (m, 1H), 0,31-0,20 (m, 2H).

Пример 16. 3-(5-(((*R*)-6-Изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-26)



Стадия 1. (*R*)-5-(((6-Изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (24)

Соединение **24** получали в соответствии с общим способом III, начиная с (*R*)-5-((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-20** (90 мг, 0,35 ммоль) и изобутаналю (48 мкл, 0,52 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением (*R*)-5-((6-изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **24** в виде прозрачного масла. LCMS [M+H]⁺: 316,2.

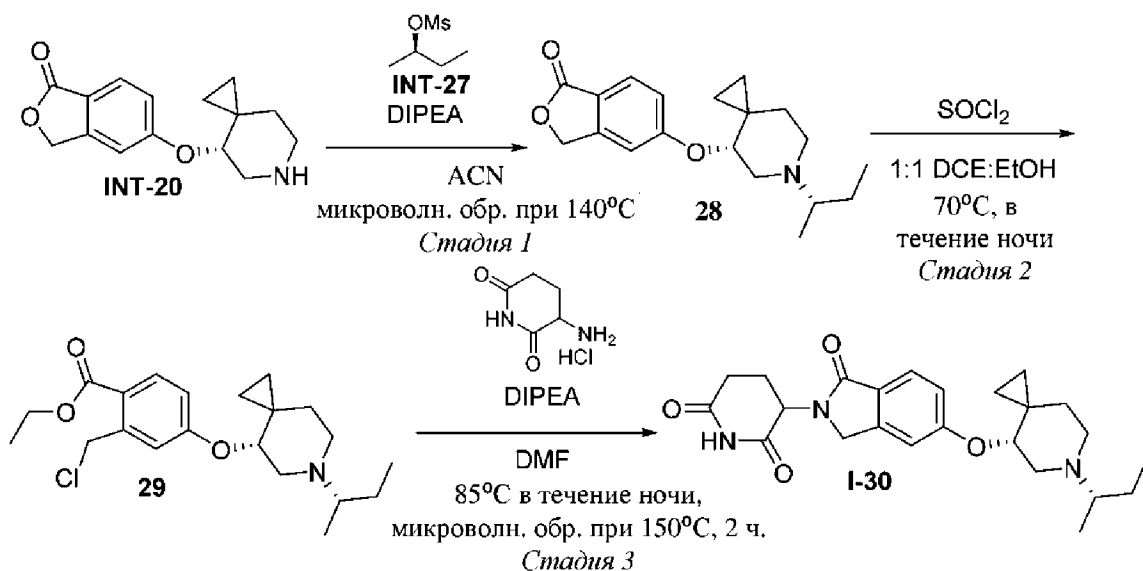
Стадия 2. Этил-(R)-2-(хлорметил)-4-((6-изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)бензоат (25)

Соединение **25** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с (*R*)-5-((6-этил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **24** (114 мг, 0,36 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением (*R*)-2-(хлорметил)-4-((6-изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)бензоата **25** в виде светло-коричневого масла. LCMS [M+H]⁺: 380,3.

Стадия 3. 3-(5-(((R)-6-Изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-26)

Соединение **I-26** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-(*R*)-2-(хлорметил)-4-((6-изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)бензоата **25** (57,5 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением продукта. Материал дополнительно очищали посредством второй хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-6-изобутил-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-26** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 426,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,1, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J*=17,2, 8,9 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=17,2, 9,1 Гц, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J*=17,4, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,49-2,29 (m, 4H), 2,10-1,85 (m, 4H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 1H), 0,84-0,74 (m, 6H), 0,64-0,57 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 1H), 0,39-0,29 (m, 2H).

Пример 17. 3-(5-(((R)-6-((S)-втор-Бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1. 5-(((*R*)-6-((*S*)-втор-Бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (28)

Соединение **28** получали в соответствии с общим способом IX, начиная с (*R*)-5-(((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-20** (218 мг, 0,84 ммоль) и (*R*)-втор-бутил-метансульфоната **INT-27** (192 мг, 1,26 ммоль). Добавляли дополнительное количество (*R*)-втор-бутил-метансульфоната **INT-27** (192 мг, 1,26 ммоль) и **DIPEA** (293 мкл, 1,68 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и три раза обратно заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 6 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси **DCM:iPrOH** в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на **Celite®**. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% **EtOAc:EtOH:Et₃N** (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 5-(((*R*)-6-((*S*)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **28** в виде светло-оранжевого масла и извлекали, начиная с материала, представляющего собой (*R*)-5-(((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он, в виде светло-оранжевого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,26-4,14 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 1H), 2,72-2,48 (m, 3H), 1,74-1,43 (m, 4H), 1,28 (s, 1H), 0,97 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,89 (dt, $J=14,1, 7,4$ Гц, 3H), 0,77-0,72 (m, 1H), 0,58-0,52 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 2H).

Стадия 2. Этил-4-(((*R*)-6-((*S*)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-2-(хлорметил)бензоат (29)

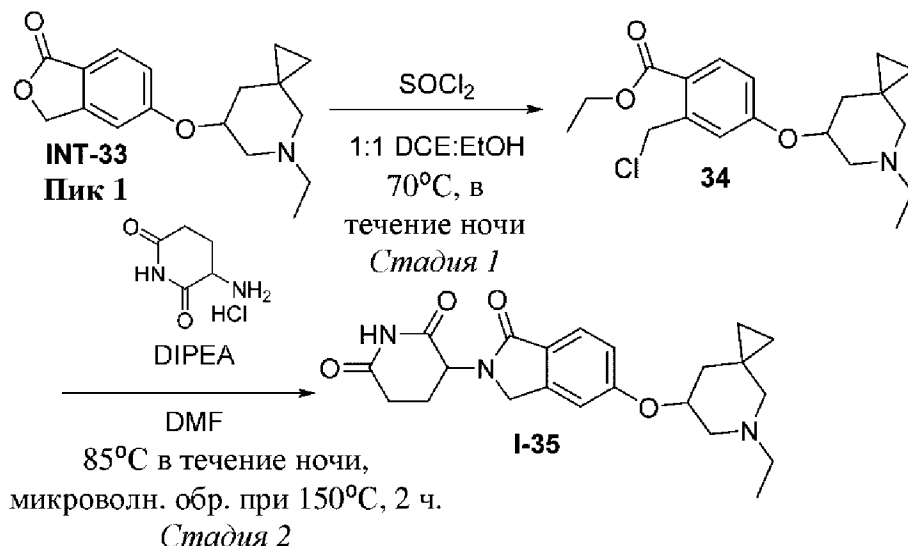
Соединение **29** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-(((*R*)-6-((*S*)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **28** (98,8 мг, 0,31 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% **EtOAc** в гептане) с получением этил-4-(((*R*)-6-((*S*)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-

4-ил)окси)-2-(хлорметил)бензоата **29** в виде светло-оранжевого масла. LCMS $[M+H]^+$: 380,3.

Стадия 3. 3-(5-(((R)-6-((S)-втор-Бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-30)

Соединение **I-30** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-4-(((R)-6-((S)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-2-(хлорметил)бензоата **29** (88,3 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку с силикагелем (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали. Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (35-60% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((R)-6-((S)-втор-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-30** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 426,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (dd, *J*=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,94 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,99 (dd, *J*=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,90-2,74 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 1H), 1,29-1,08 (m, 2H), 0,84-0,72 (m, 4H), 0,69 (td, *J*=7,4, 3,5 Гц, 2H), 0,56-0,48 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H), 0,30-0,20 (m, 2H).

Пример 18. Диастереомеры 3-(5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-35)



Стадия 1. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)бензоата (34)

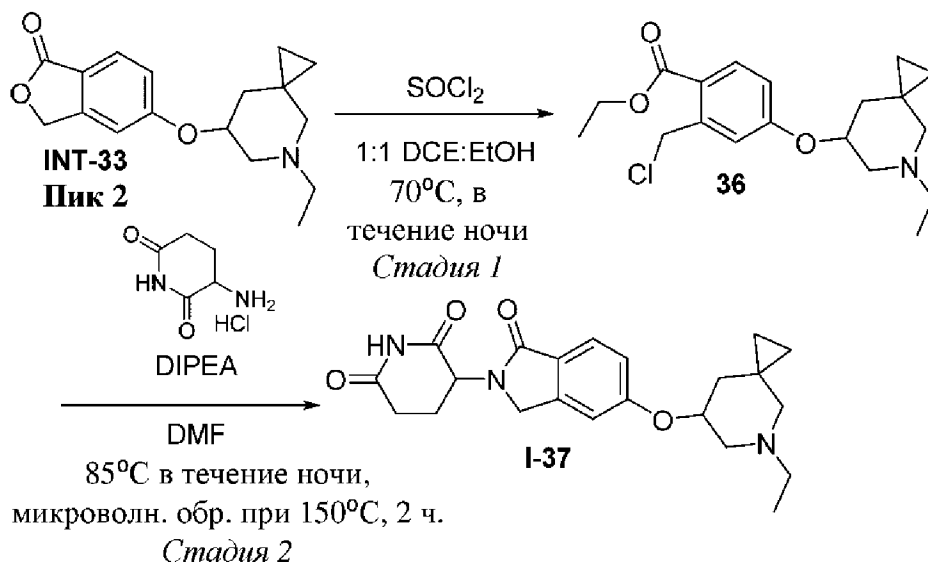
Соединение **34** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-33**, пик 1 (20,88 мг, 0,073 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-

100% EtOAc в гептане) с получением этил-2-(хлорметил)-4-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)бензоата **34** в виде оранжевого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 352,4.

Стадия 2. Диастереомеры 3-(5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-35)

Соединение **I-35** получали в соответствии с общим способом V, начиная с отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)бензоата **34** (25,7 мг, 0,073 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH_4OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, лиофилизировали с получением формиатной соли диастереомеров 3-(5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-35** в виде синеватого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 398,4. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,67-4,53 (m, 1H), 4,39 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,12 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,91 (ddd, $J=17,4, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,24 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,12-1,93 (m, 3H), 1,69 (dd, $J=12,4, 9,6$ Гц, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 0,98 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,49-0,28 (m, 4H).

Пример 19. Диастереомеры 3-(5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-37)



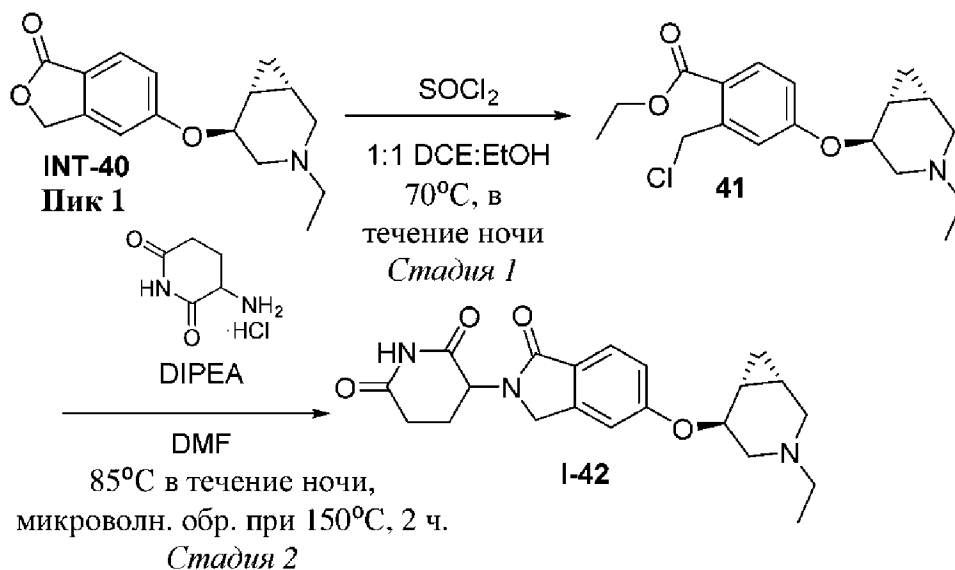
Стадия 1. Отдельный энантиомер этил-2-(хлорметил)-4-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)бензоата (36)

Соединение **36** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-33**, пик 2 (18,93 мг, 0,066 ммоль), с получением отдельного энантиомера этил-2-(хлорметил)-4-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)бензоата **36** в виде оранжевого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 352,3.

Стадия 2. Диастереомеры 3-(5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-37)

Соединение **I-37** получали в соответствии с общим способом V, начиная с отдельного энантиомера **этил-2-(хлорметил)-4-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)бензоата 36** (23,2 мг, 0,066 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, лиофилизировали с получением формиатной соли диастереомеров 3-(5-((5-этил-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-37** в виде синеватого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 398,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 3H), 2,24 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,69 (dd, *J*=12,4, 9,6 Гц, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 0,98 (t, *J*=7,3 Гц, 3H), 0,48-0,25 (m, 4H).

Пример 20. 3-(5-(((1*S,5*S**,6*R**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-42)**



Стадия 1. Этил-2-(хлорметил)-4-(((1*S,5*S**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоат (41)**

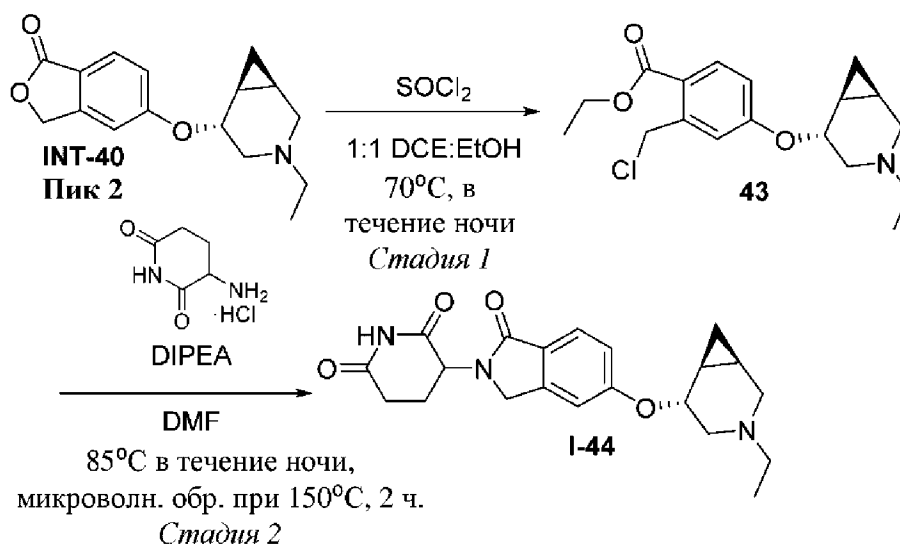
Соединение **41** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-(((1*S**,5*S**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-40, пик 1** (86,4 мг, 0,32 ммоль), с получением **этил-2-(хлорметил)-4-(((1*S**,5*S**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата 41** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 338,2.

Стадия 2. 3-(5-(((1*S,5*S**,6*R**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-42)**

Соединение **I-42** получали в соответствии с общим способом V, начиная с **этил-2-**

(хлорметил)-4-(((1*S**,5*S**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата **41** (107 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку с силикагелем (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((1*S**,5*S**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-42** в виде светло-синего твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 384,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 5,01 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,33 (dd, *J*=17,2, 2,9 Гц, 1H), 4,20 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,39-2,19 (m, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,21-0,83 (m, 6H), 0,59 (s, 1H), 0,39 (s, 1H).

Пример 21. 3-(5-(((1*R,5*R**,6*S**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-44)**



Стадия 1. Этил-2-(хлорметил)-4-(((1*R,5*R**,6*S**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоат (**43**)**

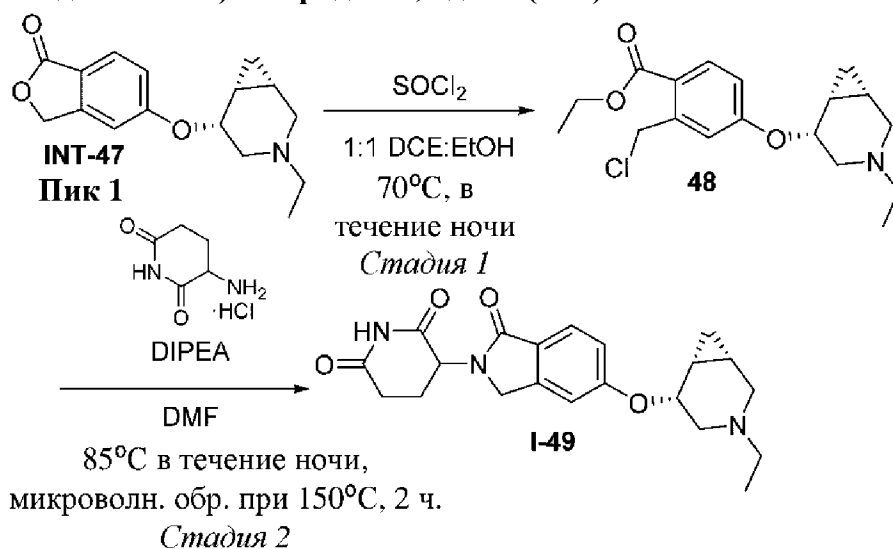
Соединение **43** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-40, пик 2** (50,7 мг, 0,19 ммоль), с получением этил-2-(хлорметил)-4-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата **43** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 338,2.

Стадия 2. 3-(5-(((1*R,5*R**,6*S**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-44)**

Соединение **I-26** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-2-(хлорметил)-4-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата **43** (62,5 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле посредством пропускания неочищенного материала через слой угля перед достижением колонки с силикагелем (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали,

лиофилизировали и дополнительно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в H₂O с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((1*R**,5*R**,6*S**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-44**. LCMS [M+H]⁺: 384,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,57 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,01 (dd, *J*=8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,33 (dd, *J*=17,1, 2,7 Гц, 1H), 4,20 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,41-2,14 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 1H), 0,99-0,84 (m, 4H), 0,63-0,53 (m, 1H), 0,38 (q, *J*=5,0 Гц, 1H).

Пример 22. 3-(5-(((1*S,5*R**,6*R**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-49**)**



Стадия 1. Этил-2-(хлорметил)-4-(((1*S,5*R**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоат (**48**)**

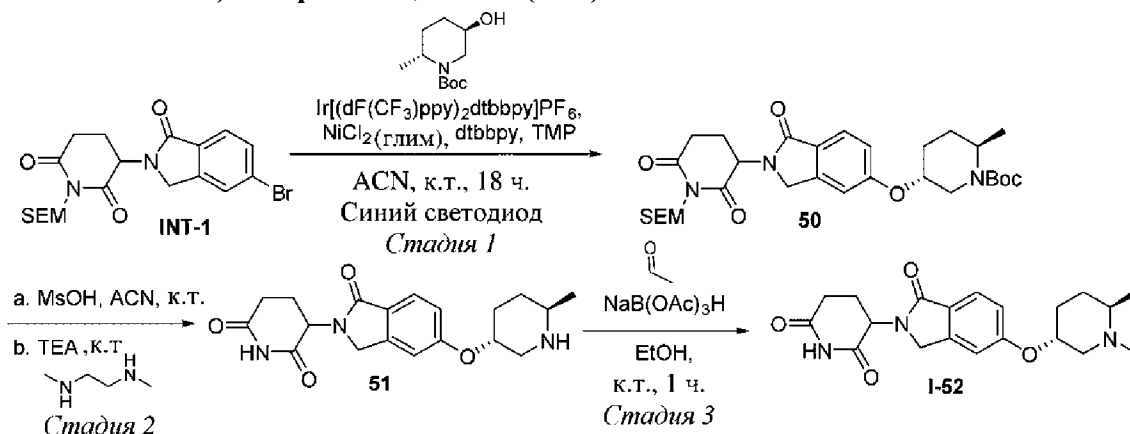
Соединение **48** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-47**, пик 1 (47,2 мг, 0,17 ммоль), с получением этил-2-(хлорметил)-4-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата **48** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 338,2.

Стадия 2. 3-(5-(((1*S,5*R**,6*R**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-49**)**

Соединение **I-49** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-2-(хлорметил)-4-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата **48** (58,4 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку с силикагелем (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали, лиофилизировали и дополнительно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5

мМ NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((1*S**,5*R**,6*R**)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-49** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 384,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, *J*=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,31 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,18 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,63 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,40-2,18 (m, 6H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,51-1,36 (m, 1H), 1,28-1,13 (m, 1H), 0,89 (t, *J*=7,1 Гц, 3H), 0,64-0,53 (m, 1H), 0,41-0,33 (m, 1H).

Пример 23. 3-(5-(((3*R*,6*R*)-1-Этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-52**)**



Стадия 1. трет-Бутил-(2*R*,5*R*)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (50**)**

Соединение **50** получали в соответствии с общим способом VI, начиная с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (500 мг, 1,10 ммоль) и трет-бутил-(2*R*,5*R*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (237 мг, 1,10 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-(2*R*,5*R*)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **50** в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS [M-H]⁻: 586,3.

Стадия 2. 3-(5-(((3*R*,6*R*)-6-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (51**)**

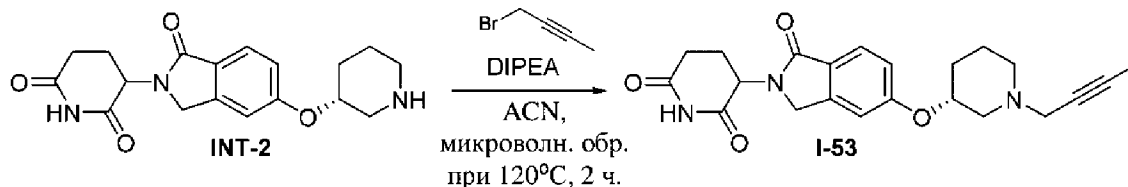
Соединение **51** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с трет-бутил-(2*R*,5*R*)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **50** (251 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:TFE в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством

хроматографии на силикагеле (0-100% EtOH:Et₃N (об./об.=100:1) в EtOAc). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((3*R*,6*R*)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **51** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 358,1.

Стадия 3. **3-(5-(((3*R*,6*R*)-1-Этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-52)**

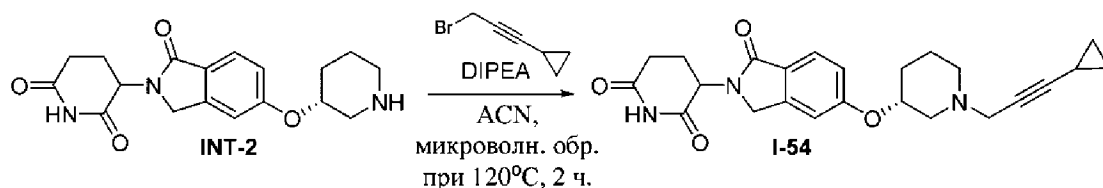
В раствор 3-(5-(((3*R*,6*R*)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **51** (62 мг, 0,17 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (55,1 мг, 0,26 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли ацетальдегид (0,015 мл, 0,260 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((3*R*,6*R*)-1-этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-52** в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,19-8,05 (m, 1H), 7,70 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,10-6,95 (m, 2H), 5,12 (dd, *J*=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,61 (dq, *J*=13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,40-2,12 (m, 5H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 2H), 1,11 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 1,00 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 24. 3-(5-(((*R*)-1-(Бут-2-ин-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-53)

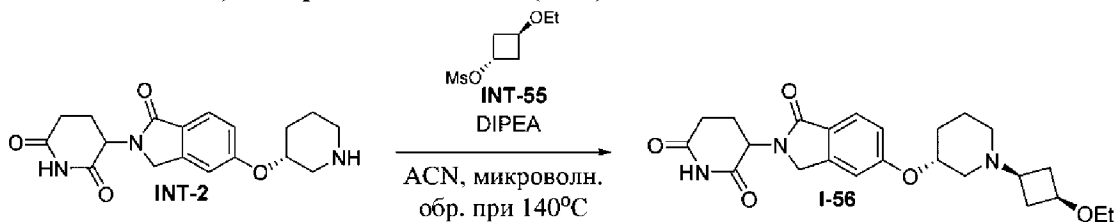


Во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл к раствору 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (50 мг, 0,15 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли DIPEA (51 мкл, 0,291 ммоль) и 1-бром-2-бутин (17 мкл, 0,189 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли ацетоном и концентрировали на ISOLUTE® (HM-N № по кат. 9800-5000). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением продукта, который представлял собой бесцветное масло, которое превращалось в пену в условиях высокого вакуума. Продукт лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-(бут-2-ин-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-53**. LCMS [M+H]⁺: 396,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,42-4,17 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,18-2,83 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,43-2,15 (m, 3H), 1,98 (d, *J*=5,0 Гц, 2H), 1,79 (d, *J*=2,3 Гц, 4H), 1,56 (s, 1H), 1,38 (d, *J*=10,2 Гц, 1H).

Пример 25. 3-(5-(((*R*)-1-(3-Циклопропилпроп-2-ин-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-

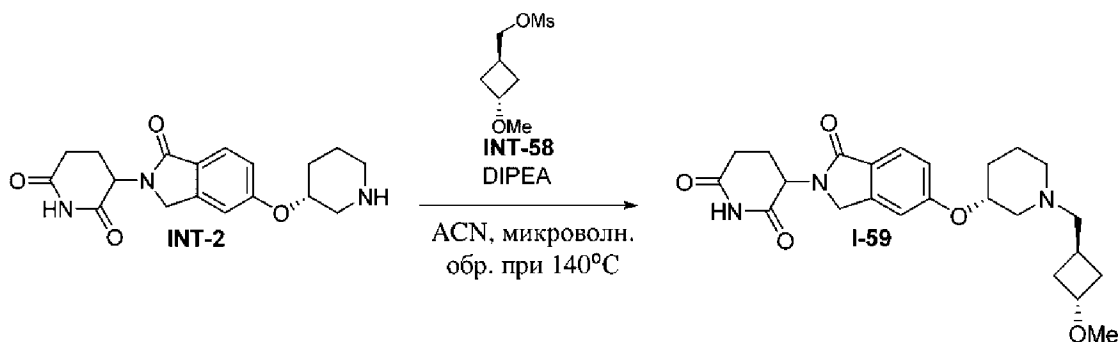
1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-54)

Во флакон для микроволновой обработки объемом 5 мл добавляли 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (73 мг, 0,21 ммоль), затем (3-бромпроп-1-ин-1-ил)циклопропан (44 мг, 0,28 ммоль) в ACN (2,1 мл) и DIPEA (74 мкл, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и концентрировали на ISOLUTE® (HM-N № по кат. 9800-5000). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением продукта. Материал продукта лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-54** в виде рассыпчатого белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 422,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (dt, *J*=8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=3,8 Гц, 1H), 7,11-6,96 (m, 1H), 5,07 (d, *J*=13,5 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,45-4,15 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,59 (d, *J*=18,7 Гц, 2H), 2,47-2,13 (m, 3H), 1,97 (d, *J*=11,1 Гц, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,34 (d, *J*=41,6 Гц, 2H), 0,74 (dt, *J*=8,4, 3,0 Гц, 2H), 0,54 (dq, *J*=5,8, 2,9 Гц, 2H).

Пример 26. 3-(5-(((*R*)-1-((1*S*,3*S*)-3-Этоксциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-56)

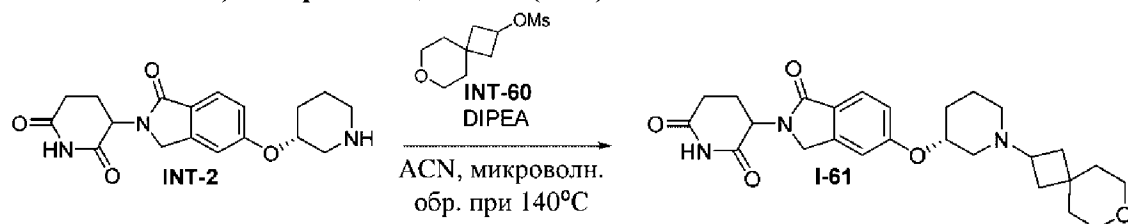
Во флакон для микроволновой обработки объемом 5 мл загружали 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль), (1*r*,3*r*)-3-этоксциклобутилметансульфонат **INT-55** (80 мг, 0,35 ммоль), DIPEA (0,06 мл, 0,35 ммоль) и ACN (0,5 мл). В общей сложности реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-((1*S*,3*S*)-3-этоксциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-56** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 442,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,12-6,95 (m, 2H), 5,19-5,07 (m, 1H), 4,71-4,43 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,37 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,94-2,66 (m, 3H), 2,53-2,28 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 3H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,14 (t, *J*=7,0 Гц, 3H).

Пример 27. 3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-Метоксициклобутил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-59)



Соединение **I-59** получали в соответствии с общим способом IX, начиная с 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) и ((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)метилметансульфоната **INT-58** (51 мг, 0,26 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-метоксициклобутил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-59** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 442,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,53-4,35 (m, 2H), 4,26 (d, *J*=17,0 Гц, 1H), 3,89 (p, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,38 (q, *J*=4,3 Гц, 3H), 2,14-1,85 (m, 8H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 1H).

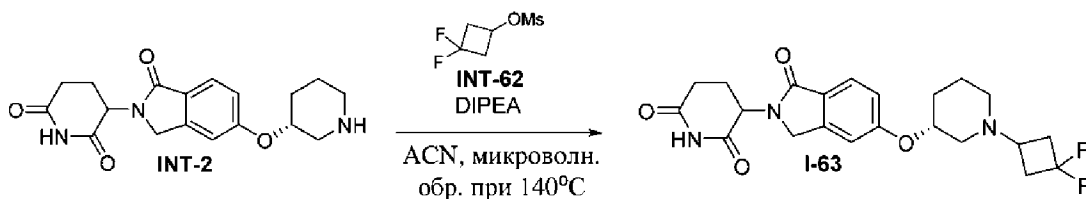
Пример 28. 3-(5-(((*R*)-1-(7-Оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-61)



Соединение **I-61** получали в соответствии с общим способом IX, начиная с 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (70 мг, 0,20 ммоль) и 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-илметансульфоната **INT-60** (79 мг, 0,36 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-(7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-61** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 468,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J*=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,31 (dd, *J*=17,2, 2,4 Гц, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,37-

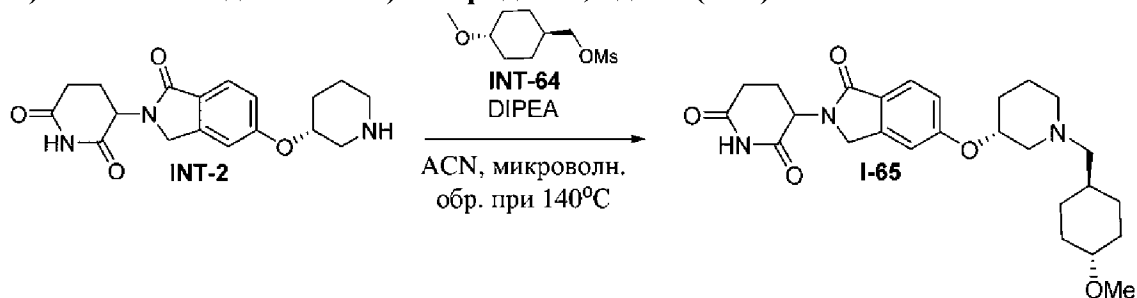
2,28 (m, 1H), 2,01-1,74 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,52-1,28 (m, 7H).

Пример 29. 3-(5-(((R)-1-(3,3-Дифторциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-63)



Во флакон для микроволновой обработки объемом 2 мл добавляли 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (50 мг, 0,15 ммоль) и 3,3-дифторциклобутилметансульфонат **INT-62** (54 мг, 0,29 ммоль) и суспендировали в ACN (0,73 мл). Добавляли DIPEA (0,06 мл, 0,34 ммоль), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. В общей сложности реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 14 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(3,3-дифторциклобутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-63** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 434,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,31 (dd, *J*=17,2, 2,6 Гц, 1H), 4,19 (dd, *J*=17,4, 2,5 Гц, 1H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,70-2,48 (m, 5H), 2,39-2,27 (m, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,57-1,26 (m, 2H).

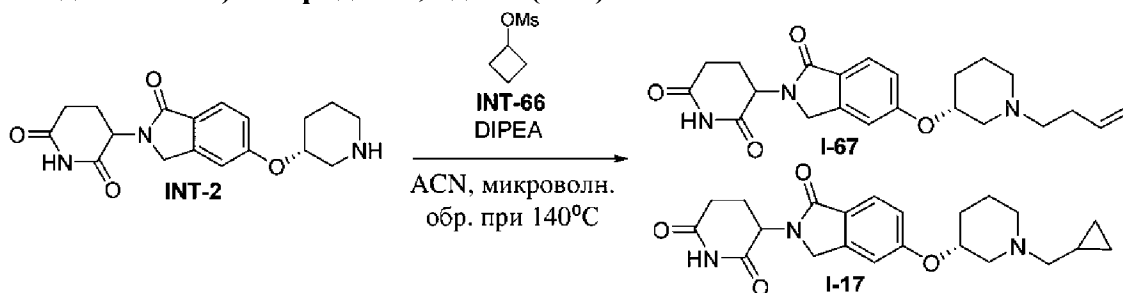
Пример 30. 3-(5-(((R)-1-(((1*r*,4*R*)-4-Метоксициклогексил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-65)



Соединение **I-65** получали в соответствии с общим способом IX, начиная с 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (60 мг, 0,18 ммоль) и ((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метилметансульфоната **INT-64** (58 мг, 0,26 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(((1*r*,4*R*)-4-

метоксициклогексил)метил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-65** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 470,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,39 (dd, $J=17,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=17,2, 3,2$ Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,16-1,93 (m, 8H), 1,82-1,67 (m, 3H), 1,61-1,33 (m, 3H), 1,13-0,96 (m, 2H), 0,90-0,78 (m, 2H).

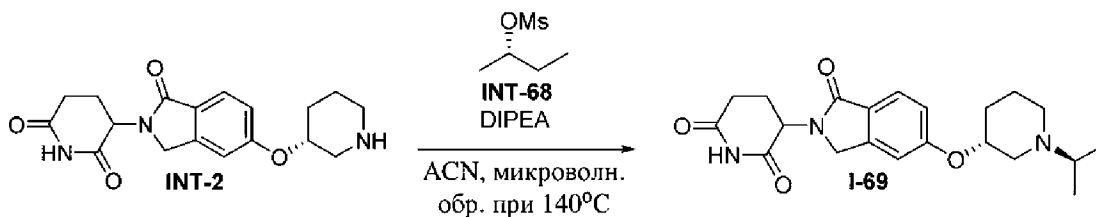
Пример 31. 3-(5-(((R)-1-(Бут-3-ен-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-67)



Во флакон для микроволновой обработки объемом 2 мл добавляли 3-(1-оксо-5-(((R)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **INT-2** (100 мг, 0,29 ммоль) и циклобутилметансульфонат **INT-66** (66 мг, 0,44 ммоль) и суспендировали в ACN (1,5 мл). Добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль), и реакционную смесь вакуумировали, и ее заполняли азотом три раза. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 2 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью смеси DCM:iPrOH в соотношении 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-(бут-3-ен-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-67** в виде белого твердого вещества и 3-(5-(((R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-17** в виде белого твердого вещества.

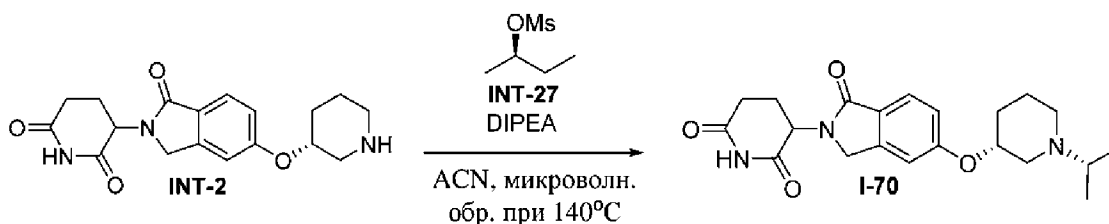
3-(5-(((R)-1-(Бут-3-ен-1-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-67): LCMS $[M+H]^+$: 398,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,81-5,63 (m, 1H), 5,08-4,93 (m, 2H), 4,89 (dd, $J=10,2, 2,0$ Гц, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,31 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,98-2,78 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 3H), 2,20-1,85 (m, 6H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,37-1,23 (m, 1H).

Пример 32. 3-(5-(((R)-1-((R)-втор-Бутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-69)



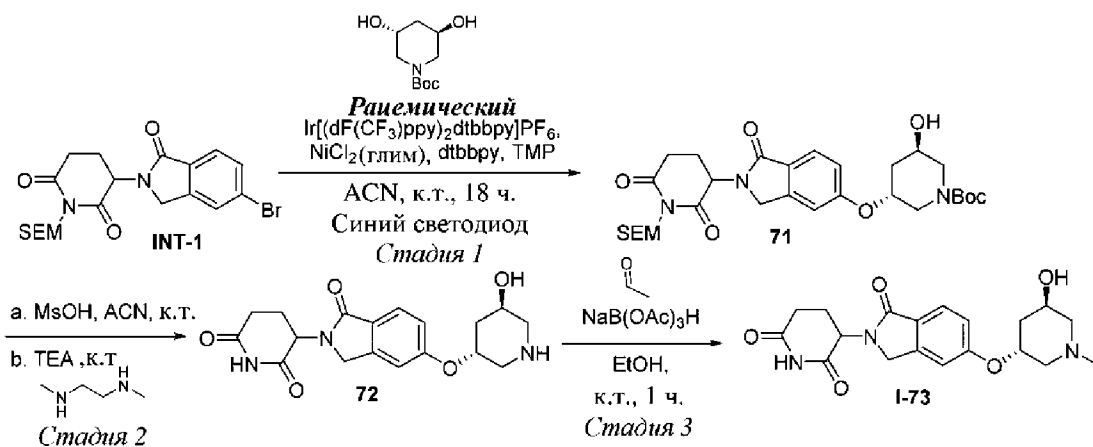
Соединение **I-69** получали в соответствии с общим способом IX, начиная с 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (100 мг, 0,29 ммоль) и (*S*)-втор-бутилметансульфоната **INT-68** (66 мг, 0,44 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-((*R*)-втор-бутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-69** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J*=4,6, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,46-4,25 (m, 2H), 4,18 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,93-2,74 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 2H), 2,40-2,19 (m, 3H), 2,15-1,85 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,55-1,11 (m, 4H), 0,86-0,71 (m, 6H).

Пример 33. 3-(5-(((*R*)-1-((*S*)-втор-Бутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-70)



Соединение **I-70** получали в соответствии с общим способом IX, начиная с 1-(гидроксиметил)-3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (100 мг, 0,29 ммоль) и (*R*)-втор-бутилметансульфоната **INT-27** (66 мг, 0,44 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-((*S*)-втор-бутил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-70** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J*=4,6, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J*=8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,45-4,24 (m, 2H), 4,18 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 2H), 2,40-2,19 (m, 3H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,49-1,10 (m, 4H), 0,87-0,73 (m, 6H).

Пример 34. rac-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-73)



Стадия

1.

***rac*-трет-Бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (71)**

Получали **71** в соответствии с общим способом VI, начиная с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (850 мг, 1,88 ммоль), *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата (489 мг, 2,25 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% ацетон в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **71** в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS $[M-H]^-$: 588,3.

Стадия

2.

***rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (72)**

72 получали в соответствии с общим способом VII, начиная с **71** (453 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесью $\text{DCM}:\text{EtOH}$ в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли и концентрировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **72** (276 мг, 0,768 ммоль). Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[M+H]^+$: 360,2.

Стадия

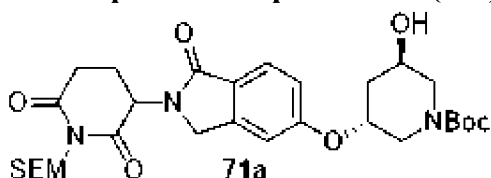
3.

***rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-73)**

В раствор *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **72** (276 мг, 0,77 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (1,30 г, 6,14 ммоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли ацетальдегид (0,34 мл, 6,14 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% $\text{EtOAc}:\text{EtOH}:\text{Et}_3\text{N}$ (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-73** в виде

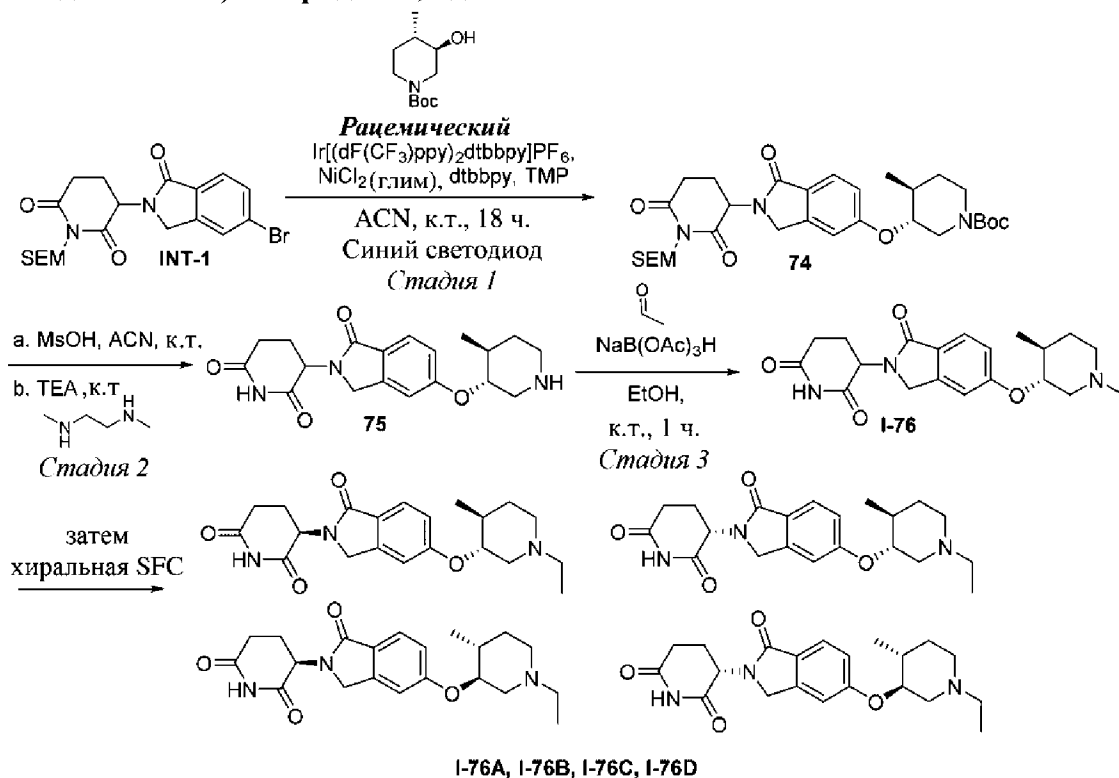
белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 388,4. 1H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 8,43 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,10 (dd, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,56-4,41 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,92-3,44 (m, 2H), 3,32 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,49 (qd, $J=12,9, 5,5$ Гц, 2H), 2,23 (dtd, $J=13,0, 5,2, 2,7$ Гц, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,34 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 34а. *трет*-Бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (71а)



Пример 34а синтезировали по аналогии с предыдущим примером 34, начиная с *трет*-бутил-(3*R*,5*R*)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилата. LCMS $[M-H]^-$: 588,3.

Пример 35. *rac*-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-76); (R)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (S)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (R)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и (S)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-(3*R*,4*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-

метилпиперидин-1-карбоксилат (74)

Получали **74** в соответствии с общим способом VI, начиная с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (1,85 г, 4,08 ммоль) и *rac*-трет-бутил-(3*R*,4*S*)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (966 мг, 4,49 ммоль). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением

rac-трет-бутил-(3*R*,4*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата **74** в виде желтого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M-H]⁻: 586,7

Стадия 2. *rac*-3-(5-(((3*R*,4*S*)-4-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (75)

Получали **75** в соответствии с общим способом VII, начиная с *rac*-трет-бутил-(3*R*,4*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата **74** (2,4 г, 4,08 ммоль). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесью DCM:TFE в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, концентрировали и неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1 в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,4*S*)-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **75** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 358,4.

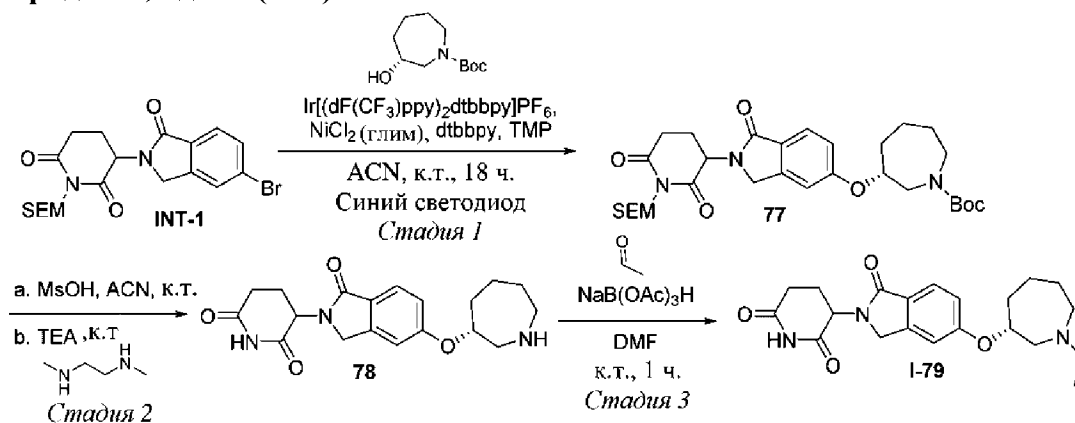
Стадия 3. *rac*-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-76), (R)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (S)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (R)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и (S)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

В раствор *rac*-3-(5-(((3*R*,4*S*)-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **75** (350 мг, 0,979 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (311 мг, 1,469 ммоль) в EtOH (5 мл) при 0°C добавляли ацетальдегид (64,7 мг, 1,469 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-76** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,69 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (ddd, *J*=8,5, 3,9, 2,2 Гц, 1H), 5,12 (ddd, *J*=13,4, 5,2, 3,5 Гц, 1H), 4,41-4,19 (m, 2H), 4,07 (qd, *J*=9,4, 4,2 Гц, 1H), 3,31-3,12 (m, 1H), 2,98-2,73 (m, 3H), 2,53-2,37 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,73-1,61 (m,

1H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 6H).

Диастереомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 20×250 мм ChromegaChiral CC4 от ES; использующийся с CO₂ сорастворитель - 55% смесь этанол/ACN (соотношение 1:3) с 0,25% триэтиламино; при 80 г/мин. при 100 бар, при 25°C] с получением четырех стереоизомеров: **Пик 1 (прим. 35A)**, Rt=1,74 мин., в виде белого твердого вещества; **пик 2 (прим. 35B)**, Rt=1,56 мин., в виде белого твердого вещества. Требовалось дополнительное разделение двух стереоизомеров посредством хиральной SFC [колонка 30×250 мм RegisPack от Regis Technologies; использующийся с CO₂ сорастворитель - 35% изопропанол с 0,25% триэтиламино; при 80 г/мин. при 100 бар, при 25°C] с получением двух отдельных энантиомеров: **Пик 3 (прим. 35C)**, Rt=2,98 мин., полученный в виде белого твердого вещества; **пик 4 (прим. 35D)**, Rt=полученный в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия четырех стереоизомеров, соответствующих четырем пикам продуктов, не была определена.

Пример 36. 3-(5-(((R)-1-Этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-79)



Стадия 1. трет-Бутил-(3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилат (77)

Соединение 77 получали в соответствии с общим способом VI, начиная с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (200 мг, 0,44 ммоль) и трет-бутил-(3R)-3-гидроксиазепан-1-карбоксилата (104 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-(3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилата **77** в виде желтого масла. LCMS [M+H-156,34]⁺: 432,4.

Стадия 2. 3-(5-(((R)-Азепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-(гидроксиметил)пиперидин-2,6-дион (78)

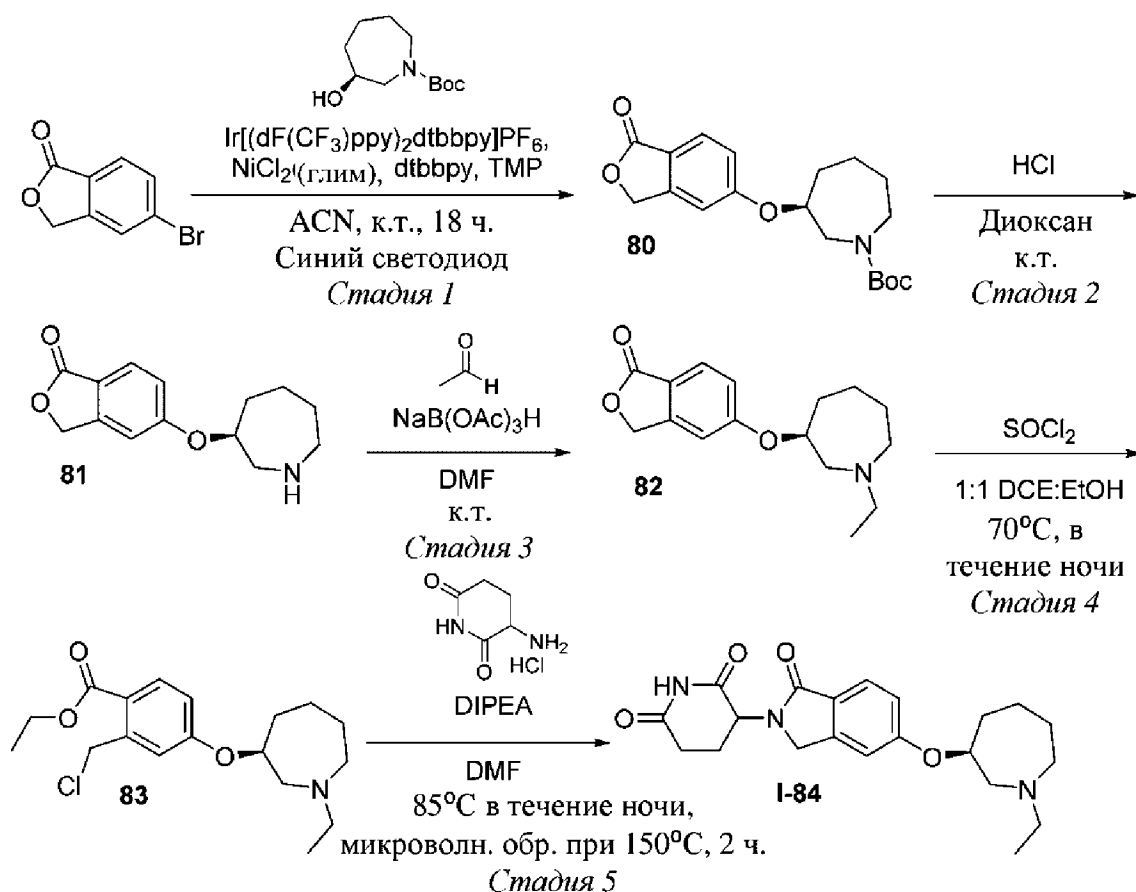
В трет-бутил-(3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилат **77** (44,4 мг, 0,076 ммоль), растворенный в ACN (1,0 мл), добавляли метансульфоновую кислоту (0,1 мл, 1,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.

т. в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (0,43 мл, 3,1 ммоль), затем N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (0,016 мл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 96 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали с получением 3-(5-(((R)-азепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **78** в виде желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 358,2.

Стадия 3. **3-(5-(((R)-1-Этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-79)**

В раствор 3-(5-(((R)-азепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-(гидроксиметил)пиперидин-2,6-диона **78** (28 мг, 0,078 ммоль) в DMF (0,522 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (50 мг, 0,24 ммоль), затем ацетальдегид (0,01 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Продукт дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (25-50% ACN в H₂O с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((R)-1-этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-79** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 386,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,94 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,59-4,43 (m, 1H), 4,31 (dd, *J*=17,1, 1,9 Гц, 1H), 4,18 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,67-2,45 (m, 6H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,70-1,39 (m, 5H), 0,88 (td, *J*=7,0, 1,7 Гц, 3H).

Пример 37. **3-(5-(((S)-1-Этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-84)**



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилат (80)

Во флакон объемом 40 мл добавляли 5-бромизобензофуранон (100 мг, 0,47 ммоль), (S)-3-гидрокси-1-N-Вос-азепан (101 мг, 0,47 ммоль), dtbbpy (12,6 мг, 0,047 ммоль), NiCl₂(глим) (10,3 мг, 0,047 ммоль) и Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbbpy]PF₆ (13,1 мг, 0,012 ммоль). Добавляли ACN (1,6 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (84 мкл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор РепнОС m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил-(S)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилата **80** в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H-трет-бутил]⁺: 292,1.

Стадия 2. (S)-5-(Азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-он (81)

трет-Бутил-(S)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилат **80** (104 мг, 0,30 ммоль) суспендировали в диоксане (3,0 мл). Добавляли 4 М HCl в диоксане (449 мкл, 1,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (S)-5-(азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она **81** в виде коричневого полутвердого вещества. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS [M+H]⁺: 248,2.

Стадия 3. (S)-5-((1-Этилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (82)

Соединение **82** получали в соответствии с общим способом X, начиная с (*S*)-5-(азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она **81** (74 мг, 0,30 ммоль) и ацетальдегида (25 мкл, 0,45 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением (*S*)-5-((1-этилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **82** в виде коричневого масла. LCMS [M+H]⁺: 276,2.

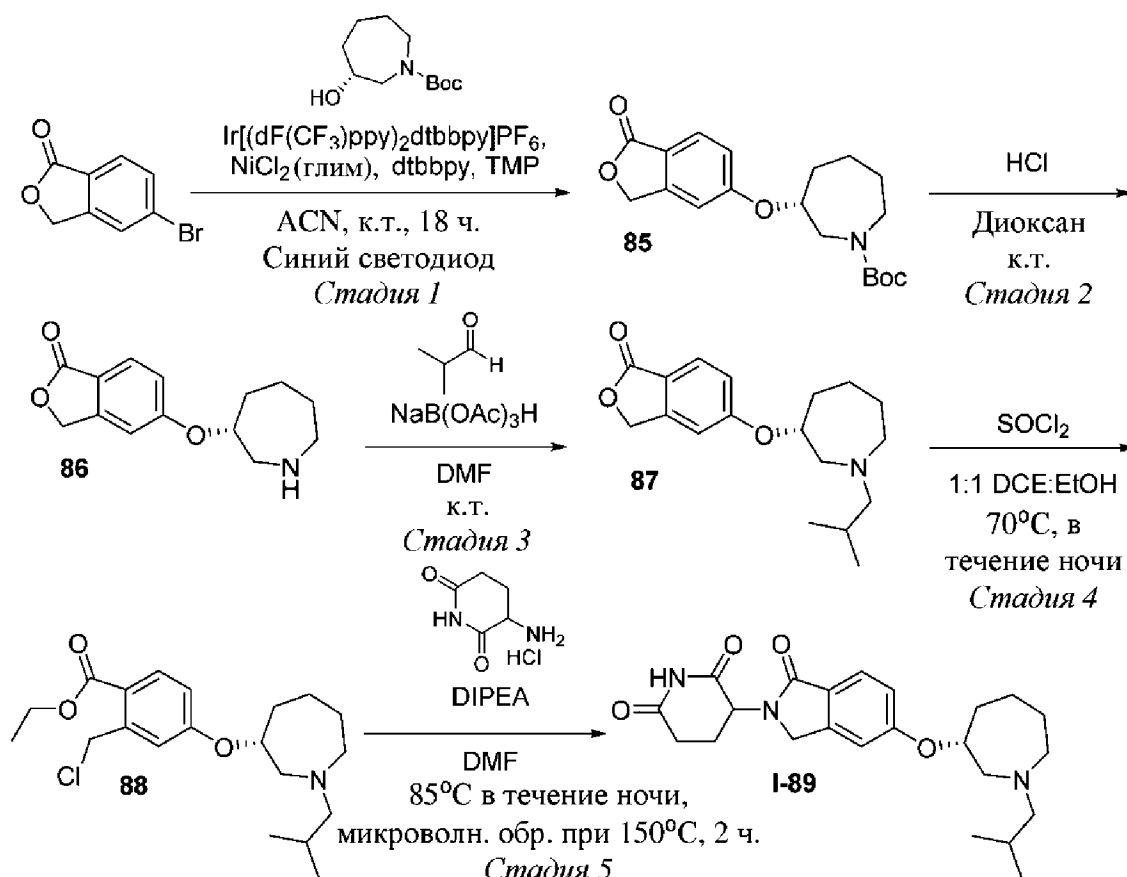
Стадия 4. Этил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-((1-этилазепан-3-ил)окси)бензоат (83**)**

Соединение **83** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с (*S*)-5-((1-этилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **82** (7 мг, 0,025 ммоль), с получением этил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-((1-этилазепан-3-ил)окси)бензоата **83** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 340,4.

Стадия 5. 3-(5-(((*S*)-1-Этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-84**)**

Соединение **I-84** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-((1-этилазепан-3-ил)окси)бензоата **83** (20 мг, 0,059 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества цвета индиго. Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((*S*)-1-этилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-84** в виде прозрачного масла. LCMS [M+H]⁺: 386,4. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,84 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,11 (dt, *J*=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,92 (dd, *J*=7,0, 3,6 Гц, 1H), 4,44-4,27 (m, 2H), 3,89 (p, *J*=6,1 Гц, 3H), 3,32 (dd, *J*=13,8, 3,0 Гц, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,11 (t, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,99 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,74 (ddd, *J*=17,6, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 2,43 (qd, *J*=13,2, 4,9 Гц, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,21 (td, *J*=7,2, 1,2 Гц, 3H).

Пример 38. 3-(5-(((*R*)-1-Изобутилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-89**)**



Стадия 1. трет-Бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилат (85)

Соединение **85** получали в соответствии с общим способом I, начиная с 5-бромизобензофуран-1(3H)-она (250 мг, 1,17 ммоль) и трет-бутил-(3R)-3-гидроксиазепан-1-карбоксилата (278 мг, 1,29 ммоль). Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилата **85** в виде прозрачного масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^+$: 292,3.

Стадия 2. (R)-5-(Азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-он (86)

трет-Бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)азепан-1-карбоксилат **85** (305 мг, 0,88 ммоль) суспендировали в диоксане (4,4 мл). Добавляли 4 M HCl в диоксане (1,3 мл, 5,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-5-(азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она **86** в виде прозрачного масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248,3.

Стадия 3. (R)-5-((1-Изобутилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (87)

Соединение **87** получали в соответствии с общим способом III, начиная с (R)-5-(азепан-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она **86** (64 мг, 0,26 ммоль) и изобутанала (0,04 мл, 0,44 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением (R)-5-((1-изобутилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **87** в виде прозрачного масла. LCMS

$[M+H]^+$: 304,2.

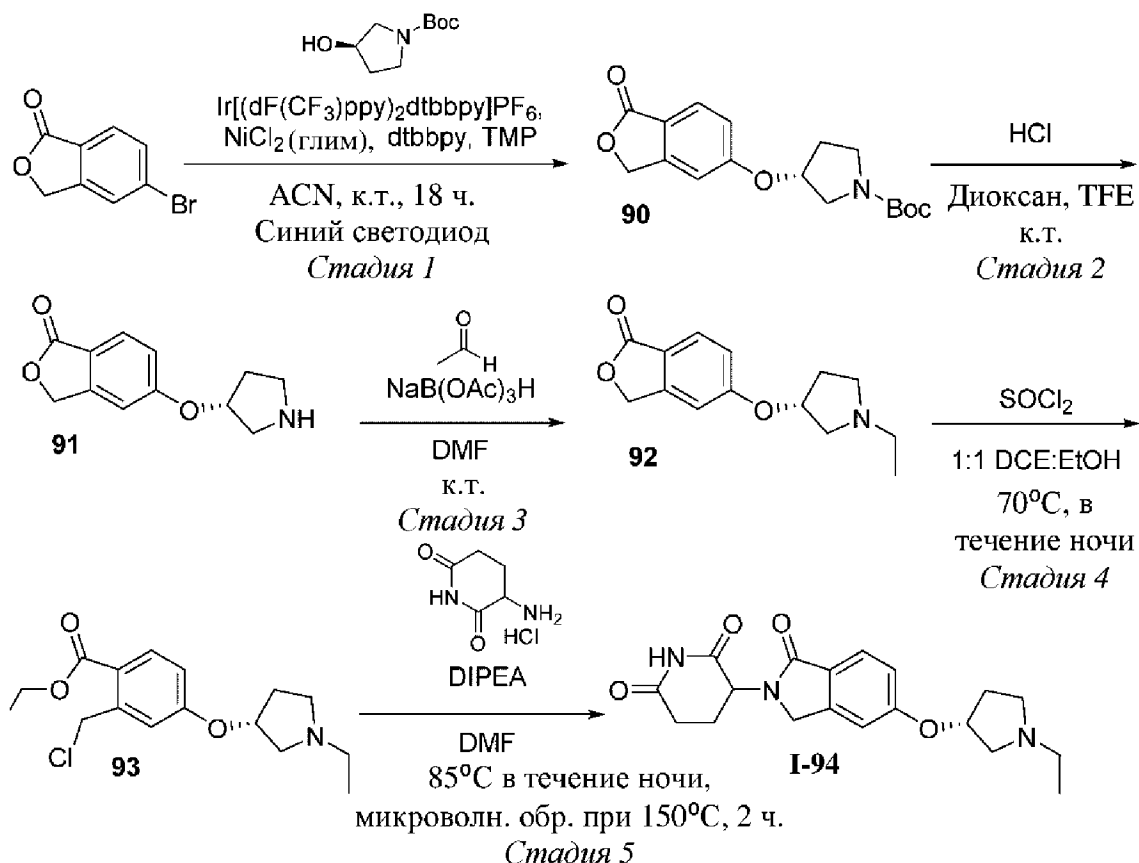
Стадия 4. Этил-(R)-2-(хлорметил)-4-((1-изобутилазепан-3-ил)окси)бензоат (88)

Соединение **88** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с (R)-5-((1-изобутилазепан-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **87** (30,3 мг, 0,10 ммоль), с получением этил-(R)-2-(хлорметил)-4-((1-изобутилазепан-3-ил)окси)бензоата **88** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 368,5.

Стадия 5. 3-(5-(((R)-1-Изобутилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-89)

Соединение **I-89** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-(R)-2-(хлорметил)-4-((1-изобутилазепан-3-ил)окси)бензоата **88** (36,8 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь концентрировали на Celite®. Пробирку с сухим заполнением сначала заполняли 1/2 дюйма активированного угля, затем фильтрующей прокладкой, остатком Celite® и второй фильтрующей прокладкой. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением 3-(5-(((R)-1-изобутилазепан-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-89** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 414,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,68-4,51 (m, 1H), 4,38 (dd, *J*=17,2, 3,3 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J*=17,1, 2,0 Гц, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,75 (dd, *J*=13,9, 6,6 Гц, 1H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,24 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,81-1,48 (m, 6H), 0,86 (dd, *J*=6,4, 2,8 Гц, 6H).

Пример 39. 3-(5-(((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-94)



Стадия 1. трет-Бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (90)

Соединение **90** получали в соответствии с общим способом I, начиная с 5-бромизобензофуран-1(3H)-она (100 мг, 0,47 ммоль) и (R) -1-N-Boc-3-гидрокси-пирролидина (97 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата **90** в виде желтого масла. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^+$: 264,1.

Стадия 2. (R)-5-(Пирролидин-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-он (91)

трет-Бутил-(R)-3-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат **90** (98 мг, 0,31 ммоль) суспендировали в диоксане (3,1 мл). Добавляли 4 М HCl в диоксане (0,46 мл, 1,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли трифторэтанол (1 мл), затем дополнительное количество 4 М HCl в диоксане (0,46 мл, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (R) -5-(пирролидин-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она **91** в виде белого твердого вещества. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220,1.

Стадия 3. (R)-5-((1-Этилпирролидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (92)

Соединение **92** получали в соответствии с общим способом X, начиная с (R) -5-(пирролидин-3-илокси)изобензофуран-1(3H)-она **91** (67,3 мг, 0,31 ммоль) и ацетальдегида (26 мкл, 0,46 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на

силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением (*R*)-5-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **92** в виде коричневого масла. LCMS [M+H]⁺: 248,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,92 (dd, *J*=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,87-4,78 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 3H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,08 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

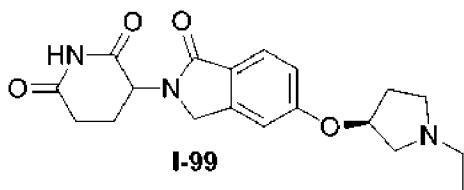
Стадия 4. Этил-(*R*)-2-(хлорметил)-4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)бензоат (93**)**

Соединение **93** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с (*R*)-5-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **92** (17,5 мг, 0,071 ммоль), с получением этил-(*R*)-2-(хлорметил)-4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)бензоата **93** в виде коричневого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 312,3.

Стадия 5. 3-(5-(((*R*)-1-Этилпирролидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-94**)**

Соединение **I-94** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-(*R*)-2-(хлорметил)-4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)бензоата **93** (22 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (10-30% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((*R*)-1-этилпирролидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-94** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 358,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,93 (dd, *J*=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,32 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,19 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,39-2,20 (m, 6H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 0,96 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

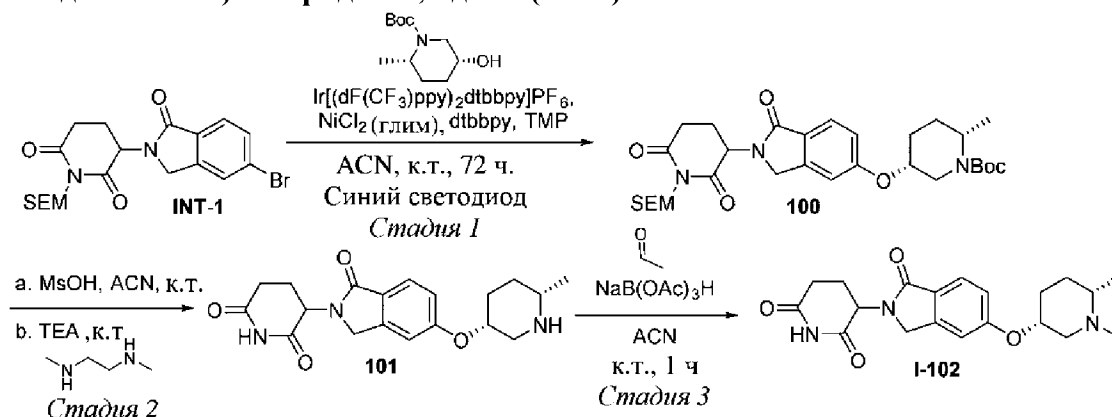
Пример 40. 3-(5-(((*S*)-1-Этилпирролидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-99**)**



Соединение **I-99** получали в соответствии с предыдущим **примером 39**, за исключением того, что на стадии 1 использовали (*S*)-1-N-вос-3-гидрокси-пирролидин. На конечной стадии 5 реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане) с получением 3-(5-(((*S*)-1-этилпирролидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-99** в виде черного твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 358,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,89 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,82 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J*=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,86 (q, *J*=4,8, 3,0 Гц, 1H), 4,36 (dd, *J*=15,9, 4,7 Гц, 1H), 4,21 (d, *J*=15,9 Гц, 1H), 3,38 (q, *J*=7,3 Гц, 1H), 3,04 (dt, *J*=14,1, 7,1 Гц, 1H), 2,84-2,74 (m, 5H), 2,58 (ddt, *J*=11,4,

8,1, 3,5 Гц, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,11 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 41. 3-(5-(((3*R*,6*S*)-1-Этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-102)



Стадия 1. трет-Бутил-(2*S*,5*R*)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (100)

Во флакон объемом 40 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион **INT-1** (527 мг, 1,16 ммоль), dtbbpy (16 мг, 0,058 ммоль), $\text{NiCl}_2(\text{глим})$ (13 мг, 0,058 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (13 мг, 0,012 ммоль). Добавляли трет-бутил-(2*S*,5*R*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 1,16 ммоль) в ACN (6,0 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,206 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор РепнОС m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 72 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептанах) с получением трет-бутил-(2*S*,5*R*)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **100** в виде желтой пены. LCMS $[\text{M}-\text{H}]^-$: 586,1.

Стадия 2. 3-(5-(((3*R*,6*S*)-6-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (101)

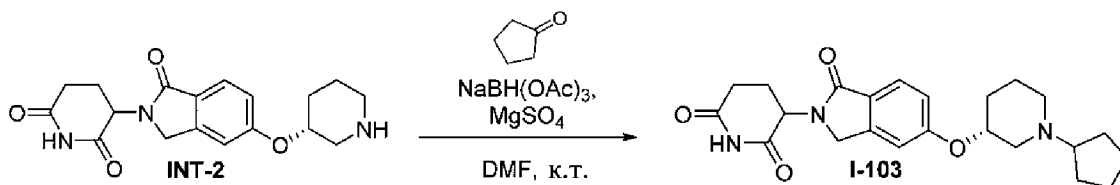
Соединение **101** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с трет-бутил-(2*S*,5*R*)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **100** (525 мг, 0,89 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали с удалением DCM. Белое твердое вещество выпадало в осадок из раствора с остающимся iPrOH. Твердое вещество фильтровали с получением 3-(5-(((3*R*,6*S*)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **101** в виде белого порошка. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,59-4,17 (m, 4H), 3,32 (s, 3H),

3,09 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,95-2,72 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,70 (t, $J=13,9$ Гц, 1H), 1,46-1,22 (m, 2H).

Стадия 3. **3-(5-(((3*R*,6*S*)-1-Этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-102)**

Во флакон, содержащий 3-(5-(((3*R*,6*S*)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **101** (200 мг, 0,56 ммоль) и ACN (4,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (356 мг, 1,68 ммоль), затем ацетальдегид (63 мкл, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/*i*PrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH_4OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3*R*,6*S*)-1-этил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-102** в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386,3. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,61-4,48 (m, 1H), 4,45-4,15 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J=17,3, 13,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,37 (qd, $J=13,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H), 0,99 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,95 (s, 3H).

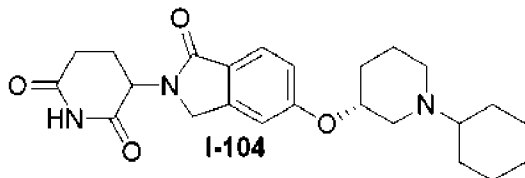
Пример 42. 3-(5-(((*R*)-1-Циклопентилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-103)



В суспензию 3-(1-оксо-5-(((*R*)-пиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **INT-2** (109 мг, 0,32 ммоль), MgSO_4 (76 мг, 0,64 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (101 мг, 0,48 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли цикlopentanон (0,28 мл, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли смесью DCM:*i*PrOH в соотношении 4:1 и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM). Материал разбавляли смесью ACN:вода в соотношении 1:3 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((*R*)-1-циклопентилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-103** в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412,9. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$

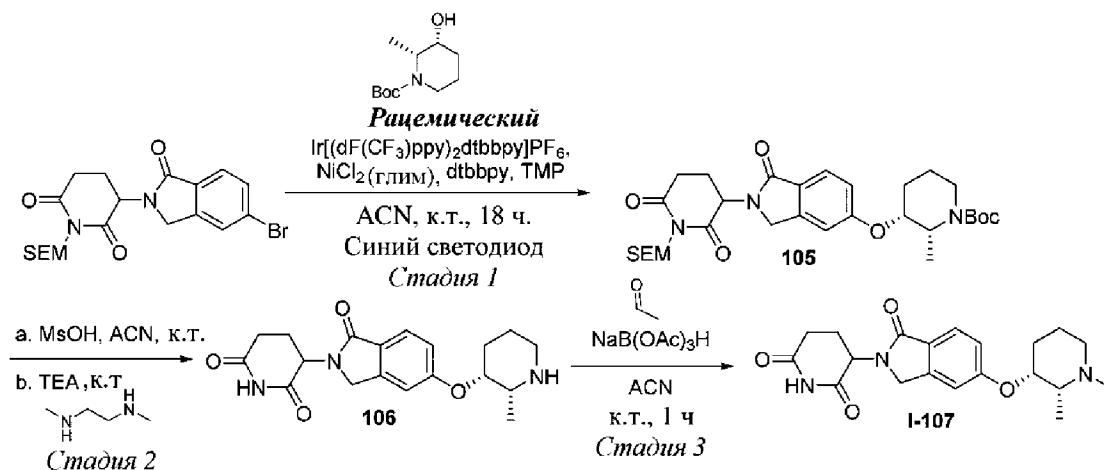
Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,43-4,16 (m, 2H), 3,03 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,53 (m, 3H), 2,35 (dd, $J=16,2, 11,7$ Гц, 1H), 2,15-1,91 (m, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,62-1,23 (m, 8H).

Пример 43. 3-(5-(((R)-1-Циклогексилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-104)



Соединение **I-104** получали аналогично предыдущему примеру **42 (I-103)**. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением продукта. Материал разбавляли смесью ACN:вода в соотношении 1:3 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((R)-1-циклогексилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-104** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 426,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,08 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,55-4,13 (m, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,91 (ddd, $J=18,0, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,32 (dp, $J=34,3, 12,5, 12,0$ Гц, 5H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,72 (d, $J=8,7$ Гц, 4H), 1,54 (t, $J=14,9$ Гц, 2H), 1,34 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,19 (s, 4H), 1,06 (s, 1H).

Пример 44. *rac*-3-(5-(((2R,3R)-1-Этил-2-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-107)



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-(2R,3R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (105)

Во флакон объемом 40 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион **INT-1** (500 мг, 1,1 ммоль), dtbbpy (15 мг, 0,055 ммоль), NiCl₂(глим) (12 мг, 0,055 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (12 мг, 0,011 ммоль). Добавляли *rac*-трет-бутил-(2R,3R)-3-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (237 мг, 1,1 ммоль) в ACN (5,0 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10

минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,20 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 24 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением *rac*-трет-бутил-(2*R*,3*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **105** в виде желтой пены. LCMS [M-H]⁻: 586,5.

Стадия 2. *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-2-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (106)

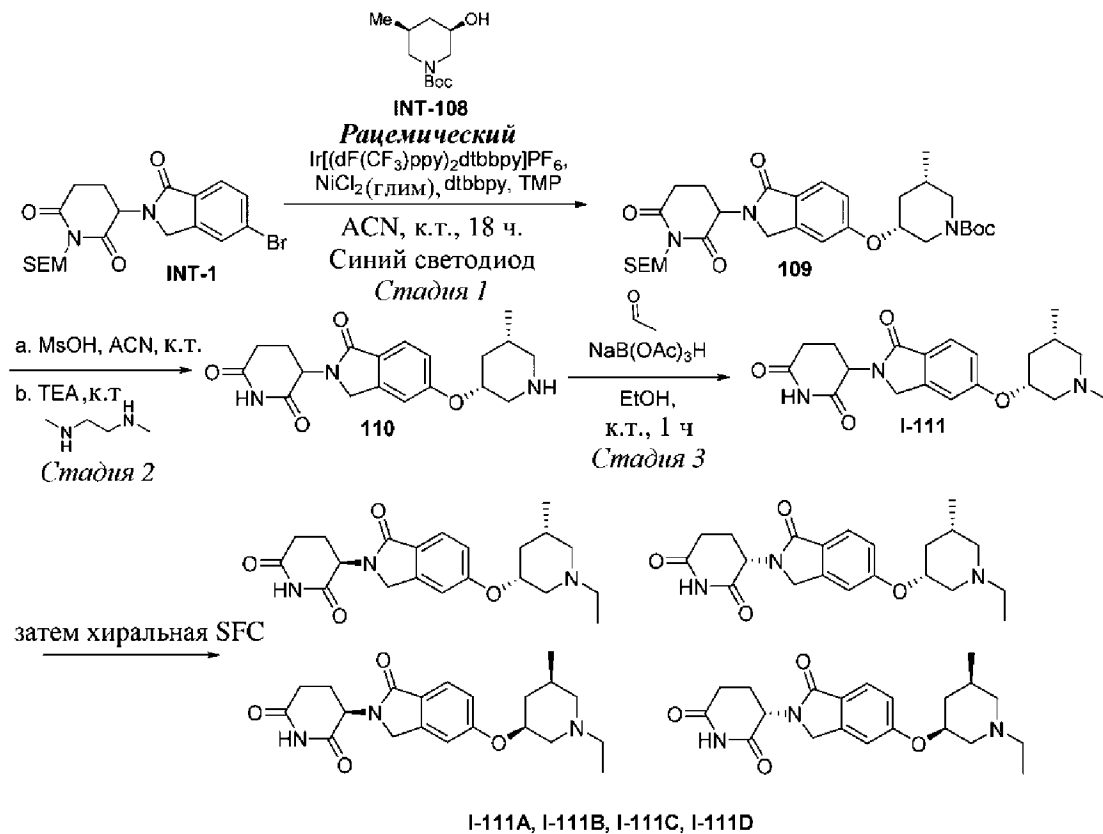
Соединение **106** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с *rac*-трет-бутил-(2*R*,3*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **105** (588 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOH:Et₃N (об./об.=100:1) в дихлорметане) с получением *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-2-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **106** в виде белого кремового твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 358,2.

Стадия 3. *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-1-Этил-2-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-107)

Во флакон, содержащий *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-2-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **106** (177 мг, 0,50 ммоль) и ACN (4,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (315 мг, 1,5 ммоль), затем ацетальдегид (60 мкл, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением продукта. Материал разбавляли смесью ACN:вода в соотношении 1:3, лиофилизировали и дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 мМ NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли *rac*-3-(5-(((2*R*,3*R*)-1-этил-2-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-107** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 386,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,53 (dt, *J*=8,5, 4,1 Гц, 1H), 4,46-4,19 (m, 2H), 3,14 (dd, *J*=6,8, 4,4 Гц, 1H), 2,91 (ddd, *J*=17,9, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,70 (dd, *J*=22,3, 8,7 Гц, 3H), 1,54 (s, 1H), 1,04-0,87 (m, 6H).

Пример 45. *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-111); (*R*)-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-этил-5-

метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (S)-3-(5-(((3R,5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (R)-3-(5-(((3S,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и (S)-3-(5-(((3S,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1. **рас-трет-Бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (109)**

Соединение **109** получали в соответствии с общим способом VI, начиная с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)иметил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (750 мг, 1,65 ммоль) и *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (356 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокс)иметил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата **109** в виде бледно-желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M-H]⁻: 586,8.

Стадия 2. rac-3-(5-(((3R,5S)-5-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (110)

Соединение **110** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата **109** (970 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и

экстрагировали смесью DCM:TFE в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли и концентрировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **110**. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 358,3.

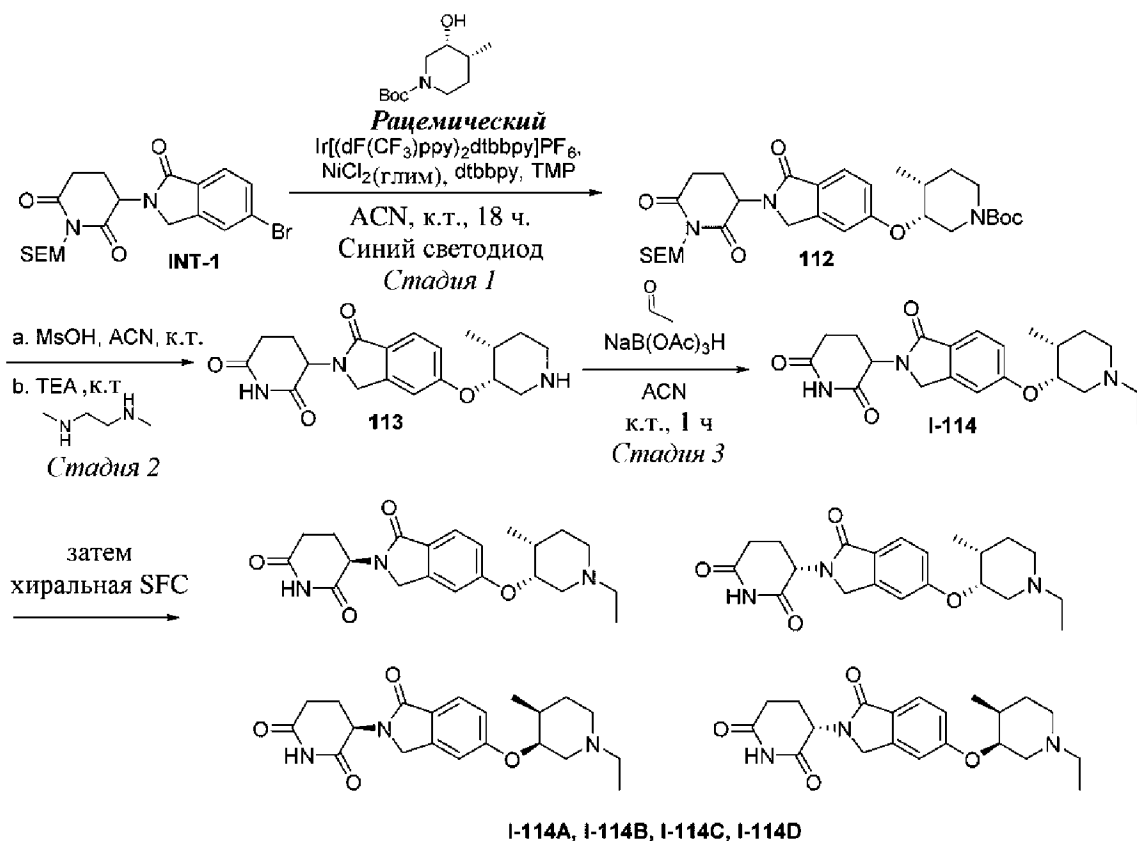
Стадия 3. *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-111**); (*R*)-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (*S*)-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (*R*)-3-(5-(((3*S*,5*R*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и (*S*)-3-(5-(((3*S*,5*R*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

В раствор *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **110** (590 мг, 1,65 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (2,8 г, 13,2 ммоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли ацетальдегид (0,74 мл, 13,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-111** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 386,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J*=10,8, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (ddd, *J*=8,1, 5,4, 2,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, *J*=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,89-4,74 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 3,73-3,55 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 1H), 2,93-2,71 (m, 4H), 2,40-2,03 (m, 5H), 1,96 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 1,30-1,10 (m, 4H), 1,00 (d, *J*=6,5 Гц, 3H).

Диастереомерную смесь изомеров дополнительно разделяли посредством первой хиральной SFC [колонка 20×250 мм ChromegaChiral CC4 от ES Industries; использующийся с CO₂ соразтворитель - 60% этанол с 0,25% триэтиламином; при 60 г/мин. при 100 бар, при 25°C], затем второй хиральной SFC [колонка 21×250 мм Chiralpak AD-H от Chiral Technologies; использующийся с CO₂ соразтворитель - 50% этанол с 0,25% триэтиламином; при 60 г/мин. при 100 бар, при 25°C] с получением четырех стереоизомеров: **Пик 1 (прим. 45A)**, Rt=9,87 мин., в виде белого твердого вещества; **пик 2 (прим. 45B)**, Rt=8,80 мин., в виде белого твердого вещества; **пик 3 (прим. 45C)**, Rt=4,54 мин., в виде белого твердого вещества; **пик 4 (прим. 45D)**, Rt=6,53 мин., в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия четырех стереоизомеров, соответствующих четырем пикам продуктов, не была определена.

Пример 46. *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-114**); (*R*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (*S*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (*R*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-дион, (*S*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-(3*R*,4*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (112)

Во флакон объемом 40 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион **INT-1** (527 мг, 1,16 ммоль), dtbbpy (16 мг, 0,058 ммоль), NiCl₂(глим) (13 мг, 0,058 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (13 мг, 0,012 ммоль). Добавляли трет-бутил-(3*R**,4*R**)-3-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 1,16 ммоль) в ACN (6,0 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,21 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор РепнОС m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 24 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гептан) с получением *rac*-трет-бутил-(3*R*,4*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата **112** (448 мг, 0,762 ммоль) в виде желтой маслянистой пены. LCMS [M-H]⁻: 586,4.

Стадия 2. *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-4-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (113)

Соединение **113** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с *rac*-трет-бутил-(3*R*,4*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата **112** (448 мг, 0,76 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали с получением неочищенного *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **113** (418 мг, 1,17 ммоль). Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS [M+H]⁺: 358,3.

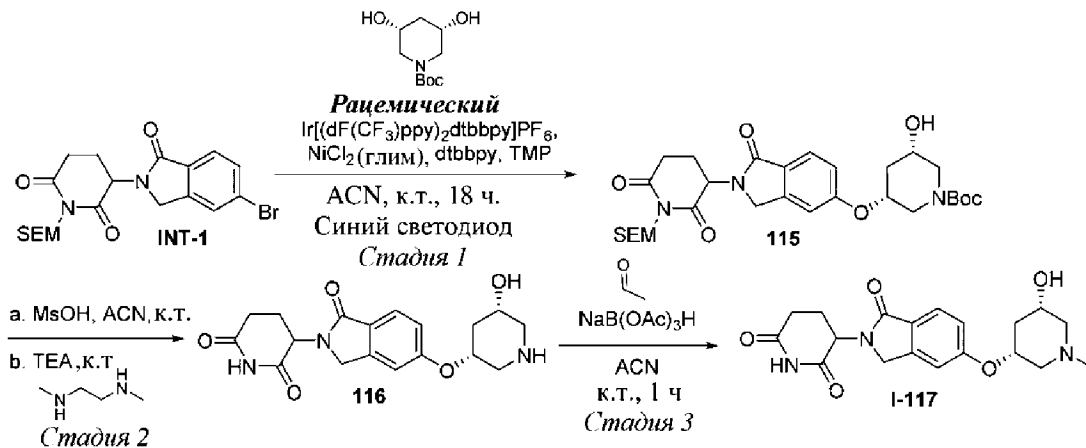
Стадия 3. rac-3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-114**); (*R*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (*S*)-3-(5-(((3*R*,4*S*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (*R*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и (*S*)-3-(5-(((3*S*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Во флакон, содержащий *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **113** (418 мг, 1,17 ммоль) и ACN (6,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (744 мг, 3,51 ммоль), затем ацетальдегид (132 мкл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали, разбавляли смесью DMSO:H₂O:ACN (1:1:1). Осадок фильтровали и промывали ацетоном с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,4*R*)-1-Этил-4-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-114** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 386,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,43-4,15 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J*=17,7, 13,6, 5,3 Гц, 2H), 2,55 (d, *J*=9,4 Гц, 2H), 2,37 (dd, *J*=13,1, 4,4 Гц, 1H), 2,30 (q, *J*=7,0 Гц, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,72-1,47 (m, 2H), 0,93 (ddd, *J*=13,2, 7,3, 3,9 Гц, 6H). Фильтрат очищали посредством кислотной HPLC с обращенной фазой (2-12% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, лиофилизировали.

Диастереомерную смесь изомеров разделяли посредством хиральной SFC [колонка 2×25 мм ChromegaChiral CC4 от ES; использующийся с CO₂ соразтворитель - 70% этанол с 0,25% триэтиламино; при 60 г/мин. при 100 бар, при 25°C] с получением четырех стереоизомеров: **пик 1 (прим. 46А)**, Rt=3,2 мин., в виде белого твердого вещества; **пик 2 (прим. 46В)**, Rt=3,1 мин., в виде белого твердого вещества. Требовалось дополнительное разделение двух стереоизомеров посредством хиральной SFC [колонка 2,1×25 см Chiralpak AD-H от Chiral Technologies; использующийся с CO₂ соразтворитель - 50% этанол с 0,25% триэтиламино; при 70 г/мин. при 100 бар, при 25°C] с получением двух отдельных стереоизомеров: **пик 3 (прим. 46С)**, Rt=3,5 мин., полученный в виде белого твердого

вещества; пик 4 (прим. 46D), Rt=3,7 мин., полученный в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия четырех стереоизомеров, соответствующих четырем пикам продуктов, не была определена.

Пример 47. *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-117)



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (115)

Во флакон с крышкой объемом 40 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион **INT-1** (500 мг, 1,1 ммоль), dtbbpy (15 мг, 0,055 ммоль), NiCl₂(глим) (12 мг, 0,055 ммоль) и Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (12 мг, 0,011 ммоль). Добавляли *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат (240 мг, 1,1 ммоль) в ACN (5,0 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,20 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на ISOLUTE® (HM-N № по кат. 9800-5000) и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **115** в виде бесцветной пены. LCMS [M+H-156,34]⁺: 434,2.

Стадия 2. *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (116)

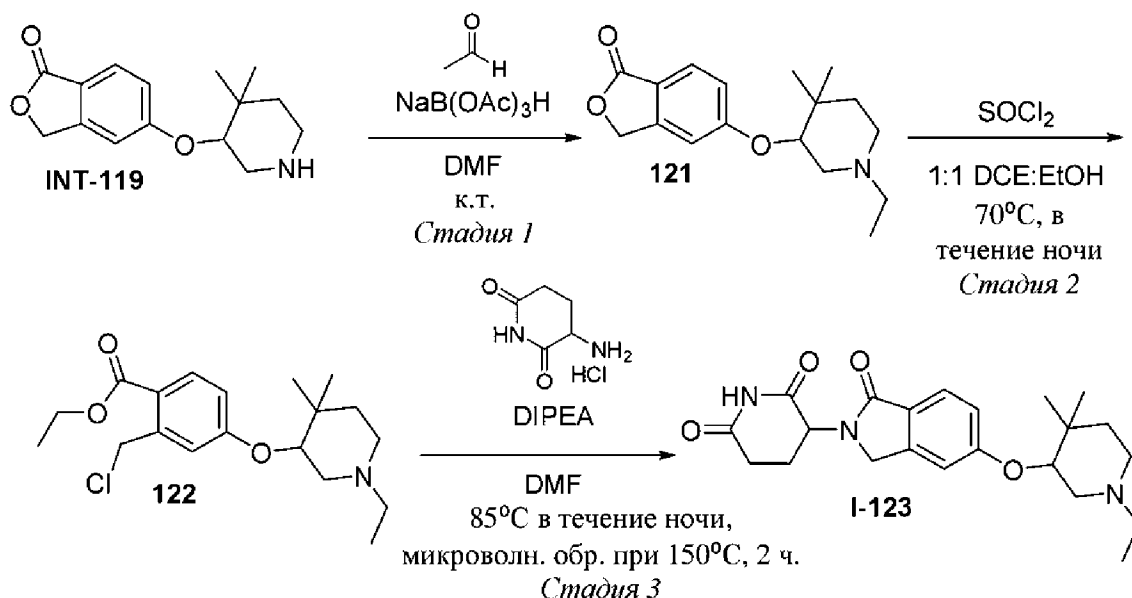
Соединение **116** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **115** (550 мг, 0,93 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный

материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOH:Et₃N (об./об.=100:1) в дихлорметане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, концентрировали, суспендировали в смеси вода:ACN в соотношении 2:1 и лиофилизировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **116** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 360,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,65 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,24 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,16 (d, *J*=39,1 Гц, 1H), 4,73-4,15 (m, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,22-2,66 (m, 5H), 2,38-2,27 (m, 3H), 1,96 (d, *J*=34,9 Гц, 2H), 1,57 (d, *J*=11,2 Гц, 1H).

Стадия 3. rac-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-117**)

Во флакон, содержащий *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **116** (34 мг, 0,095 ммоль) и ACN (2,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (60 мг, 0,28 ммоль), затем ацетальдегид (11 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM). Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (10-30% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-117** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 388,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,10-6,97 (m, 1H), 5,06 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,48 (dt, *J*=10,3, 5,3 Гц, 1H), 4,42-4,18 (m, 2H), 3,62 (tt, *J*=9,7, 4,4 Гц, 1H), 3,10 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 2,90 (ddd, *J*=18,8, 11,8, 5,2 Гц, 2H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 4H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,84 (td, *J*=10,1, 2,8 Гц, 1H), 1,68 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 1,17 (qd, *J*=11,1, 2,8 Гц, 1H), 0,99 (td, *J*=7,1, 5,0 Гц, 4H).

Пример 48. 3-(5-((1-Этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-123**)**



Стадия 1. 5-((1-Этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (121)

Соединение **121** получали в соответствии с общим способом X, начиная с отдельного энантиомера 5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-119** (0,1 г, 0,336 ммоль) и ацетальдегида (0,028 мл, 0,504 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH соотношение 3:1 с 1% TEA в гептане) с получением 5-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **121** в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$: 290,1.

Стадия 2. Этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)бензоат (122)

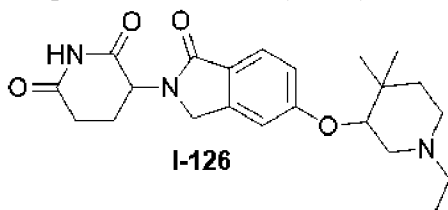
В двухгорлой круглодонной колбе объемом 25 мл к раствору 5-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **121** (0,033 г, 0,114 ммоль) в дихлорэтано (1,0 мл) и этаноле (1,0 мл), перемешиваемому при 70°C, добавляли по каплям тионилхлорид (0,10 мл, 1,368 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)бензоата **122** в виде светло-оранжевого масла. LCMS $[M+H]^+$: 354,3.

Стадия 3. 3-(5-((1-Этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-123)

Соединение **I-123** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-2-(хлорметил)-4-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)бензоата **122** (22,9 мг, 0,065 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку

с силикагелем (0-100% этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% триэтиламином в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали. Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (25-50% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-123** в виде кремового твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,32 (dd, J=17,2, 6,1 Гц, 1H), 4,25-4,06 (m, 2H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 3H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 9H). Абсолютная стереохимия в 3-положении пиперидинового кольца **I-123** не была определена.

Пример 49. 3-(5-((1-Этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-126)



Пример 49 (I-126) синтезировали по аналогии с предыдущим **примером 48**, начиная с отдельного энантиомера **INT-120**. Абсолютная стереохимия в 3-положении пиперидинового кольца **I-126** не была определена.

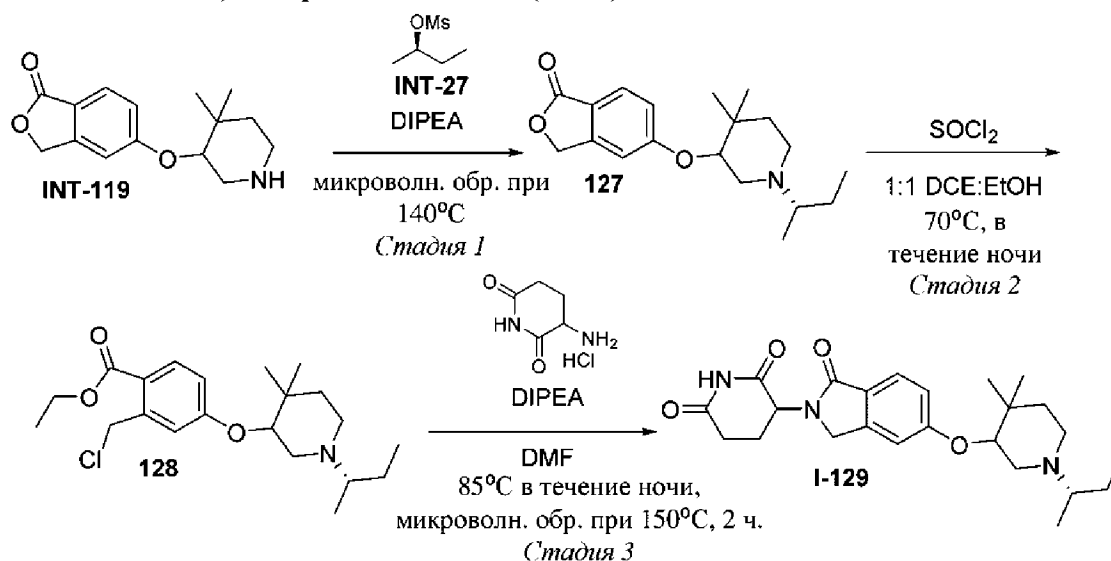
Стадия 1. 5-((1-Этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (**124**), LCMS [M+H]⁺: 290,1.

Стадия 2. 5-((1-Этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (**125**) Материал применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LCMS [M+H]⁺: 354,3.

На конечной стадии 3 реакцию смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку с силикагелем (0-100% смесь этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% триэтиламином в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали. Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (25-50% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-((1-этил-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-126** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,32 (dd, J=17,2, 6,2 Гц, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 2,89-2,72 (m,

2H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 3H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 9H).

Пример 50. 3-(5-((1-((S)-втор-Бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-129)



Стадия 1. 5-((1-((S)-втор-Бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (127)

Соединение **127** получали в соответствии с общим способом IX, начиная с отдельного энантиомера 5-((4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-119** (0,1 г, 0,383 ммоль) и (*R*)-втор-бутил-метансульфоната **INT-27** (0,2 г, 1,314 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% триэтиламино в гептане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 5-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **127** в виде светло-оранжевого масла. LCMS $[M+H]^+$: 318,3. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,21-3,98 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,54-2,26 (m, 4H), 1,60-1,43 (m, 3H), 1,27-1,12 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,97-0,86 (m, 6H), 0,85-0,79 (m, 3H).

Стадия 2. Этил-4-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-2-(хлорметил)бензоат (128)

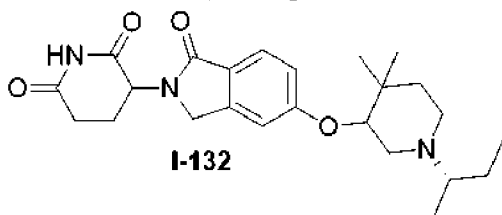
Соединение **128** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **127** (0,0408 г, 0,129 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением этил-4-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-2-(хлорметил)бензоата **128** в виде коричнево-оранжевого масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[M+H]^+$: 382,2.

Стадия 3. 3-(5-((1-((S)-втор-Бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-129)

Соединение **I-129** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-4-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-2-(хлорметил)бензоата **128** (49,3 мг,

0,129 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку с силикагелем (0-100% этилацетат:этанол в соотношении 3:1 с 1% триэтиламином в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали. Материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (35-60% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-129** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 428,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,32 (dd, *J*=17,2, 4,3 Гц, 1H), 4,19 (dd, *J*=17,3, 3,9 Гц, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 2,83 (ddd, *J*=17,3, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 5H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 3H), 1,21-1,07 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 6H), 0,83 (d, *J*=6,7 Гц, 3H), 0,81-0,68 (m, 3H). Абсолютная стереохимия в 3-положении пиперидинового кольца **I-129** не была определена.

Пример 51. 3-(5-((1-((S)-втор-Бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-132)



Пример 51 (I-132) синтезировали по аналогии с предыдущим **примером 50**, начиная с отдельного энантиомера **INT-120**. Абсолютная стереохимия в 3-положении пиперидинового кольца **I-132** не была определена.

Стадия 1. **5-((1-((S)-втор-Бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (130)**

LCMS [M+H]⁺: 318,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,24-4,10 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,60-2,33 (m, 4H), 1,64-1,47 (m, 3H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 3H), 0,94-0,87 (m, 3H).

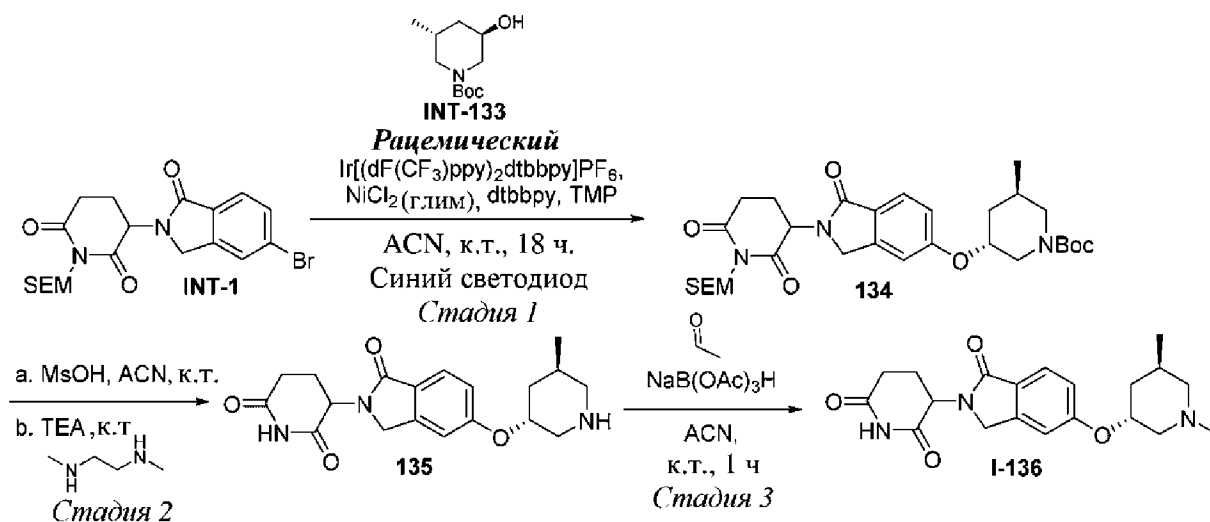
Стадия 2. **Этил-4-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-2-(хлорметил)бензоат (131)**

Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS [M+H]⁺: 382,3.

На конечной стадии 3 материал дополнительно очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (35-60% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-((1-((S)-втор-бутил)-4,4-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-**

132 в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 428,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=8,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,00 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,32 (dd, $J=17,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,19 (dd, $J=17,3, 5,9$ Гц, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 2,83 (ddd, $J=17,1, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 5H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 3H), 1,22-1,07 (m, 1H), 0,96-0,89 (m, 6H), 0,83 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,80-0,71 (m, 3H).

Пример 52. *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-136)



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (134)

Во флакон с крышкой объемом 40 мл добавляли 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион **INT-1** (988 мг, 2,2 ммоль), dtbbpy (29,2 мг, 0,11 ммоль), $NiCl_2$ (глим) (24 мг, 0,11 ммоль) и $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (24 мг, 0,022 ммоль). Добавляли *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилат **INT-133** (469 мг, 2,2 ммоль) в ACN (10,0 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,39 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 24 ч. и 48 ч. без воздействия LED. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата **134**. LCMS $[M-H]^-$: 586,3.

Стадия 2. *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (135)

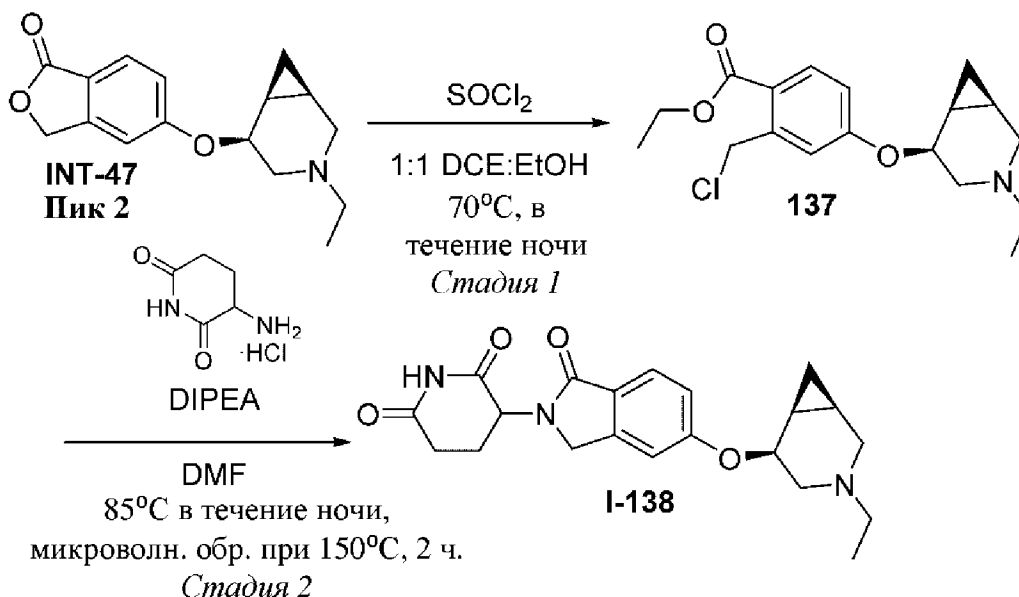
Соединение **135** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с *rac*-трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата **134** (1,11 г, 1,89 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **135**. Материал применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LCMS [M+H]⁺: 358,2.

Стадия 3. rac-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-136**)

Во флакон, содержащий *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **135** (629 мг, 1,76 ммоль) и ACN (10,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,12 г, 5,28 ммоль), затем ацетальдегид (200 мкл, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением продукта. Материал растворяли в смеси DMSO:вода:ACN в соотношении 1:1:1 (об./об./об.=1:1:1) и дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением *rac*-3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-136**. LCMS [M+H]⁺: 386,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,46-4,15 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,71 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,59 (ddd, *J*=17,3, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 2,39-2,29 (m, 3H), 2,23 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 1,98 (ddd, *J*=9,9, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 1,86 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 1,72 (t, *J*=10,1 Гц, 1H), 1,29 (t, *J*=12,2 Гц, 1H), 0,95 (td, *J*=7,2, 1,6 Гц, 3H), 0,87 (dd, *J*=6,8, 1,2 Гц, 3H).

Пример 53. 3-(5-(((1*S,5*R**,6*R**)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-138**)**



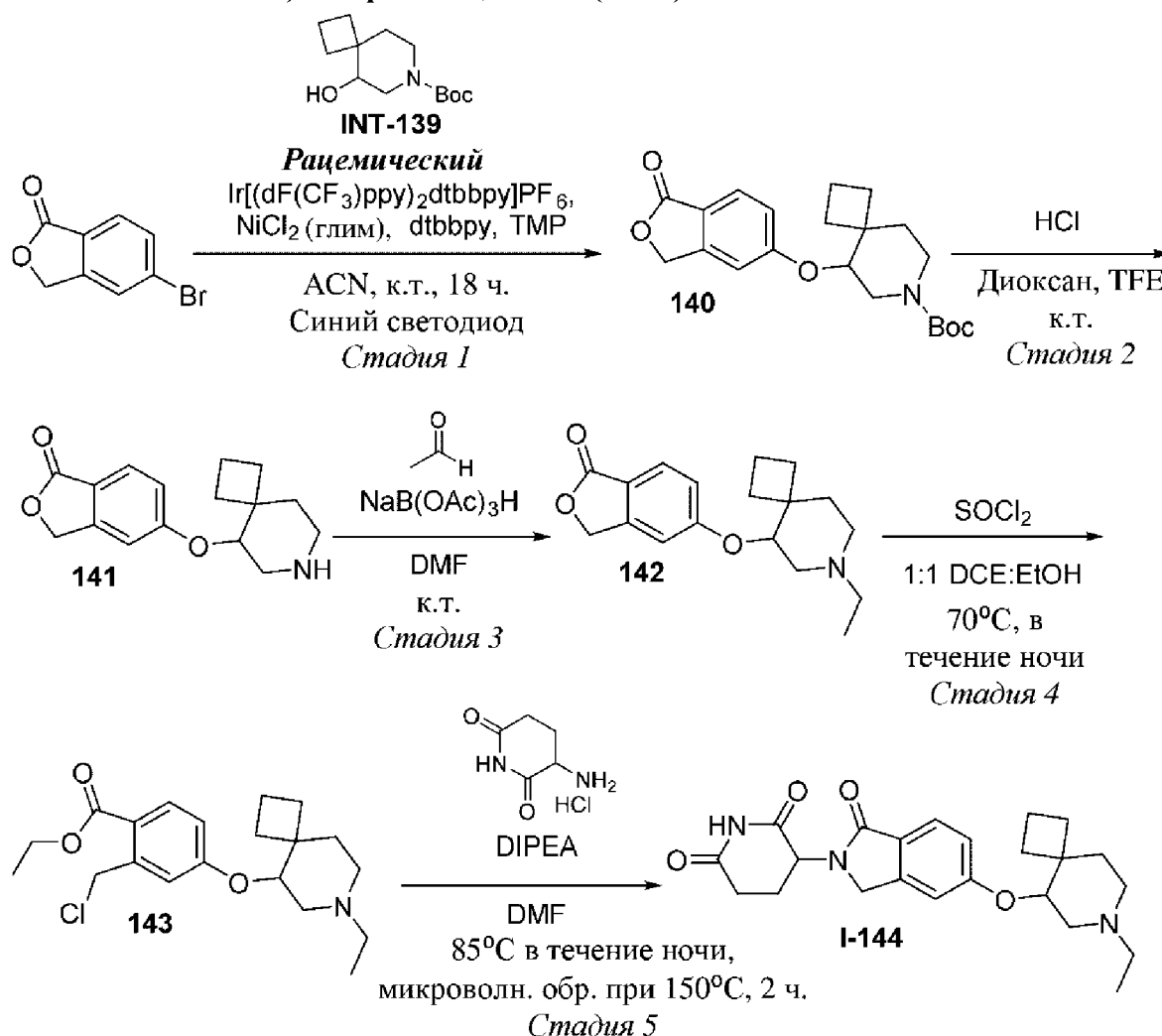
Стадия 1. **Этил-2-(хлорметил)-4-(((1R*,5S*,6S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоат (137)**

Соединение **137** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с 5-(((1R*,5S*,6S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **INT-47**, **пик 2** (77,8 мг, 0,29 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением этил-2-(хлорметил)-4-(((1R*,5S*,6S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата **137** в виде коричневого масла. LCMS $[M+H]^+$: 338,2.

Стадия 2. **3-(5-(((1R*,5S*,6S*)-3-Этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-138)**

Соединение **I-138** получали в соответствии с общим способом V, начиная с этил-2-(хлорметил)-4-(((1R*,5S*,6S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)бензоата **137** (70 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, пропуская неочищенный материал через слой угля перед введением в колонку с силикагелем (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Чистые фракции объединяли, концентрировали и дополнительно очищали посредством HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((1R*,5S*,6S*)-3-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-138** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 384,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (s, 2H), 7,60 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,7, 2,4 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=17,1 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,0 Гц, 1H), 2,92 (ddd, *J*=18,0, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,71 (d, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,35-2,25 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 1H), 0,97 (t, *J*=7,1 Гц, 3H), 0,73-0,65 (m, 1H), 0,48-0,39 (m, 1H). Абсолютная стереохимия **I-138** не была определена.

Пример 54. *rac*-3-((5-((7-Этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-144)



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (140)

Во флакон с крышкой объемом 40 мл добавляли 5-бромизобензофуран-1(3H)-он (45 мг, 0,21 ммоль), *rac*-трет-бутил-5-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (52 мг, 0,22 ммоль), dtbbpy (5,7 мг, 0,021 ммоль), NiCl_2 (глим) (4,6 мг, 0,021 ммоль) и $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (4,7 мг, 4,2 мкмоль). Добавляли ACN (0,9 мл) и реакционную смесь продували азотом в течение 5-10 минут с обеспечением зеленого окрашивания реакционной смеси. Затем добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (37 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор PennOC m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением *rac*-трет-бутил-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата **140** в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^+$: 318,3.

Стадия 2. *rac*-5-((7-Азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (141)

Соединение **141** получали в соответствии с общим способом II, начиная с *rac*-трет-

бутил-5-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата **140** (23 мг, 0,062 ммоль). Реакционную смесь концентрировали с получением *rac*-5-((7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **141** в виде светло-желтого масла. Материал применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS $[M+H]^+$: 274,1.

Стадия 3. *rac*-5-((7-Этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-он (142)

Соединение **142** получали в соответствии с общим способом X, начиная с *rac*-5-((7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **141** (17 мг, 0,062 ммоль) и ацетальдегида (5,3 мкл, 0,093 ммоль). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% метанол в DCM) с получением *rac*-5-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **142** в виде светло-оранжевого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 302,2.

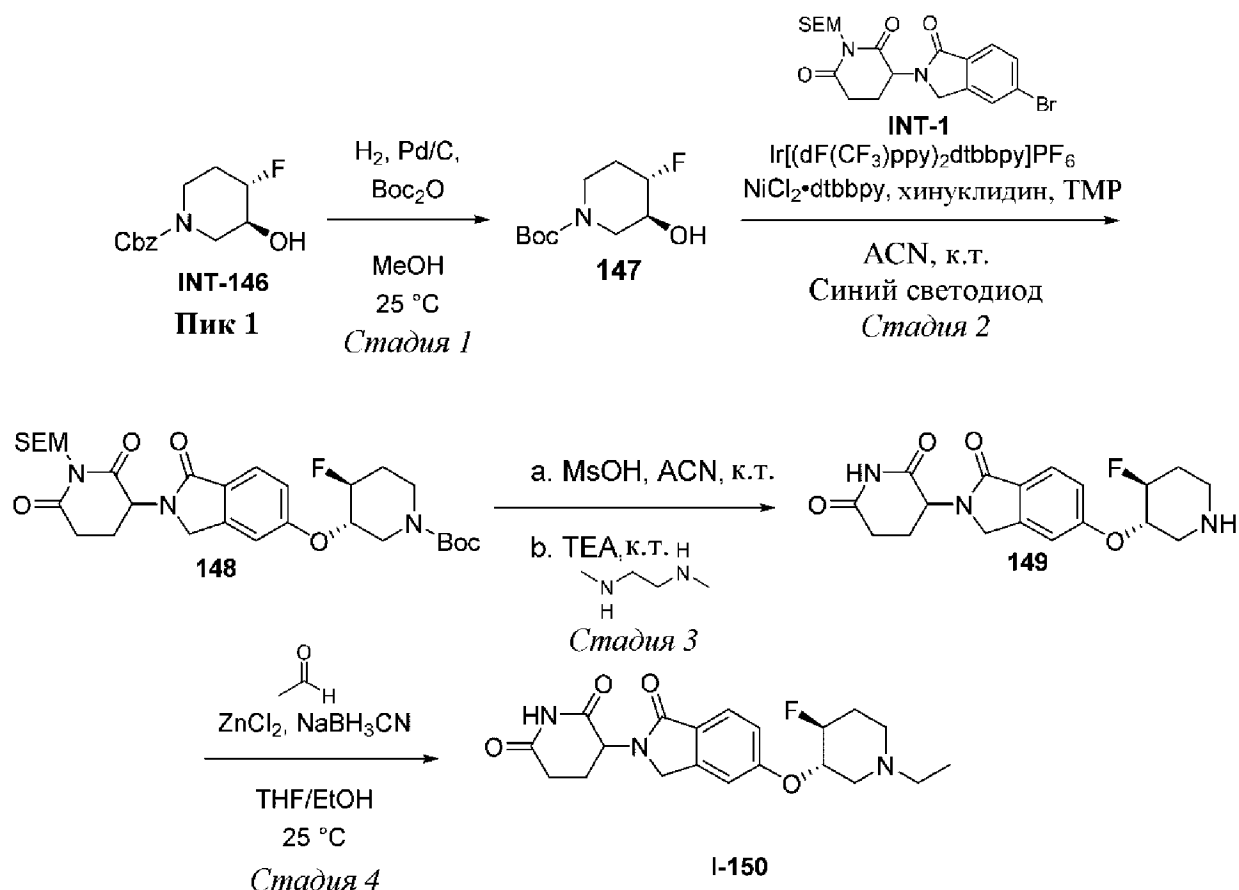
Стадия 4. *rac*-Этил-2-(хлорметил)-4-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)бензоат (143)

Соединение **143** получали в соответствии с общим способом IV, начиная с *rac*-5-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)изобензофуран-1(3H)-она **142** (12,5 мг, 0,041 ммоль), с получением *rac*-этил-2-(хлорметил)-4-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)бензоата **143** в виде коричнево-оранжевого масла. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 366,3.

Стадия 5. *rac*-3-(5-((7-Этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-144)

Соединение **I-144** получали в соответствии с общим способом V, начиная с *rac*-этил-2-(хлорметил)-4-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)бензоата **143** (15 мг, 0,041 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью основной HPLC с обращенной фазой (25-50% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытуемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли *rac*-3-(5-((7-этил-7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-144** в виде светло-синего твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 412,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J*=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,32 (dd, *J*=17,2, 7,3 Гц, 1H), 4,26-4,13 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,84 (ddd, *J*=17,3, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,52 (ddd, *J*=17,4, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 2,33 (td, *J*=13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,11 (d, *J*=14,1 Гц, 2H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,55 (dtd, *J*=26,1, 9,6, 4,1 Гц, 2H), 0,91 (d, *J*=6,7 Гц, 4H), 0,86 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 55. 3-(5-(((3*S,4*S**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-150)**



Стадия 1. трет-Бутил-(3*S,4*S**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (147)**

В раствор бензил-(3*S**,4*S**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **INT-146**, **пик 1** (абсолютная стереохимия неизвестна) (230 мг, 0,91 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Boc_2O (218 мг, 0,23 мл, 1,0 ммоль) и 10% Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода при к. т. в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через слой Celite®, слой промывали с помощью MeOH (3×5 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-55% этилацетат в петролейном эфире) и фракции с чистым продуктом концентрировали с получением трет-бутил-(3*S**,4*S**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **147** в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,60-4,41 (m, 1H), 4,00-3,72 (m, 3H), 3,11 (br s, 2H), 2,69-2,38 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,72 (br s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-(3*S,4*S**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (148)**

Смесь 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (100 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-(3*S**,4*S**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (97 мг, 0,44 ммоль), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (3 мг, 0,002 ммоль) и NiCl₂·dtbbpy (4 мг, 0,011 ммоль), хинуклидина (3 мг, 0,022 ммоль), TMP (62 мг, 0,44 ммоль) в ACN (2,0 мл) дегазировали

газообразным азотом три раза. Реакционный флакон герметично закрывали парапленкой, помещали на расстоянии 2 см от синего светодиода и подвергали излучению при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ACN (3×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-60% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с получением трет-бутил-(3*S**,4*S**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **148** в виде светло-желтого масла. LCMS [M-27]⁺: 564,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 7,66 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,19-7,07 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 5,11-4,79 (m, 3H), 4,68-4,52 (m, 1H), 4,47-4,18 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 3H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,07 (s, 9H), 1,75 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 1,26 (br s, 5H), 0,89-0,77 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Стадия 3. 3-(5-(((3*S,4*S**)-4-Фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (149)**

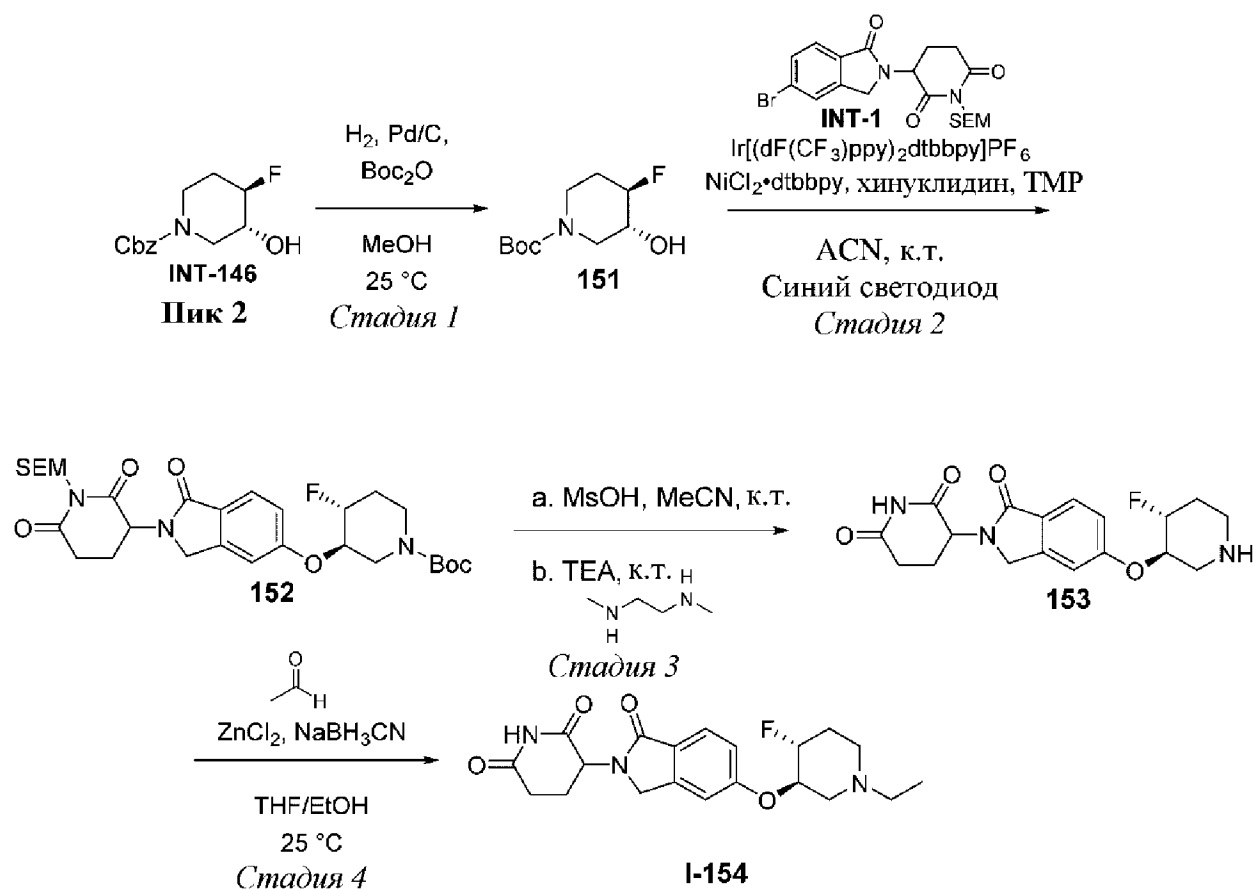
В смесь трет-бутил-(3*S**,4*S**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **148** (80 мг, 0,13 ммоль) в ACN (1,0 мл) добавляли MsOH (130 мг, 0,09 мл, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Затем добавляли Et₃N (178 мг, 0,24 мл, 1,76 ммоль) и DMEDA (20 мг, 0,02 мл, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (твердая фаза: XB-C18, 20-35 мкм, 100 Å, 0-18% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислотой). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с удалением ACN и затем лиофилизировали с получением 3-(5-(((3*S**,4*S**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **149** в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 362,1.

Стадия 4. 3-(5-(((3*S,4*S**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-150)**

В смесь 3-(5-(((3*S**,4*S**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **149** (20 мг, 0,06 ммоль) и ацетальдегида (49 мг, 0,44 ммоль, 40%) в смеси THF:EtOH (1:1, 0,5 мл) добавляли 2 М ZnCl₂ в THF (0,08 мл, 0,17 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли NaBH₃CN (10 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Дополнительное количество ацетальдегида (30 мг, 0,26 ммоль, 40%) добавляли в реакционную смесь и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ACN (3×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DMSO и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (1-25% ACN в воде с 0,225% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с удалением ACN и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3*S**,4*S**)-1-этил-4-

фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-150** в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 390,1. 1H ЯМР(400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ 9,04 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11-7,00(m, 1H), 5,04-5,95 (m, 1H), 4,82-4,59 (m, 2H), 4,40-4,23 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,87-2,68 (m, 2H), 2,61 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,48-2,32 (m, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,08 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР(400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ -185,5. Абсолютная стереохимия в 3- и 4-положении пиперидинового кольца не была определена.

Пример 56. 3-(5-(((3*R,4*R**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-154)**



Стадия 1. трет-Бутил-(3*R,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (151)**

В смесь бензил-(3*R**,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **INT-146**, **пик 2** (абсолютная стереохимия не определена) (240 мг, 0,95 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли Boc_2O (227 мг, 0,24 мл, 1,04 ммоль) и 10% Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода при к. т. в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через слой Celite®, слой промывали с помощью MeOH (3×5 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-50% этилацетат в петролейном эфире) и фракции с чистым продуктом концентрировали с получением трет-бутил-(3*R**,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **151** в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 4,60-4,39 (m, 1H), 4,04-3,72 (m, 3H), 3,10 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 2,54-2,30 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадия

2.

трет-Бутил-(3*R,4*R**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (152)**

Смесь

3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (100 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-(3*R**,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **151** (73 мг, 0,33 ммоль), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})(\text{PF}_6)$ (3 мг, 0,002 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (4 мг, 0,011 ммоль), хинуклидина (2 мг, 0,022 ммоль), TMP (62 мг, 0,44 ммоль) в ACN (2,0 мл) дегазировали три раза в атмосфере N_2 . Реакционный флакон герметично закрывали парапленкой, помещали на расстоянии 2 см от одного синего светодиода и подвергали излучению при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью ACN (3×5 мл), и объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (твердая фаза: ХВ-С18, 20-35 мкм, 100 Å, подвижная фаза: 0-24% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) и фракции с чистым продуктом концентрировали с получением трет-бутил-(3*R**,4*R**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **152** в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}-28]^+$: 564,4.

Стадия

3. **3-(5-(((3*R**,4*R**)-4-Фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (153).**

MsOH (57 мг, 0,04 мл, 0,59 ммоль) добавляли в смесь трет-бутил-(3*R**,4*R**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **152** (30 мг, 0,059 ммоль) в ACN (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Et_3N (79 мг, 0,1 мл, 0,77 ммоль) и DMEDA (9 мг, 0,01 мл, 0,10 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали при к. т. в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 3-(5-(((3*R**,4*R**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **153**. Материал переносили на следующую стадию без очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362,1.

Стадия

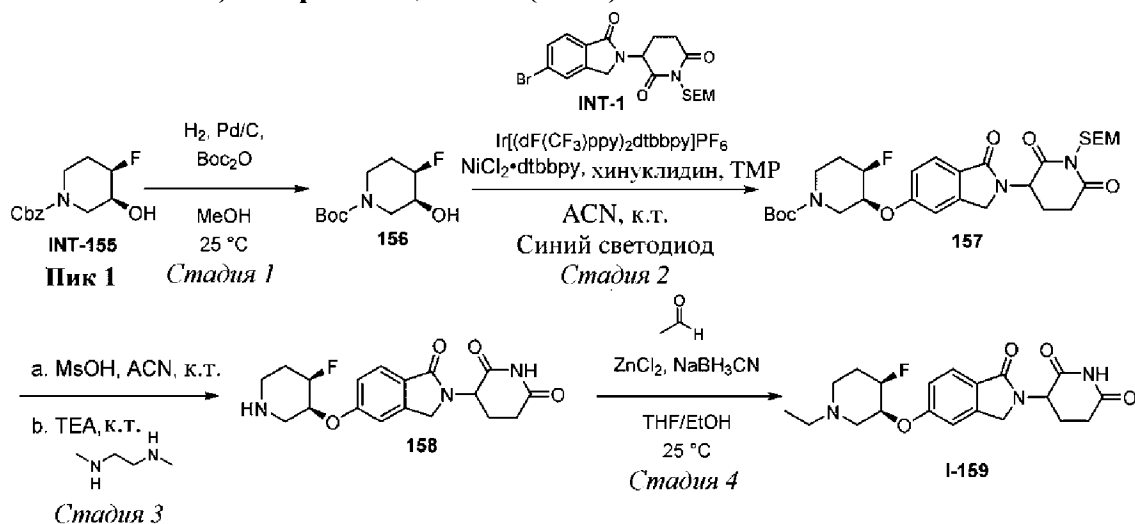
4.

3-(5-(((3*R,4*R**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-154)**

Добавляли 2 M ZnCl_2 в THF (0,2 мл, 0,42 ммоль) в смесь 3-(5-(((3*R**,4*R**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **153** (50 мг, 0,12 ммоль) и ацетальдегида (64 мг, 0,6 ммоль, 40%) в смеси THF:EtOH (1:1, 0,5 мл) при к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли NaBH_3CN (26 мг, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Добавляли дополнительное количество ацетальдегида (64 мг, 0,6 ммоль, 40%) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 32 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DMSO и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (1-25% ACN в воде с 0,225%

муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции с чистым продуктом концентрировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3*R**,4*R**)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-154** в виде желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 390,1 масса/заряд. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13-6,50 (m, 1H), 5,09-4,95 (m, 1H), 4,81-4,58 (m, 2H), 4,46-4,25 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,00 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -181,9. Абсолютная стереохимия в 3- и 4-положении пиперидинового кольца не была определена.

Пример 57. 3-(5-(((3*S,4*R**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-159)**



Стадия 1. трет-Бутил-(3*S,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (156)**

Boc_2O (371 мг, 0,39 мл, 1,7 ммоль) и 10% Pd/C (100 мг, 0,094 ммоль) добавляли в раствор бензил-(3*S**,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **INT-155**, **пик 1** (абсолютная стереохимия не определена) (430 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (5,0 мл) при к. т. и перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через слой Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (40-60% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие чистый продукт, собирали и концентрировали с получением трет-бутил-(3*S**,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **156** в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 5,17 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,83-4,60 (m, 1H), 3,64-3,39 (m, 3H), 3,22-3,00 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

Стадия 2. трет-Бутил-(3*S,4*R**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (157)**

Смесь 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (250 мг, 0,55 ммоль), трет-

бутил-(3*S**,4*R**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **156** (242 мг, 1,1 ммоль), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (7 мг, 0,006 ммоль), NiCl₂•dtbpy (1 мг, 0,003 ммоль), хинуклидина (7 мг, 0,06 ммоль), TMP (155 мг, 1,1 ммоль) в ACN (4,0 мл) дегазировали три раза в атмосфере N₂. Реакционный флакон герметично закрывали параплёнкой, помещали на расстоянии 2 см от одного синего светодиода и подвергали излучению при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ACN (3×5 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с получением трет-бутил-(3*S**,4*R**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **157** в виде зеленого масла. LCMS [M+H]⁺: 564,4 масса/заряд. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 1H), 5,19-5,17 (m, 1H), 5,11-4,94 (m, 3H), 4,86-4,73 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 3H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,03-1,79 (m, 3H), 1,40-1,10 (m, 9H), 0,83-0,81 (m, 2H), - 0,02 (s, 9H).

*Стадия 3. 3-(5-(((3*S**,4*R**)-4-Фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (158)*

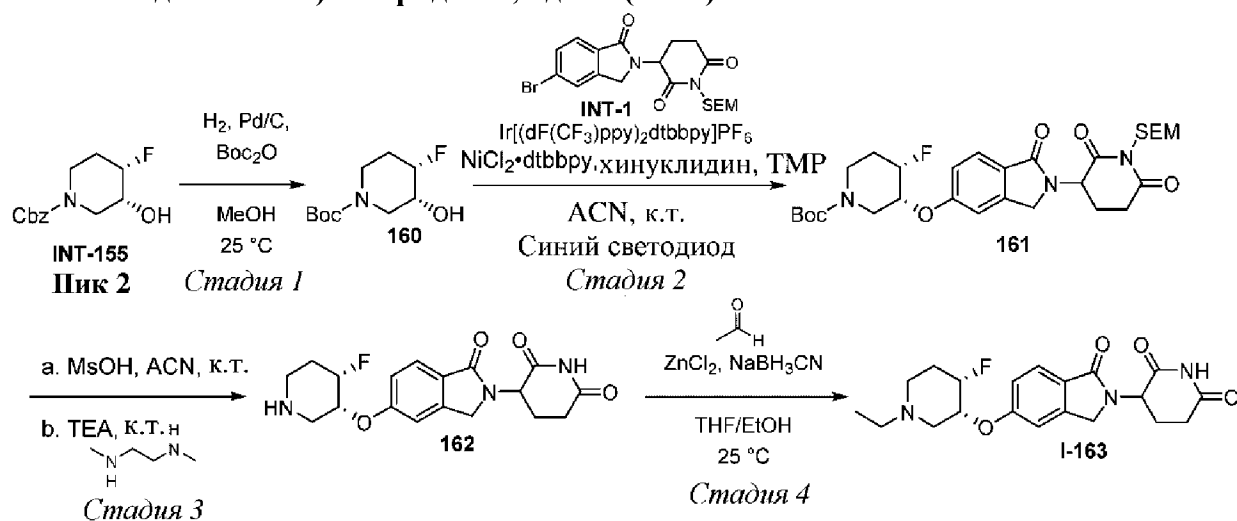
MsOH (406 мг, 0,27 мл, 4,22 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-(3*S**,4*R**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **157** (250 мг, 0,42 ммоль) в ACN (3,0 мл) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Добавляли Et₃N (556 мг, 0,76 мл, 5,5 ммоль) и DMEDA (63 мг, 0,08 мл, 0,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок: ХВ-С18 (20-35 мкм, 100 Å); 0%-20% ACN в H₂O с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора]. Фракции с чистым продуктом концентрировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3*S**,4*R**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **158** в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 362,2 масса/заряд. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 2H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 2H), 3,06-2,82 (m, 4H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,06-1,77 (m, 3H).

*Стадия 4. 3-(5-(((3*S**,4*R**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-159)*

Добавляли 2 M ZnCl₂ в THF (0,37 мл, 0,74 ммоль) в раствор 3-(5-(((3*S**,4*R**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **158** (100 мг, 0,25 ммоль) и ацетальдегида (270 мг, 2,45 ммоль, 40%) в смеси THF:EtOH (соотношение 1:1, 1 мл) при к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли NaBH₃CN (46 мг, 0,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Суспензию концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DMSO и очищали с помощью HPLC с обращенной

фазой (1-25% ACN в воде с 0,225% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3*S**,4*R**)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-159** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 390,1. 1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ 9,02 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 3,05 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,86-2,70 (m, 4H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,23-1,98 (m, 3H), 1,10 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). Абсолютная стереохимия в 3- и 4-положении пиперидинового кольца не была определена.

Пример 58. 3-(5-(((3*R,4*S**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-163**)**



Стадия 1. трет-Бутил-(3*R,4*S**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (**160**)**

Boc_2O (389 мг, 0,41 мл, 1,78 ммоль) и 10% Pd/C (100 мг, 0,094 ммоль) добавляли в раствор бензил-(3*R*,4*S*)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **INT-155**, **пик 2** (абсолютная стереохимия не определена) (430 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (5,0 мл) при 25°C и перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через слой Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (40-60% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие чистый продукт, собирали и концентрировали с получением трет-бутил-(3*R**,4*S**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **160** в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 5,17 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,86-4,58 (m, 1H), 3,65-3,37 (m, 3H), 3,23-3,00 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,74-1,54 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-(3*R,4*S**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (**161**)**

Смесь 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (260 мг, 0,57 ммоль), трет-

бутил-(3*R**,4*S**)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **160** (250 мг, 1,15 ммоль), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (7 мг, 0,006 ммоль), NiCl₂•dtbpy (1 мг, 0,003 ммоль), хинуклидина (7 мг, 0,006 ммоль), TMP (162 мг, 1,15 ммоль) в ACN (4,0 мл) дегазировали три раза в атмосфере N₂. Реакционный флакон герметично закрывали параплёнкой, помещали на расстоянии 2 см от одного синего светодиода и подвергали излучению при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ACN (3×5 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с получением

трет-бутил-(3*R**,4*S**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата в виде зеленого масла. LCMS [M-27]⁺: 564,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,25-7,11 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 5,11-4,97 (m, 3H), 4,86-4,73 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 3H), 3,22-2,91 (m, 2H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,41 (br d, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,18 (t, *J*=7,2 Гц, 9H), 0,84-0,80 (m, 2H), 0,01 - -0,04 (m, 9H).

*Стадия 3. 3-(5-(((3*R**,4*S**)-4-Фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (162)*

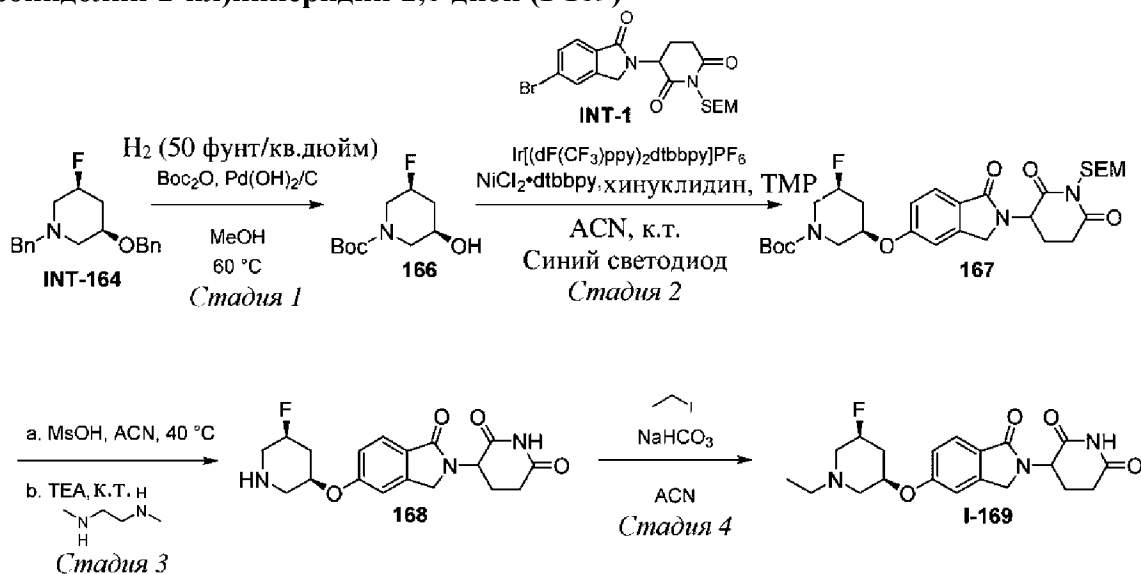
MsOH (422 мг, 0,29 мл, 4,4 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-(3*R**,4*S**)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата **161** (260 мг, 0,44 ммоль) в ACN (3,0 мл) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Добавляли Et₃N (578 мг, 0,79 мл, 5,7 ммоль) и DMEDA (65 мг, 0,08 мл, 0,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DMSO и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок: XB-C18 (20-35 мкм, 100 Å); 0%-20% ACN в H₂O с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора]. Фракции с чистым продуктом концентрировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3*R**,4*S**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **162** в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 362,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 5,13-4,95 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,29 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,06-2,65 (m, 5H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,06-1,78 (m, 3H).

*Стадия 4. 3-(5-(((3*R**,4*S**)-1-Этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-163)*

Добавляли 2 M ZnCl₂ в THF (0,37 мл, 0,74 ммоль) в раствор 3-(5-(((3*R**,4*S**)-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **162** (100 мг, 0,25 ммоль) и ацетальдегида (270 мг, 2,45 ммоль, 40%) в смеси THF:EtOH (соотношение 1:1, 1 мл) при к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли NaBH₃CN (46 мг, 0,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Суспензию концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DMSO и очищали с помощью HPLC с обращенной

фазой (1-25% ACN в воде с 0,225% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3*R**,4*S**)-1-этил-4-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-163** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 390,1. 1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ 9,08-8,80 (m, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,26-6,99 (m, 2H), 5,10-4,87 (m, 2H), 4,75-4,62 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 2,91 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,56-2,49 (m, 3H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,06 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). Абсолютная стереохимия в 3- и 4-положении пиперидинового кольца не была определена.

Пример 59. 3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-169**)**



Стадия 1. трет-Бутил-(3*S*,5*R*)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (166**)**

Woc_2O (1,2 г, 5,5 ммоль) и 10% $Pd(OH)_2/C$ (300 мг, 0,21 ммоль) добавляли в раствор (3*R*,5*S*)-1-бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидина **INT-164** (1,4 г, 4,5 ммоль) в MeOH (20,0 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. в атмосфере газообразного водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Суспензию фильтровали через слой Celite®, слой промывали с помощью MeOH (3×10 мл) и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-60% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие чистое соединение, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-(3*S*,5*R*)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **166** в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,91-4,61 (m, 1H), 3,85 (br s, 2H), 3,65 (br d, $J=9,9$ Гц, 1H), 3,54-3,27 (m, 2H), 2,41-2,23 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -181,4.

Стадия 2. трет-Бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилат (167**)**

Смесь (3*S*,5*R*)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **166** (387 мг, 1,8 ммоль),

3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (400 мг, 0,88 ммоль), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})(\text{PF}_6)$ (10 мг, 0,009 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (18 мг, 0,044 ммоль), хинуклидина (10 мг, 0,088 ммоль), TMP (249 мг, 1,76 ммоль) в ACN (8,0 мл) дегазировали три раза в атмосфере N_2 . Реакционный флакон герметично закрывали парапленкой, помещали на расстоянии 2 см от синего светодиода и подвергали излучению при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×10 мл) и объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (50-80% EtOAc в петролейном эфире) и концентрировали с получением трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата **167** в виде ярко-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14-6,92 (m, 2H), 5,32-5,13 (m, 3H), 4,72-4,02 (m, 6H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,36-2,81 (m, 4H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,43-2,14 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,47 (br s, 9H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -182,6.

Стадия 3. **3-(5-(((3*R*,5*S*)-5-Фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (168)**

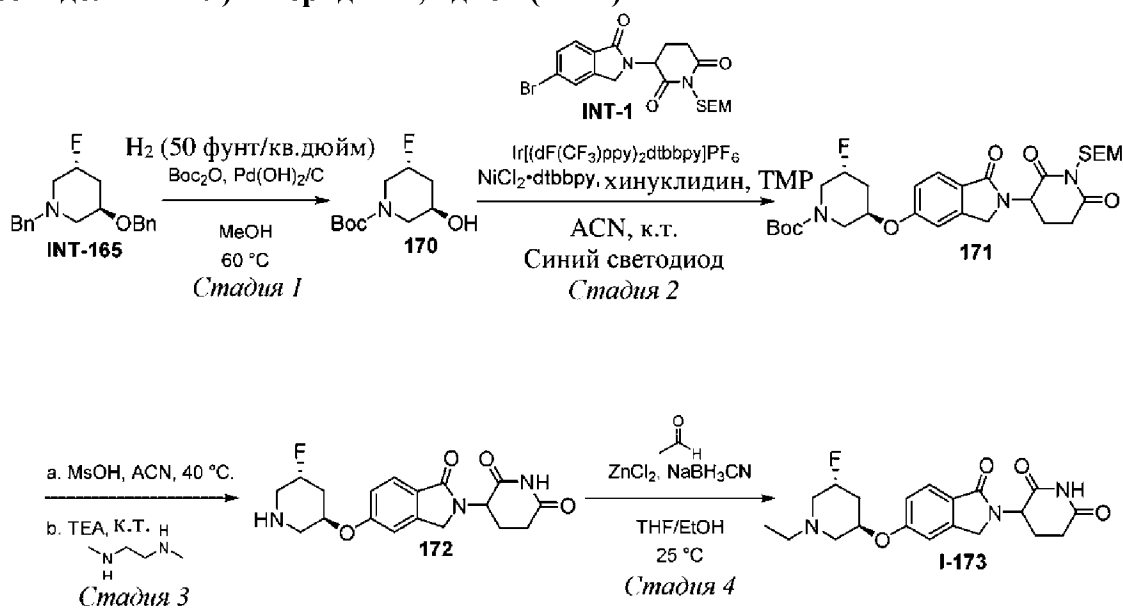
MsOH (568 мг, 0,38 мл, 5,9 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата **167** (350 мг, 0,59 ммоль) в ACN (2,1 мл) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли по каплям Et_3N (777 мг, 1,1 мл, 7,7 ммоль), затем DMEDA (104 мг, 0,13 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (2-32% ACN в воде с 10 mM NH_4HCO_3 в качестве модификатора). Фракции, содержащие чистый материал, собирали и концентрировали с получением формиатной соли трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата **168** в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,77-4,34 (m, 6H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H).

Стадия 4. **3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-Этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-169)**

Смесь трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата **168** (80 мг, 0,22 ммоль), йодэтана (41 мг, 0,27 ммоль) и NaHCO_3 (56 мг, 0,68 ммоль) в ACN (1,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (15-48% ACN в воде с 10 mM NH_4HCO_3 в качестве

модификатора). Фракции, содержащие чистый продукт, подкисляли муравьиной кислотой до pH 6 и концентрировали с получением 3-(5-(((3*R*,5*S*)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-169** в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 390,3. 1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ 9,04-8,75 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,84-4,60 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,73-2,72 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 3H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ -183,1.

Пример 60. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-173)



Стадия 1. трет-Бутил-(3*R*,5*R*)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (170)

Вос₂O (1,3 г, 6,0 ммоль) и 10% Pd(OH)₂/C (300 мг, 0,21 ммоль) добавляли в раствор (3*R*,5*R*)-1-бензил-3-(бензилокси)-5-фторпиперидина **INT-165** (1,5 г, 5,0 ммоль) в MeOH (30,0 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере H₂ (50 фунтов/кв. дюйм). Суспензию фильтровали через слой Celite® и слой промывали с помощью MeOH (3×20 мл). Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. Материал переносили неочищенным в следующую реакцию без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =5,03 (s, 1H), 4,95-4,72 (m, 1H), 3,99-3,74 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,15-2,96 (m, 1H), 2,80-2,53 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,69-1,47 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилат (171)

Смесь трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **170** (289 мг, 1,32 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (300 мг, 0,66 ммоль),

$\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})(\text{PF}_6)$ (7 мг, 0,006 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (13 мг, 0,033 ммоль), хинуклидина (7 мг, 0,066 ммоль), TMP (186 мг, 1,3 ммоль) в ACN (6,0 мл) дегазировали три раза в атмосфере N_2 . Реакционный флакон герметично закрывали парапленкой, помещали на расстоянии 2 см от синего светодиода и подвергали излучению при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×5 мл) и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в петролейном эфире) и фракции, содержащие чистый продукт, собирали и концентрировали с получением трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата **171** в виде ярко-желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362,3 масса/заряд. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 3H), 4,92-4,60 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 9H), 0,85-0,81 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). δ 7,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 3H), 4,92-4,60 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 9H), 0,85-0,81 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

*Стадия 3. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (172)*

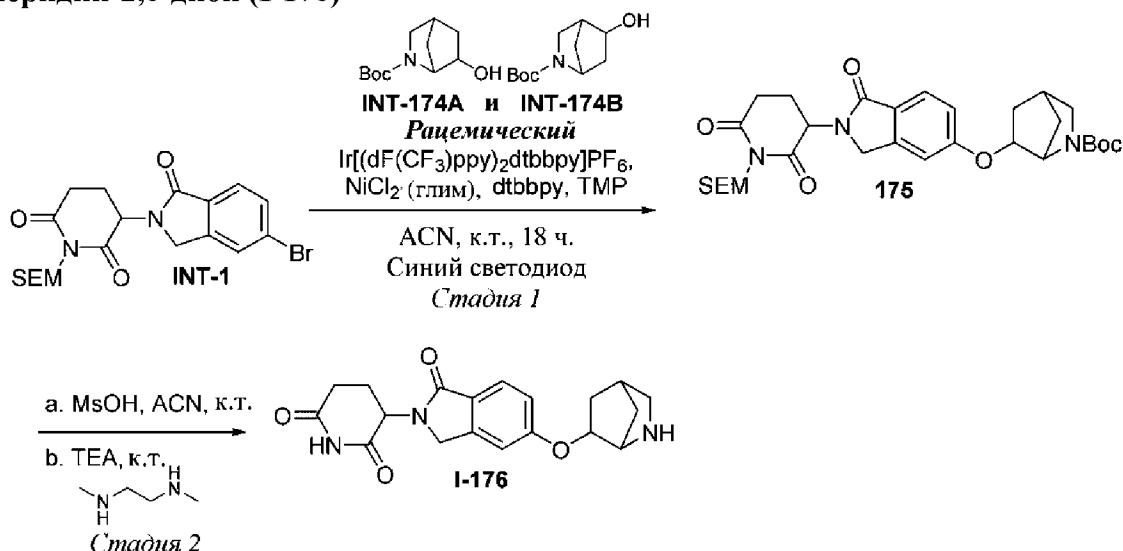
MsOH (487 мг, 0,33 мл, 5,1 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата **171** (300 мг, 0,51 ммоль) в ACN (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли по каплям Et_3N (667 мг, 0,92 мл, 6,6 ммоль), затем DMEDA (89 мг, 0,11 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (10-40% ACN в воде с 10 mM NH_4HCO_3 в качестве модификатора). Фракции с чистым продуктом собирали и концентрировали с получением 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **172** в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07-7,04 (s, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,94-4,73 (m, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 182,6.

*Стадия 4. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-173)*

Ацетальдегид (107 мг, 0,97 ммоль, 40%) и 2 M ZnCl_2 в THF (132 мг, 0,48 мл, 0,97 ммоль) добавляли в раствор 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **172** (70 мг, 0,19 ммоль) в смеси THF/EtOH в

соотношении 1:1 (1,0 мл) при к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли NaBH_3CN (37 мг, 0,58 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (0-20% ACN в воде с 0,225% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие чистый продукт, собирали и концентрировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-173** в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390,2. ^1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3 + D_2O) δ 8,35-8,27 (m, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,06 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,13-4,92 (m, 2H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,44-4,27 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 5H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 0,5H), 1,91-1,83 (m, 0,5H), 1,14-1,04 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ 182,5.

Пример 61. 3-(5-((2-Азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-176)



Стадия 1. *rac*-трет-Бутил-6-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (**175**)

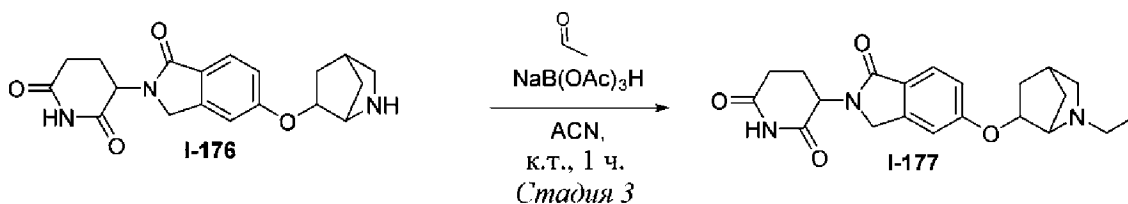
Рацемическую смесь региоизомеров трет-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата **INT-174A** и **INT-174B** (941 мг, 4,41 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (2,00 г, 4,41 ммоль), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})(\text{PF}_6)$ (0,050 г, 0,044 ммоль) и NiCl_2 (глим) (48 мг, 0,22 ммоль), dtbbpy (59 мг, 0,221 ммоль) в ACN (20 мл) продували азотом в течение 10 мин. Затем добавляли TMP (0,78 мл, 4,6 ммоль). Реакционную смесь помещали в 450 нм-фотореактор РепнОС m1, работающий под синим светодиодным светом, при к. т. на 24 ч. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептанах) с получением **175** (1,8 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[\text{M}-\text{H}]^-$: 584,4

Стадия 2. *rac*-3-(5-((2-Азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-дион (I-176)).

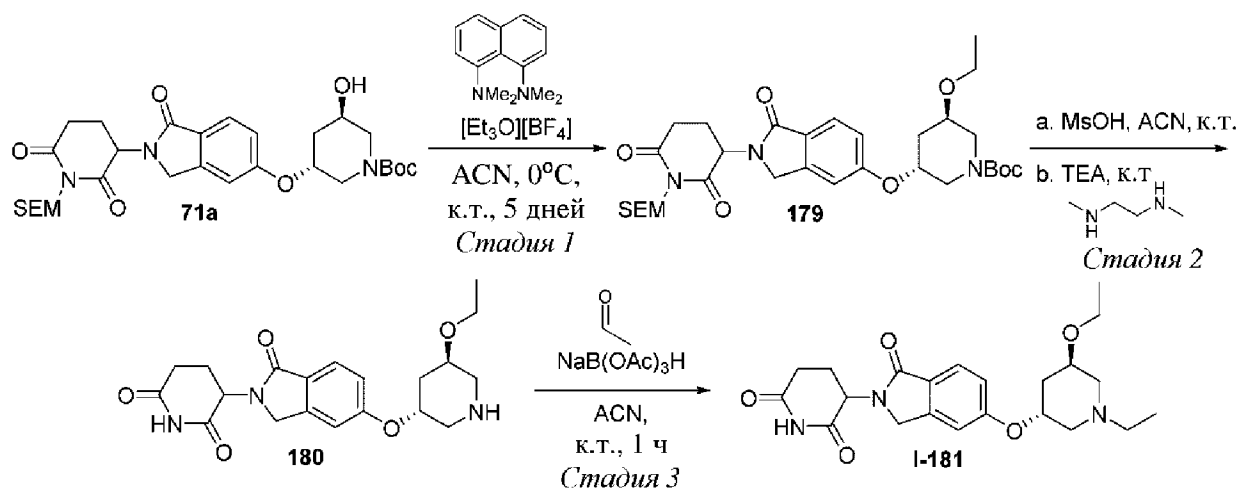
Соединение **I-176** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с **175** (1,0 г, 1,7 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель, и концентрировали, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH:Et3N (об./об./об.=75:25:1) в DCM), затем элюент заменяли на (0-100% смесь EtOH/DCM с 1% триэтиламино) с получением **I-176**. LCMS $[M+H]^+$: 356,2.

Пример 62. *rac*-3-(5-((2-Этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Во флакон, содержащий 3-(5-((2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **I-176** (140 мг, 0,394 ммоль) и ACN (4,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (250 мг, 1,2 ммоль), затем ацетальдегид (45 мкл, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **I-177** *rac*-3-(5-((2-этил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, LCMS $[M+H]^+$: 384,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04-6,92 (m, 1H), 5,07 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,52 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,46-4,11 (m, 2H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,55 (d, J=4,3 Гц, 2H), 2,46-2,25 (m, 4H), 1,95 (d, J=17,0 Гц, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,42 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,00 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 63. 3-(5-(((3R,5R)-5-Этокси-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-181)



Стадия 1. **трет-Бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксипиперидин-1-карбоксилат (179)**

К перемешиваемому раствору N^1,N^1,N^8,N^8 -тетраметилнафталин-1,8-диамина (155 мг, 0,725 ммоль) и трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **71a** (пример 34a) (225 мг, 0,382 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли по каплям тетрафторборат триэтилоксония в виде 1 М раствора в DCM (650 мкл, 0,650 ммоль) при 0°C при положительном давлении азота. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтровали над Celite® с помощью ацетона и растворители удаляли при пониженном давлении. Данный неочищенный материал **179** переносили в полученном виде без дополнительной очистки. LCMS $[M+NH_4]^+$: 634,4

Стадия 2. **3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (180)**

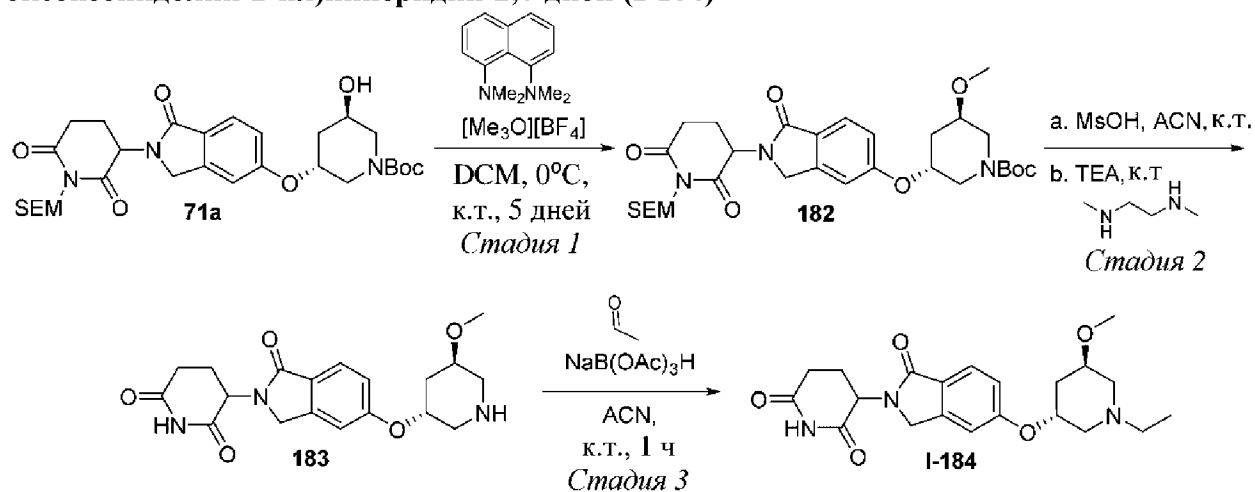
Соединение **180** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксипиперидин-1-карбоксилата **179** (236 мг, 0,382 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Материал применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 388,3.

Стадия 3. **3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-181)**

Во флакон, содержащий 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (148 мг, 0,382 ммоль) и ACN (2,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (243 мг, 1,2 ммоль), затем ацетальдегид (43 мкл, 0,764 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали

смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et3N (об./об./об.=75:25:1) в DCM), затем посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-этокси-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-181**. LCMS [M+H]⁺: 416,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46-8,27 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,75 (dd, J=6,6, 3,5 Гц, 1H), 4,42-4,21 (m, 2H), 3,67 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,56-3,36 (m, 2H), 2,91 (ddd, J=17,3, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,73-2,54 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 3H), 2,22 (dd, J=11,0, 7,1 Гц, 1H), 1,97 (ddd, J=11,3, 5,7, 3,0 Гц, 2H), 1,73 (t, J=10,1 Гц, 1H), 1,09 (td, J=6,9, 1,3 Гц, 3H), 0,96 (td, J=7,2, 1,5 Гц, 3H).

Пример 64. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-184)



Стадия 1. *трет*-Бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метоксипиперидин-1-карбоксилат (182)

К перемешиваемому раствору *N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸-тетраметилнафталин-1,8-диамина (155 мг, 0,725 ммоль) и *трет*-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **71a** (пример 34a) (225 мг, 0,382 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли тетрафторборат триметилоксония (96 мг, 0,649 ммоль) при 0°C при положительном давлении азота. После завершения добавления реакцию смесь нагревали до к. т. и перемешивали 24 ч. Реакционную смесь фильтровали над Celite® с помощью ацетона и растворители удаляли при пониженном давлении. Данный неочищенный материал **182** переносили в полученном виде без дополнительной очистки. LCMS [M-H]⁻: 602,2.

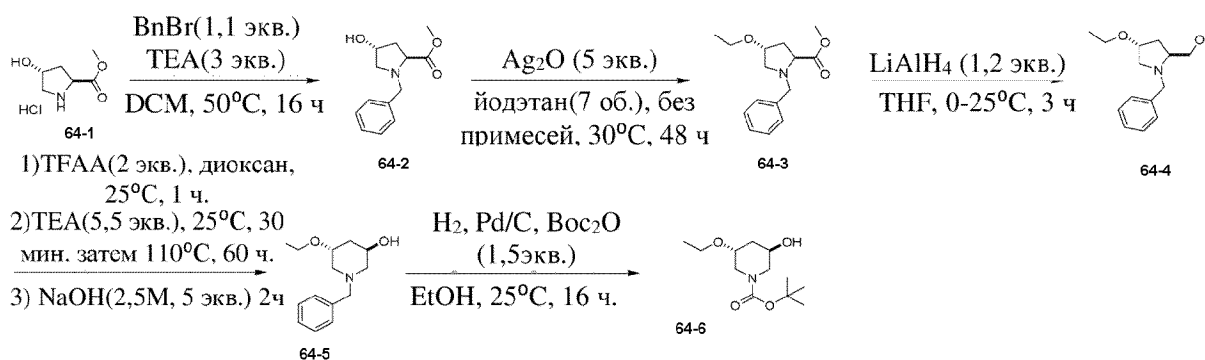
Стадия 2. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (183)

Соединение **183** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с *трет*-бутил-(3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метоксипиперидин-1-карбоксилата **182** (230 мг, 0,381 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Материал применяли непосредственно в следующей реакции без очистки. LCMS $[M+H]^+$: 374,3.

Стадия 3. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-184)

Во флакон, содержащий 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **183** (142 мг, 0,380 ммоль) и ACN (2,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (242 мг, 1,1 ммоль), затем ацетальдегид (43 мкл, 0,761 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли в смеси DMSO/вода/MeCN (об./об./об.=1:1:1) и очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH_4OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-184**. LCMS $[M+H]^+$: 402,3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,42-8,24 (m, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,72 (dd, $J=6,3, 3,2$ Гц, 1H), 4,46-4,17 (m, 2H), 3,55 (q, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,24 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 3H), 2,44-2,25 (m, 5H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 0,96 (td, $J=7,2, 1,5$ Гц, 3H).

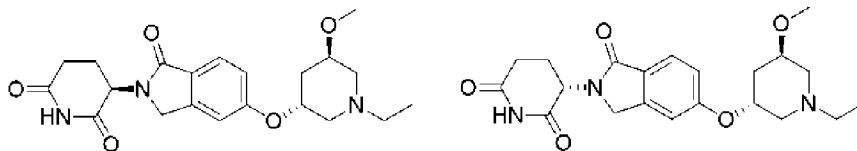
В качестве альтернативы **пример 64** может быть синтезирован в соответствии со схемой ниже, согласно которой этоксильная группа заменена метоксильной группой (например, с применением йодметана):



Синтез может быть осуществлен в соответствии с процедурами из литературы, например, в соответствии с Cossy, J. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693-1699. Промежуточное соединение **64-6** затем подвергают реакции сочетания с INT-1, например,

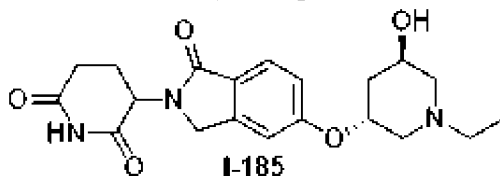
в соответствии с процедурой в общем способе VI. Оставшиеся стадии, указанные в **примере 64**, могут затем применяться для получения 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

Пример 65-1 и 65-2. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, пик 1 и пик 2



Диастереомерную смесь **I-184** (0,22 г, 0,53 ммоль) разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм: (S, S) Whelk-O1; использующийся с CO₂ соразтворитель - 35% смесь ACN:IPA с 0,1% триэтиламина; при 80 г/мин. при 125 бар при 25°C] с получением двух диастереомеров. **Пример 65-1, пик 1.** Диастереомер 1, 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 3,77 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,75-3,48 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,90 (ddd, *J*=18,1, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,75-2,54 (m, 3H), 2,48-2,27 (m, 5H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H), 0,97 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). **Пример 65-2, пик 2.** Диастереомер 2, 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-метоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 5,29 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,75-3,48 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,90 (ddd, *J*=18,1, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,75-2,54 (m, 3H), 2,48-2,27 (m, 5H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H), 0,97 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). Абсолютная стереохимия при атоме углерода глутаримида двух стереоизомеров, соответствующих двум пикам продуктов, не была определена.

Пример 66. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-185)



Пример 66 (I-185) синтезировали по аналогии с **примером 34**, начиная с **примера 34a (71a)**

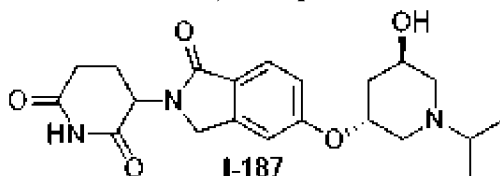
Стадия 1. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (186)

LCMS [M+H]⁺: 360,2.

Стадия 2. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-Этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-185)

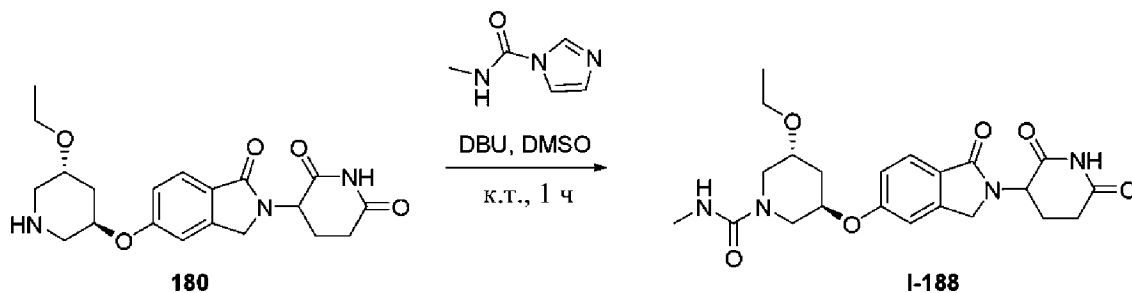
В раствор 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **186** (200 мг, 0,56 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (354 мг, 1,67 ммоль) в EtOH (2 мл) и MeCN (1 мл) добавляли ацетальдегид (0,063 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:трифторэтанол в соотношении 4:1 (3-кратно). Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (5-20% ацетонитрил в воде с 0,1% NH₄OH в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((3*R*,5*R*)-1-этил-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-185** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 388,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,47-4,18 (m, 2H), 3,86 (br. s, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,63 (d, J=12,2 Гц, 3H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,10 (d, J=9,1 Гц, 1H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,64 (t, J=11,4 Гц, 1H), 0,99-0,96 (m, 3H).

Пример 67. 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-Гидрокси-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-187)



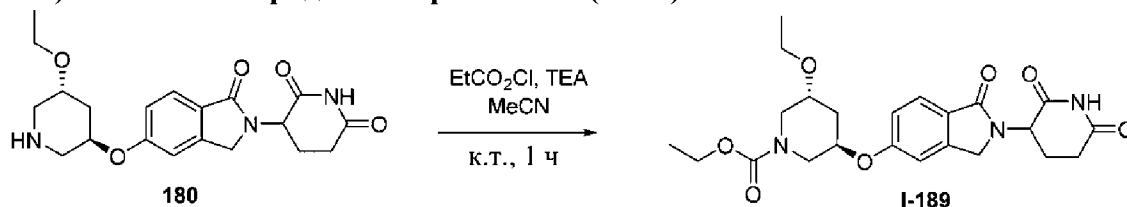
В суспензию 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **186** (пример 66, стадия 1) (2,41 г, 6,71 ммоль) в ацетоне (15 мл) и DMF (5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,84 г, 13,4 ммоль), затем уксусную кислоту (0,77 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM:трифторэтанол в соотношении 4:1 (3-кратно). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (силикагель, насыщенный в Et₃N, 1-15% EtOH в DCM). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((3*R*,5*R*)-5-гидрокси-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-187**) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 402,4. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,87 (q, J=9,2 Гц, 1H), 3,01-2,68 (m, 6H), 2,47 (td, J=13,2, 4,8 Гц, 2H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,07 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Пример 68. (3*R*,5*R*)-3-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этокси-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (I-188)



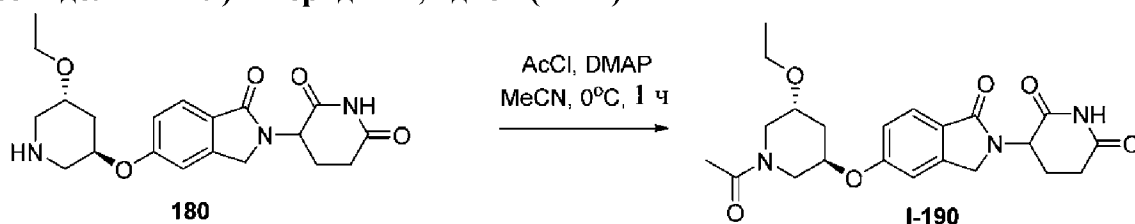
Во флакон, содержащий 3-(5-((5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (пример 63, стадия 2) (100 мг, 0,258 ммоль) и DBU (78 мкл, 0,516 ммоль) в DMSO (1,0 мл), добавляли N-метил-1-имидазолкарбоксамид (58 мг, 0,464 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой (15-35% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (3R,5R)-3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксипиперидин-1-карбоксамид **I-188**. LCMS $[M+H]^+$: 445,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,43 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,49-4,17 (m, 2H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,42 (ddd, $J=9,3, 6,9, 2,2$ Гц, 2H), 3,25 (dd, $J=15,7, 9,1$ Гц, 1H), 3,00-2,79 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,38 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 2,10-1,84 (m, 3H), 1,08 (td, $J=7,0, 0,9$ Гц, 3H).

Пример 69. Этил-(3R,5R)-3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксипиперидин-1-карбоксилат (I-189)



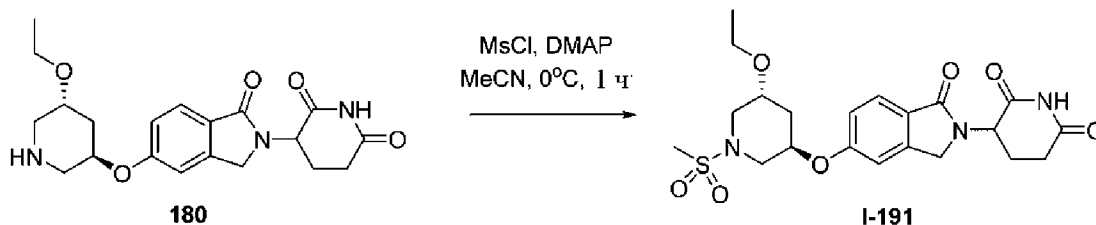
Во флакон, содержащий 3-(5-((5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (пример 63, стадия 2) (130 мг, 0,336 ммоль) и TEA (94 мкл, 0,67 ммоль) в ACN (2,0 мл), охлажденный на бане с ледяной водой, добавляли этилхлорформат (65 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (25-45% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора, колонка циано 30×100). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением этил-(3R,5R)-3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-этоксипиперидин-1-карбоксилата **I-189**. LCMS $[M+H]^+$: 460,4. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J=32,1$ Гц, 1H), 4,47-4,18 (m, 2H), 4,08-3,36 (m, 8H), 3,22-2,82 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 2,20-1,77 (m, 3H), 1,09 (t, $J=7,0$ Гц, 5H), 0,93 (s, 1H).

Пример 70. 3-(5-(((3R,5R)-1-Ацетил-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-190)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,5R)-1-ацетил-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (пример 63, стадия 2) (100 мг, 0,258 ммоль) и DMAP (63 мг, 0,52 ммоль) в ACN (3,0 мл), охлажденный на бане с ледяной водой, добавляли ацетилхлорид (27 мкл, 0,39 ммоль). Через 1 ч. реакцию смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой (15-35% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,5R)-1-ацетил-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-190**. LCMS [M+H]⁺: 430,4. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (dd, J=12,2, 8,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,09 (t, J=9,4 Гц, 1H), 5,18-5,05 (m, 1H), 4,88-4,58 (m, 1H), 4,45 (dd, J=7,3, 3,3 Гц, 2H), 4,33-4,15 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,74-3,42 (m, 4H), 3,19-3,07 (m, 1H), 2,96-2,71 (m, 2H), 2,47 (dd, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 3H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,26-1,11 (m, 3H).

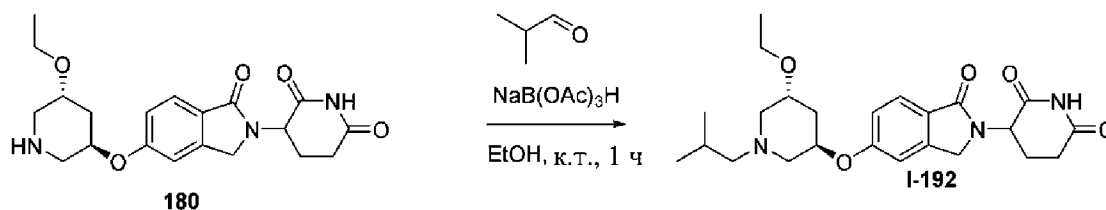
Пример 71. 3-(5-(((3R,5R)-5-Этокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-191)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,5R)-5-этокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (100 мг, 0,258 ммоль) и DMAP (63 мг, 0,52 ммоль) в ACN (4,0 мл), охлажденный на бане с ледяной водой, добавляли метансульфонилхлорид (24 мкл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой (5-95% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора, колонка циано 30×100). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,5R)-5-этокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-191**. LCMS [M+H]⁺: 466,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,61-3,42 (m, 3H), 3,38 (d, J=4,2 Гц, 2H), 3,05 (dd, J=12,2, 7,2 Гц, 1H), 2,94

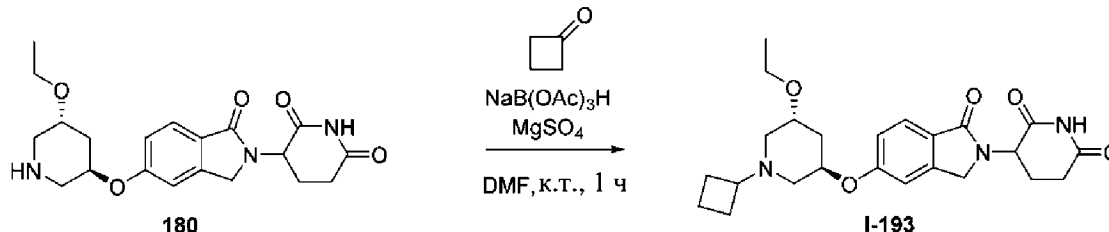
(s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,62 (t, J=20,5 Гц, 1H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,06 (d, J=11,1 Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,11 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 72. 3-(5-(((3R,5R)-5-Этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-192)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (пример 63, стадия 2) (150 мг, 0,387 ммоль) и EtOH (2,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (164 мг, 0,774 ммоль), затем изобутиральдегид (42 мкл, 0,58 ммоль). Через 15 мин. добавляли дополнительное количество 1,5 экв. (53 мкл, 0,58 ммоль) изобутиральдегида. Через 1 ч. добавляли дополнительное количество 1,5 экв. (53 мкл, 0,58 ммоль) изобутиральдегида. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали. Неочищенное масло разбавляли в смеси вода:MeCN в соотношении 2:1 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,5R)-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-192**. LCMS [M+H]⁺: 444,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,45-4,14 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,57-3,37 (m, 2H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 3H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,19 (t, J=9,4 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=7,9, 2,0 Гц, 2H), 1,97 (d, J=4,5 Гц, 2H), 1,69 (t, J=10,1 Гц, 2H), 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,79 (ddd, J=9,9, 6,6, 2,3 Гц, 6H).

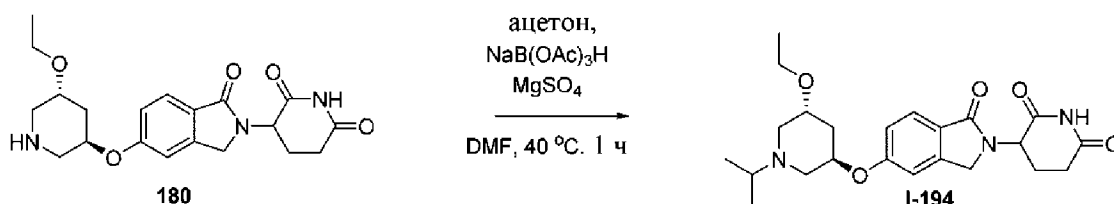
Пример 73. 3-(5-(((3R,5R)-1-Циклобутил-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-193)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (пример 63, стадия 2) (150 мг, 0,387 ммоль), MgSO₄ (95,5 мг, 0,774 ммоль) и DMF (2,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (123 мг, 0,581 ммоль), затем циклобутанон (290 мкл, 3,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/TFE в соотношении 4:1 три раза.

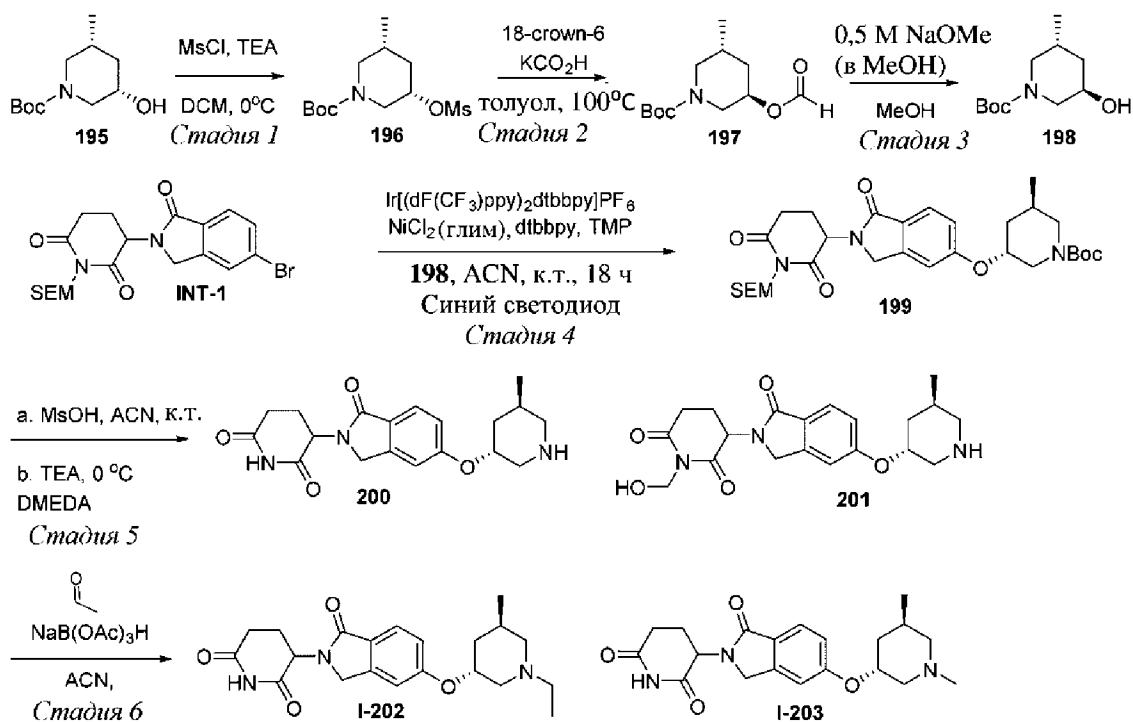
Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали, затем повторно разбавляли в смеси вода/MeCN в соотношении 2:1 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,5R)-1-циклобутил-5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-193**. LCMS [M+H]⁺: 442,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 2H), 2,98-2,55 (m, 3H), 2,46-2,27 (m, 3H), 2,19-1,50 (m, 11H), 1,09 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 74. 3-(5-(((3R,5R)-5-Этокси-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-194)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((5-этоксипиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **180** (пример 63, стадия 2) (150 мг, 0,387 ммоль), MgSO₄ (95,5 мг, 0,774 ммоль) и DMF (2,0 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (123 мг, 0,581 ммоль), затем ацетон (284 мкл, 3,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали, затем повторно разбавляли в смеси вода/MeCN в соотношении 2:1 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,5R)-5-этокси-1-изопропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-194**. LCMS [M+H]⁺: 430,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,71 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,48-4,17 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,55-3,36 (m, 2H), 2,88 (q, J=5,5 Гц, 1H), 2,78-2,54 (m, 5H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,96 (dt, J=14,0, 5,0 Гц, 2H), 1,72 (ddd, J=12,6, 8,0, 3,6 Гц, 1H), 1,09 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,92 (ddd, J=10,6, 6,6, 1,6 Гц, 6H).

Пример 75-1 и 75-2. 3-(5-(((3R,5R)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-202) и 3-(5-(((3R,5R)-1,5-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-203)



Стадия 1. трет-Бутил-(3R,5S)-3-метил-5-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (196) В раствор трет-бутил-(3S,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (**195**) (4,03 г, 1 экв., 18,7 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,84 г, 3,91 мл, 1,5 экв, 28,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (3,00 г, 2,03 мл, 1,4 экв., 26,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в 150 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Продукты экстрагировали 3-кратно с помощью DCM. Органические слои пропускали через фазоразделитель Isolute и затем объединенный фильтрат концентрировали с получением продукта, представляющего собой трет-бутил-(3R,5S)-3-метил-5-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат **196**, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,54 (tt, $J=10,6, 4,7$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,68 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,27 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,71 (q, $J=5,3$ Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (q, $J=11,8$ Гц, 1H), 0,95 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Стадия 2. трет-Бутил-(3R,5R)-3-(формилокси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (197)

В раствор трет-бутил-(3R,5S)-3-метил-5-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**196**) (5,5 г, 1 экв., 19 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли формиат калия (3,2 г, 2 экв., 37 ммоль) и 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (9,9 г, 2 экв., 37 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 23°C , затем разбавляли водой. Продукты экстрагировали 2-кратно с помощью DCM. Органические слои пропускали через фазоразделитель Isolute и объединенный фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-(3R,5R)-3-(формилокси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата **197** (1,8 г, 7,4 ммоль,

39%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,30-4,14 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 2,92 (dd, $J=14,5$, 2,0 Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,95 (ddq, $J=13,2$, 3,9, 1,9 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (ddd, $J=15,0$, 12,3, 3,0 Гц, 1H), 0,89 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Стадия 3. трет-Бутил-(3R,5R)-3-(гидроксид)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (198) В раствор трет-бутил-(3R,5R)-3-(формилокси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (197) (1,8 г, 1 экв., 7,4 ммоль) в MeOH (15 мл) при 23°C добавляли метоксид натрия (0,48 г, 18 мл, 0,5 молярный в MeOH, 1,2 экв., 8,9 ммоль). Реакционную смесь выливали в колбу, содержащую воду. Продукты экстрагировали 2-кратно с помощью DCM. Органические слои пропускали через фазоразделитель Isolute и объединенный фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-(3R,5R)-3-гидроксид-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (198) (1,55 г, 7,1 ммоль, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,01-3,82 (m, 3H), 2,98 (dd, $J=13,6$, 2,0 Гц, 1H), 2,45 (dd, $J=13,1$, 10,2 Гц, 1H), 1,99 (dtd, $J=10,6$, 6,8, 3,8 Гц, 1H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (ddd, $J=13,8$, 11,1, 2,9 Гц, 1H), 0,88 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Стадия 4. трет-Бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (199)

Трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (199) синтезировали по аналогии с **примером 52, стадия 1**, начиная с трет-бутил-(3R,5R)-3-гидроксид-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (198). С помощью очистки посредством хроматографии на силикагеле (0-100% ацетон в гептане) получали трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат 199. LCMS $[\text{M}-\text{H}]^-$: 586,3.

Стадия 5. 3-(5-(((3R,5R)-5-Метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (200) и 1-(гидроксиметил)-3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (201)

В раствор трет-бутил-(3R,5R)-3-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (199) (12,0 г, 1 экв., 20,3 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (9,78 г, 6,61 мл, 5 экв., 102 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакционную колбу продували потоком газообразного азота, добавляя при этом триэтиламин (20,6 г, 28,4 мл, 10 экв., 204 ммоль) при 0°C. N^1, N^2 -диметилэтан-1,2-диамин (DMEDA) (2,87 г, 3,49 мл, 1,6 экв., 32,6 ммоль) быстро добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната (400 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2x 200 мл). Объединенные экстракты пропускали через фазоразделитель и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением смеси 3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

(200) и 1-(гидроксиметил)-3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (201) в виде бежевого твердого вещества (6,0 г). Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 6. 3-(5-(((3R,5R)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-202) и 3-(5-(((3R,5R)-1,5-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-203)

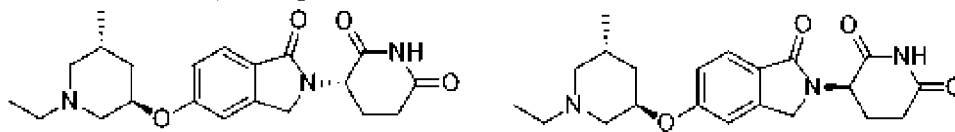
Во флакон, содержащий смесь 3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (200) и 1-(гидроксиметил)-3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (201) (6,0 г) в EtOH (300 мл), охлажденную до 0°C на бане с ледяной водой, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,1 г, 34 ммоль), затем ацетальдегид (1,4 мл, 25,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли и пропускали через фазоразделитель и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением 3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-202** (153 мг, 0,29 ммоль) в виде белого твердого вещества и 3-(5-(((3R,5R)-1,5-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-203**. 3-(5-(((3R,5R)-1,5-Диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-203**) растворяли в смеси DMSO:вода:ACN (об./об./об.=1:1:1) и дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Испытуемые пробирки, содержащие продукт, собирали и выливали в колбу для разделения, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали смесью DCM/TFE в соотношении 4:1 и пропускали через фазоразделитель Isolute и растворители концентрировали. Неочищенное масло повторно разбавляли в смеси вода/MeCN в соотношении 2:1 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,5R)-1,5-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-203** (0,19 г, 0,51 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Пример 75-1. 3-(5-(((3R,5R)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-202); LCMS [M+H]⁺: 386,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,51-4,14 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,68 (d, J=18,3 Гц, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,21 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,86 (d, J=14,0 Гц, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,28 (t, J=12,0 Гц, 1H), 0,94 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,89-0,83 (m, 3H).

Пример 75-2. 3-(5-(((3R,5R)-1,5-Диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-203); LCMS [M+H]⁺: 372,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,47-4,13 (m, 2H), 2,98-2,73 (m, 2H), 2,61 (t, J=20,5 Гц, 2H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,09 (d, J=23,0 Гц, 4H), 1,97 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,85 (d, J=13,9 Гц, 1H),

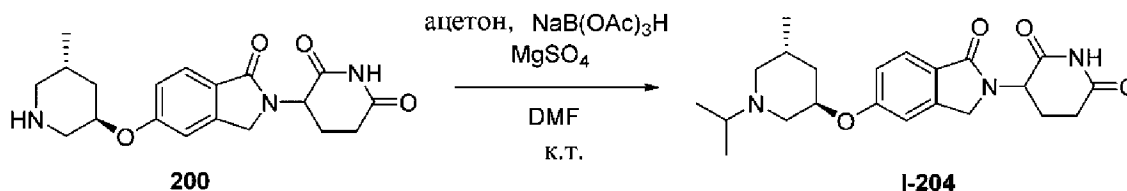
1,66 (m, 1H), 1,24 (t, J=12,3 Гц, 1H), 0,92-0,81 (m, 3H).

Пример 76-1 и 76-2. 3-(5-(((3R,5R)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, пик 1 и пик 2



Диастереомерную смесь 3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-202**) (пример 75-1) разделяли посредством хиральной SFC [колонка 21×250 мм Whelk-O1; использующийся с CO₂ соразтворитель - 35% смесь IPA:ACN с 0,1% TEA; при 80 г/мин. при 125 бар при 25°C] с получением отдельных диастереомеров: **Пример 76-1, пик 1** Диастереомер 1, 3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 3,49 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,44-4,21 (m, 2H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,23 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,86 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,71 (t, J=10,2 Гц, 1H), 1,36-1,23 (m, 1H), 0,95 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (d, J=6,7 Гц, 3H). **Пример 76-1, пик 2** Диастереомер 2, 3-(5-(((3R,5R)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, в виде белого твердого вещества. Хиральная SFC, Rt 5,04 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,44-4,21 (m, 2H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,23 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,86 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,71 (t, J=10,2 Гц, 1H), 1,36-1,23 (m, 1H), 0,95 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (d, J=6,7 Гц, 3H). Абсолютная стереохимия при атоме углерода глутаримида двух стереоизомеров, соответствующих двум пикам продуктов, не была определена.

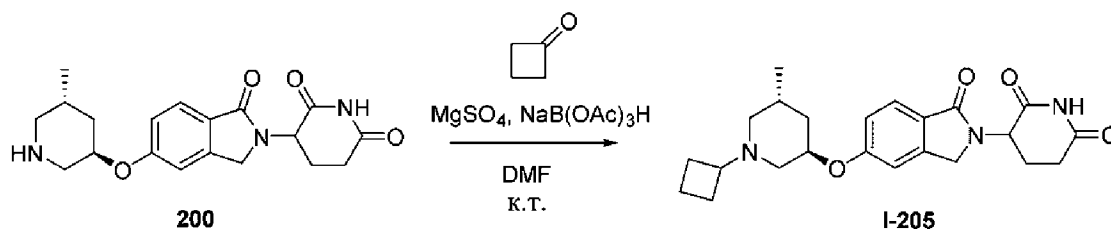
Пример 77. Формиатная соль 3-(5-(((3R,5R)-1-изопропил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-204**)**



Во флакон, содержащий (**200**) (0,14 г, 0,38 ммоль) и DMF (2 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,12 г, 0,58 ммоль) и MgSO₄ (95 мг, 0,77 ммоль), затем ацетон (0,28 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли и пропускали через фазоразделитель и объединенный фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (0-

100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением продукта. Материал растворяли в смеси DMSO:вода:ACN (об./об./об.=1:1:1) и дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3R,5R)-1-изопропил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-204** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,18 (s, 1H) (формиатная соль), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,68 (br. s, 1H), 4,45-4,14 (m, 2H), 2,97-2,74 (m, 2H), 2,65 (td, J=15,9, 8,4 Гц, 2H), 2,46-2,25 (m, 3H), 1,95 (t, J=10,4 Гц, 3H), 1,83 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,99-0,79 (m, 9H).

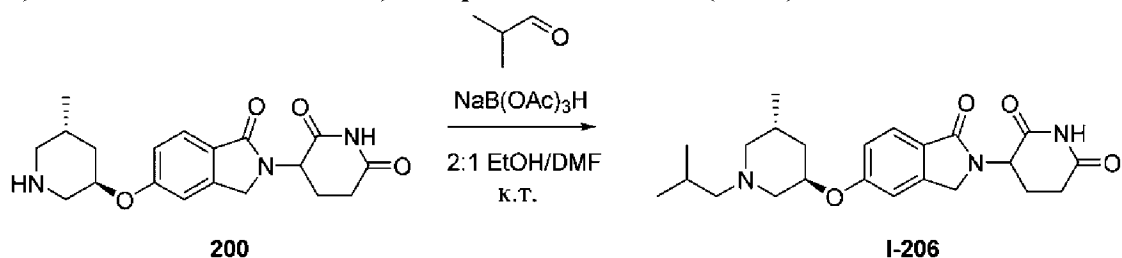
Пример 78. Формиатная соль 3-(5-(((3R,5R)-1-циклобутил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-205)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**200**) (0,1 г, 0,3 ммоль) и DMF (1 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (97 мг, 0,46 ммоль) и MgSO₄ (75 мг, 0,61 ммоль), затем циклобутанон (228 мкл, 3,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли и пропускали через фазоразделитель и объединенный фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM) с получением продукта. Материал растворяли в смеси DMSO:вода:ACN (об./об./об.=1:1:1) и дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (15-40% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3R,5R)-1-циклобутил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-205** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 412,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,50-4,15 (m, 2H), 2,97-2,54 (m, 5H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,09-1,72 (m, 7H), 1,56 (dd, J=19,0, 9,3 Гц, 4H), 1,28 (t, J=13,1 Гц, 1H), 0,86 (d, J=6,7 Гц, 3H).

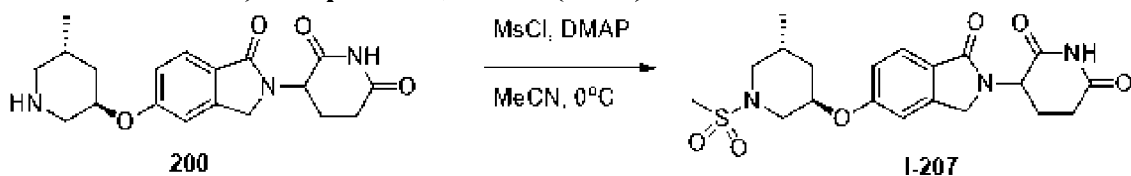
Пример 79. Формиатная соль 3-(5-(((3R,5R)-1-изобутил-5-метилпиперидин-3-

ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-206)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**200**) (179 мг, 0,5 ммоль) и EtOH (2 мл) и DMF (1 мл), добавляли триацетоксигидрид натрия (212 мг, 1 ммоль), затем изобутиральдегид (68 мкл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/TFE в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли и пропускали через фазоразделитель и объединенный фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептанах) с получением продукта. Материал растворяли в смеси DMSO:вода:ACN (об./об./об.=1:1:1) и дополнительно очищали посредством основной HPLC с обращенной фазой (35-60% ACN в воде с 5 mM NH₄OH в качестве модификатора). Перед сбором образцов испытываемые пробирки содержали 3 капли муравьиной кислоты. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением формиатной соли 3-(5-(((3R,5R)-1-изобутил-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-206** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 414,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,47-4,13 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 2H), 2,71-2,54 (m, 2H), 2,36 (dd, J=13,5, 9,1 Гц, 2H), 2,20 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,90-1,62 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,84-0,75 (m, 6H).

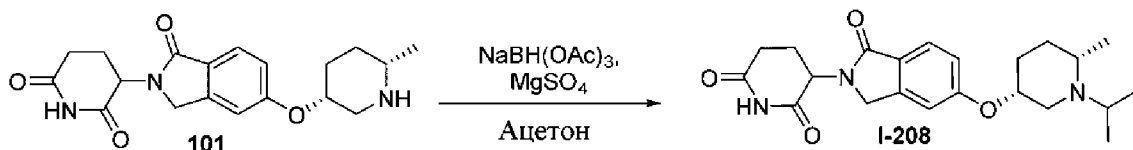
Пример 80. 3-(5-(((3R,5R)-5-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-207)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**200**) (200 мг, 0,56 ммоль) и DMAP (137 мг, 1,12 ммоль) в ACN (3,0 мл), охлажденный на бане с ледяной водой, добавляли метансульфонилхлорид (65 мкл, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM три раза. Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой

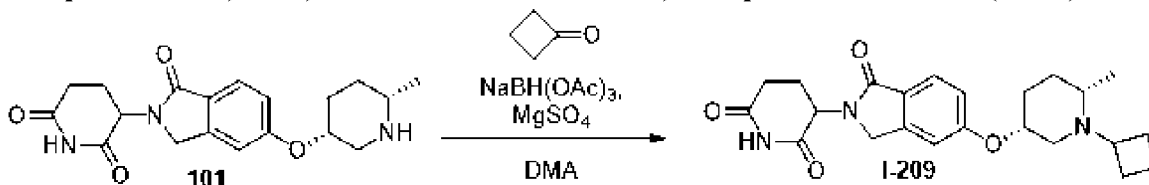
(10-30% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,5R)-5-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-207**. LCMS $[M+H]^+$: 436,4. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,07 (dt, $J=8,3, 2,6$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 4,81 (t, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,48-4,22 (m, 2H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,54 (dd, $J=11,8, 3,9$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J=13,2, 2,0$ Гц, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,60 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,36 (td, $J=13,3, 4,6$ Гц, 1H), 2,13-1,88 (m, 3H), 1,37 (td, $J=12,8, 2,7$ Гц, 1H), 0,88 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 81. 3-(5-(((3R,6S)-1-Изопропил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-208)



В суспензию 3-(5-(((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **101** (пример 41, стадия 2) (98 мг, 0,27 ммоль), $MgSO_4$ (66 мг, 0,55 ммоль) в ацетоне (1,5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (99 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 9 дней. Реакционную смесь разбавляли смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM). Материал разбавляли смесью ACN:вода в соотношении 1:3 и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,6S)-1-изопропил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-208** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,5. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,38 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,98-2,77 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,59 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,47-2,28 (m, 2H), 1,97 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,55 (q, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,02 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,90 (dd, $J=6,6, 3,2$ Гц, 3H), 0,86 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Пример 82. Гидрохлоридная соль 3-(5-(((3R,6S)-1-циклобутил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-209)



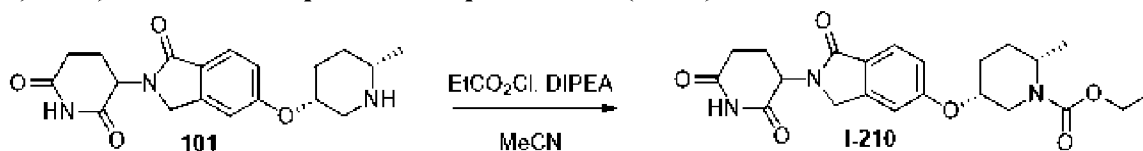
В суспензию 3-(5-(((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **101** (пример 41, стадия 2) (98 мг, 0,27 ммоль), $MgSO_4$ (66 мг, 0,55 ммоль) и 1-оксоциклобутана (0,5 мл, 7,1 ммоль) в DMA (1,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,23 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.

т. в течение 9 дней. Реакционную смесь разбавляли смесью DCM:iPrOH в соотношении 4:1 и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой пропускали через фазоразделитель и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в DCM).

3-(5-(((3R,6S)-1-Циклобутил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион суспендировали в ацетонитриле/H₂O (3/1 мл). Затем добавляли 1 М водный раствор HCl (1 эквивалент) и растворитель концентрировали in vacuo с получением гидрохлоридной соли 3-(5-(((3R,6S)-1-циклобутил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде белого твердого вещества (9,1 мг).

Твердое вещество растворяли в водном растворе HCl (1,0 М, 210 мкл, 0,210 ммоль) и раствор лиофилизировали в течение ночи с получением гидрохлоридной соли 3-(5-(((3R,6S)-1-изопропил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-209** (93 мг, 0,21 ммоль, 76%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 412,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,19-11,04 (m) и 9,63-9,39 (m) (1H), 10,98 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,37-7,08 (m, 2H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,98 (bs) и 4,95-4,83 (m) (1H), 4,42 (d, J=16,9 Гц, 1H), 4,29 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,90 (dq, J=38,2, 8,2 Гц, 1H), 3,70-3,56 (m) и 3,56-3,45 (m) (1H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,14-1,61 (m, 7H), 1,34 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 2H).

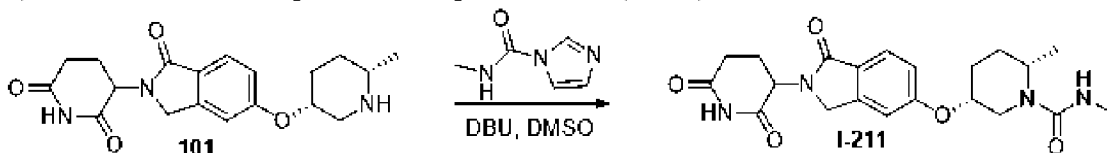
Пример 83. Этил-(2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (I-210**)**



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **101** (пример 41, стадия 2) (130 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (130 мкл, 0,74 ммоль) в ACN (2,0 мл), охлажденный на бане с ледяной водой, добавляли этилхлорформиат (60 мкл, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой (5-95% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора, колонка циано 30×100). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением этил-(2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата **I-210** в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 430,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,07

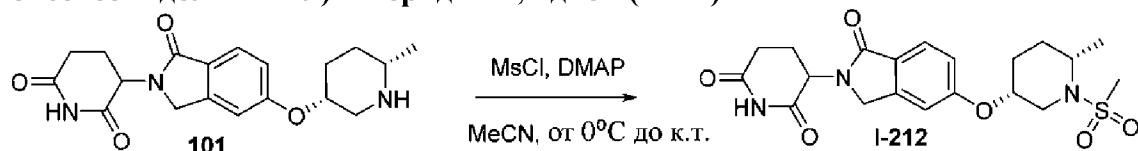
(dd, $J=13,3$, $5,1$ Гц, 1H), 4,39 (dd, $J=16,5$, $4,8$ Гц, 2H), 4,35-4,22 (m, 2H), 4,15 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 4,06 (qd, $J=7,1$, $4,8$ Гц, 2H), 3,00-2,79 (m, 2H), 2,59 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 2,38 (qd, $J=13,5$, $4,7$ Гц, 1H), 2,00 (t, $J=15,2$ Гц, 2H), 1,83-1,53 (m, 3H), 1,19 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,15 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 84. (2S,5R)-5-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-N,2-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-211)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **101** (пример 41, стадия 2) (75 мг, 0,21 ммоль) и DBU (59 мкл, 0,39 ммоль) в DMSO (1,0 мл), добавляли N-метил-1-имидазолкарбоксамид (47 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой (15-35% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-N,2-диметилпиперидин-1-карбоксамид **I-211** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 415,3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, $2,2$ Гц, 1H), 6,57-6,41 (m, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3$, $5,1$ Гц, 1H), 4,46-4,08 (m, 5H), 2,91 (ddd, $J=18,1$, $13,6$, $5,4$ Гц, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 4H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,89-1,49 (m, 3H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

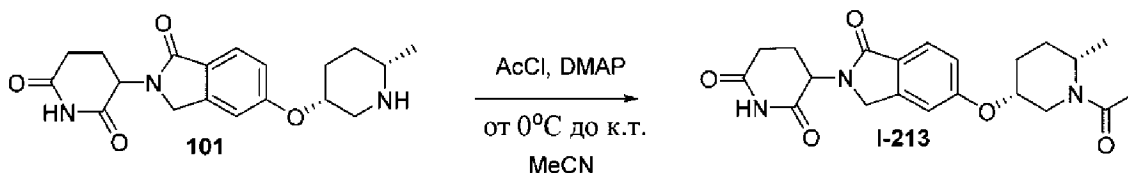
Пример 85. 3-(5-(((3R,6S)-6-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-212)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **101** (100 мг, 0,28 ммоль) и DMAP (68 мг, 0,56 ммоль) в ACN (4,0 мл), охлажденный на бане с ледяной водой, добавляли метансульфонилхлорид (25 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. и при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой (5-95% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора, колонка циано 30×100). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,6S)-6-метил-1-

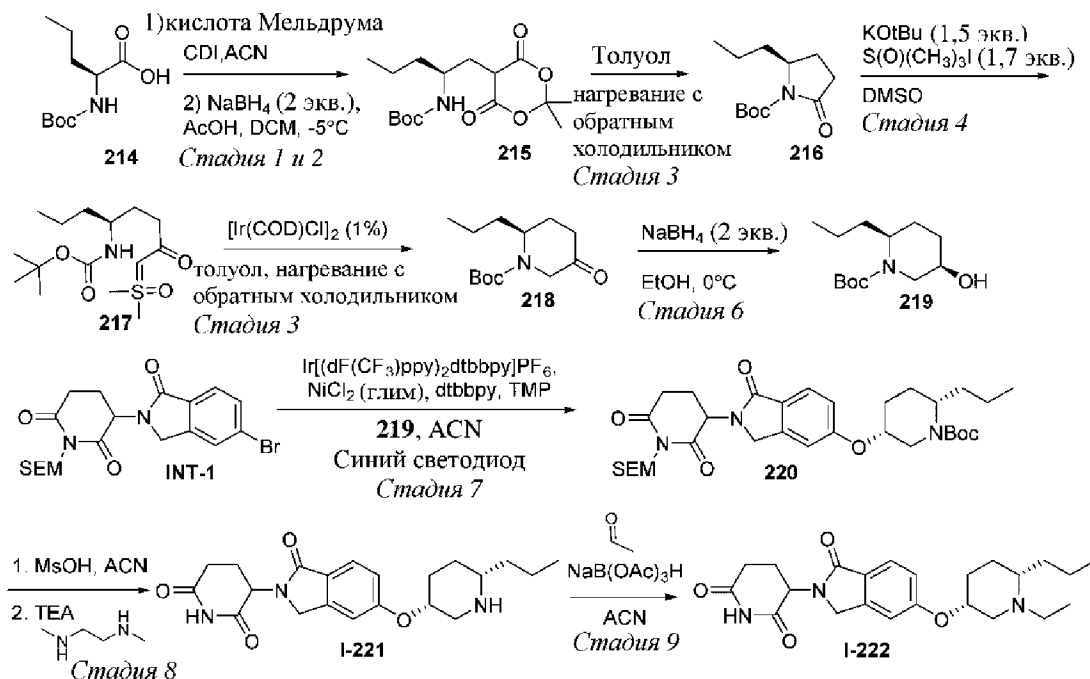
(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-212** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 436,4. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,48 (tt, $J=10,1, 4,4$ Гц, 1H), 4,40 (dd, $J=17,3, 3,9$ Гц, 1H), 4,27 (dd, $J=17,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 2,99 (s, 5H), 2,59 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 2,39 (qd, $J=13,4, 4,8$ Гц, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 2H), 1,23 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 86. 3-(5-(((3R,6S)-1-Ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-213)



Во флакон, содержащий 3-(5-(((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион **101** (пример 41, стадия 2) (100 мг, 0,28 ммоль) и DMAP (68 мг, 0,56 ммоль) в ACN (3,0 мл), охлажденный на бане с ледяной водой, добавляли ацетилхлорид (30 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесью DCM/iPrOH в соотношении 4:1 три раза. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой (5-95% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-(5-(((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-213** в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$: 400,3. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ of a 1,3:1 смесь ротамеров: 10,96 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27 (s) и 7,21 (s) (1H, ротамеров), 7,10 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 5,07 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,75-4,67 (m) и 4,66-4,55 (m) (1H, ротамеров), 4,56-4,45 (m) и 4,32-4,26 (m) (1H, ротамеров), 4,39 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,19-4,08 (m) и 3,93-3,84 (m) (1H, ротамеров), 3,47-3,40 (m) и 3,10 (t, $J=11,9$ Гц) (1H, ротамеров), 2,91 (ddd, $J=18,1, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,59 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 5H), 1,89-1,53 (m, 3H), 1,23 (d, $J=6,7$ Гц) и 1,10 (d, $J=7,0$ Гц) (3H, ротамеров).

Пример 87-1 и 87-2. 3-(1-Оксо-5-(((3R,6S)-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-221) и 3-(5-(((3R,6S)-1-этил-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-222)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамат

В CDI (15 г, 92 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли порциями (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентановую кислоту (**214**) (20 г, 92 ммоль) в течение 15 минут при 15°C . После прекращения выделения газа CO_2 добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (кислота Мельдрума) (14 г, 97 ммоль) при 15°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и неочищенный продукт выливали в 1 М раствор KH_2PO_4 (300 мл), и водную фазу экстрагировали 3-кратно с помощью EtOAc. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором и высушивали с помощью Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования *in vacuo* получали трет-бутил-(S)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамат (36 г) в виде желтого масла. $[\text{M}-\text{H}]^-$: 342,2.

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)пентан-2-ил)карбамат (215)

Раствор трет-бутил-(S)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (16,0 г, 46,6 ммоль) в DCM (250 мл) и AcOH (600 мл), охлажденный до -5°C , и борогидрид натрия (3,53 г, 93,2 ммоль) добавляли порциями в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при -5°C . Солевой раствор (250 мл) медленно добавляли в реакционную смесь при -5°C , затем воду (250 мл) добавляли при 5°C . Две жидкие фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 2-кратно с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. трет-Бутил-(S)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)пентан-2-ил)карбамат **215** (14,7 г) получали в виде желтого масла. $[\text{M}-\text{H}]^-$: 328,3.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-оксо-5-пропилпирролидин-1-карбоксилат (216)

трет-Бутил-(S)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)пентан-2-

ил)карбамат (**215**) (14,7 г, 44,6 ммоль) перемешивали в толуоле с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(S)-2-оксо-5-пропилпирролидин-1-карбоксилата **216** (10,4 г) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,17-4,05 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,42 (ddd, $J=17,7, 9,5, 2,6$ Гц, 1H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,52-1,26 (m, 11H), 1,01-0,91 (m, 3H).

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-(8-(диметил(оксо)-16-сульфанилиден)-7-оксооктан-4-ил)карбамат (217)

2-Метилпропан-2-олат калия (4,21 г, 37,5 ммоль) добавляли в виде твердого вещества с загрузкой в суспензию йодида триметил(оксо)сульфония (9,35 г, 42,5 ммоль) в DMSO (50 мл). Суспензию перемешивали в течение одного часа, затем добавляли трет-бутил-(S)-2-оксо-5-пропилпирролидин-1-карбоксилат (**216**) (5,68 г, 25,0 ммоль) в виде загрузки отдельного твердого вещества и затем выдерживали суспензию в течение одного часа. Воду (500 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь. Водную фазу экстрагировали 3-кратно с помощью EtOAc, затем 3-кратно смесью EtOAc/EtOH в соотношении 9:1. Объединенные органические фракции высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный материал перекристаллизовывали в EtOAc и получали трет-бутил-(S)-(8-(диметил(оксо)-16-сульфанилиден)-7-оксооктан-4-ил)карбамат **217** (2,85 г) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,51-3,97 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,24 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,51-1,20 (m, 13H), 0,90 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-5-оксо-2-пропилпиперидин-1-карбоксилат (218)

Суспензию трет-бутил-(S)-(8-(диметил(оксо)-16-сульфанилиден)-7-оксооктан-4-ил)карбамата (**217**) (2,75 г, 8,61 ммоль) в толуоле (40 мл) дегазировали посредством барботирования азотом в течение 30 минут. Затем добавляли суспензию в течение 1 часа в 80°C дегазированный раствор $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (57,8 мг, 86,1 мкмоль) в толуоле (80 мл). Реакционную смесь выдерживали при 80°C в течение 10 часов и затем охлаждали до к. т. В реакционную смесь добавляли ISOLUTE[®] HM-N (10 г) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-100% EtOAc:EtOH (об./об.=75:25) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-(S)-5-оксо-2-пропилпиперидин-1-карбоксилата **218** (453 мг). $[\text{M}-\text{H}]^-$: 240,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,63-4,06 (m, 2H), 3,52 (d, $J=18,9$ Гц, 1H), 2,41 (dd, $J=7,4, 5,3$ Гц, 2H), 2,22 (dq, $J=13,1, 6,7$ Гц, 1H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,20 (m, 2H), 0,96 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Стадия 6. трет-Бутил-(2S,5R)-5-гидрокси-2-пропилпиперидин-1-карбоксилат (219)

В раствор трет-бутил-(S)-5-оксо-2-пропилпиперидин-1-карбоксилата (**218**) (400 мг, 1,66 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли борогидрид натрия (94,1 мг, 2,49 ммоль) при -5°C и смесь перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл).

Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (4-кратно). Объединенные органические фракции высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (15-100% EtOAc в гептане). Получали трет-бутил-(2S,5R)-5-гидрокси-2-пропилпиперидин-1-карбоксилат **219** (190 мг). $[\text{M}-\text{BOC}]^+$: 144,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,12 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,75-3,46 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,73-1,47 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,17 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 7. **трет-Бутил-(2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-пропилпиперидин-1-карбоксилат (220)**

Соединение **220** получали в соответствии с общим способом VI, начиная с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (0,37 г, 0,81 ммоль) и трет-бутил-(2S,5R)-5-гидрокси-2-пропилпиперидин-1-карбоксилата (**219**)

(0,18 г, 0,74 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% EtOH в DCM). трет-Бутил-(2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-пропилпиперидин-1-карбоксилат **220** (0,38 г) получали в виде коричневого твердого вещества. LCMS $[\text{M}-\text{H}]^-$: 614,2.

Стадия 8. **3-(1-Оксо-5-(((3R,6S)-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-221) (пример 87-1)**

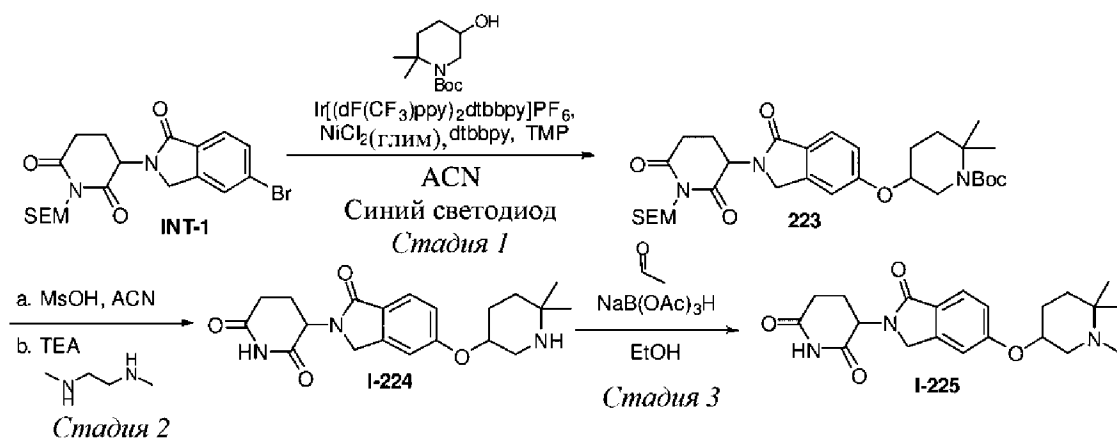
Соединение **I-221** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с трет-бутил-(2S,5R)-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2-пропилпиперидин-1-карбоксилата **220** (0,38 г, 0,61 ммоль). Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-15% EtOH в DCM, модификатор 0,1% Et_3N). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(1-оксо-5-(((3R,6S)-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-221** (0,11 г) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386,3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,87 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 4,97 (dd, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,37-4,08 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,81 (ddd, $J=18,1, 13,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,71 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 2H), 1,60 (t, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,37 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,31-1,11 (m, 6H), 0,77 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

Стадия 9. **3-(5-(((3R,6S)-1-Этил-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-222) (пример 87-2)**

В раствор 3-(1-оксо-5-(((3R,6S)-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-221** (0,11 г, 0,27 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,16 г, 0,74 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли ацетальдегид (0,030 мл, 0,54 ммоль) при 0°C.

Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-(((3R,6S)-1-этил-6-пропилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-222** (0,088 г, 0,21 ммоль, 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 414,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,53 (tt, J=5,9, 2,5 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,90 (ddd, J=18,0, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,78-2,53 (m, 6H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,73-1,54 (m, 3H), 1,53-1,28 (m, 3H), 1,28-1,10 (m, 1H), 0,98-0,82 (m, 6H).

Пример 88-1 и 88-2. 3-(5-((6,6-Диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-224) и 3-(5-((1-этил-6,6-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-225)



Стадия 1. трет-Бутил-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (223)

Соединение **223** получали в соответствии с общим способом VI, начиная с 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона **INT-1** (1,25 г, 2,75 ммоль) и трет-бутил-5-гидрокси-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (630 мг, 2,75 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата **223** (1,43 г) в виде желтого масла. LCMS [M+H]⁺: 600,5.

Стадия 2. 3-(5-((6,6-Диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-224) (пример 88-1)

Соединение **I-224** получали в соответствии с общим способом VII, начиная с трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата **223** (1,43 г, 2,38 ммоль). Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната

натрия и экстрагировали смесью DCM:TFE в соотношении 4:1 три раза. Органические слои объединяли и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOH:Et₃N (об./об.=100:1) в EtOAc). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-((6,6-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-224** (0,56 г) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 372,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,44-4,19 (m, 3H), 2,98 (dd, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,71 (dd, J=12,9, 8,0 Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,37 (qd, J=13,1, 4,4 Гц, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,45-1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

Стадия 3. 3-(5-((1-Этил-6,6-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-225) (пример 88-2)

В раствор 3-(5-((6,6-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-224** (479 мг, 1,29 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (683 мг, 3,22 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли ацетальдегид (0,14 мл, 2,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (об./об./об.=75:25:1) в гептане). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(5-((1-этил-6,6-диметилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона **I-225** (0,29 г, 0,72 ммоль, 56%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺: 400,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,45 (td, J=8,6, 4,2 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,36 (td, J=12,3, 3,4 Гц, 2H), 2,10 (dq, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,64-1,40 (m, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99-0,88 (m, 6H).

Биологические данные

Сокращения

BSA бычий сывороточный альбумин

Cas9 CRISPR-ассоциированный белок 9

CRISPR короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами

crRNA РНК CRISPR

DMEM среда Игла в модификации Дульбекко

DMSO диметилсульфоксид

DTT дитиотреитол

EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота

eGFP усиленный зеленый флуоресцентный белок

FACS активируемая флуоресценцией сортировка клеток

FBS фетальная бычья сыворотка

FITC флюоресцеин

Flt3L лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3, Flt3L

HbF фетальный гемоглобин

HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)

IMDM среда Дульбекко в модификации Искова

KCl хлорид калия

mPB мобилизованная периферическая кровь

PBS фосфатно-солевой буферный раствор

rhEPO рекомбинантный человеческий эритропоэтин

rhIL-3 рекомбинантный человеческий интерлейкин-3

rhIL-6 рекомбинантный человеческий интерлейкин-6

rhSCF рекомбинантный человеческий фактор стволовых клеток

rhTPO рекомбинантный тромбопоэтин человека

RNP рибонуклеопротеин

shRNA короткая шпилечная РНК

tracrRNA транскрибирующая crRNA

WIZ белок, содержащий расположенные на больших интервалах цинковые пальцы

Материалы и способы

Пример 89. Количественное определение уровней белка WIZ в анализе с использованием слитого белка, содержащего метку HiBit

Система HiBit от Promega использовалась для разработки высокопроизводительных и количественных анализов для измерения изменений уровней белка WIZ в ответ на соединения. Метка HiBit была получена из расщепленной нанолюциферазы и характеризуется следующей белковой последовательностью: VSGWRLFKKIS (SEQ ID NO: 1). Комплементарный фрагмент нанолюциферазы (известный как LgBit от Promega) добавляли к метке HiBit с образованием активного фермента нанолюциферазы, активность которого может быть точно измерена. Благодаря этому могут быть количественно определены уровни содержания слитого белка с меткой HiBit в клеточных лизатах.

Конструировали лентивирусные векторы на основе остова pLenti6.2/V5-DEST от Invitrogen™, в которых метка HiBit размещалась выше WIZ, а слитый белок экспрессировался под контролем промотора HSVTK.

Для обеспечения умеренной и устойчивой экспрессии слитого белка HiBit-WIZ во всех клетках в популяции клеток, были сконструированы стабильные линии клеток на основе клеток, содержащих одну копию конструкции. Лентивирус с упакованными в нем конструкциями получали с помощью набора ViraPower™ от Invitrogen™. Клетки 293T из ATCC (номер по каталогу: CRL-3216), инфицировали вирусом при низкой множественности инфицирования и отбирали с помощью 5 мкг/мл бластицидина в культуральной среде в течение 2 недель.

Уровни содержания слитых белков HiBit-WIZ с меткой в линиях клеток, обработанных соединениями, измеряли следующим образом.

В день 1 клетки разбавляли до $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в нормальной среде для роста. В каждую лунку непрозрачного белого 384-луночного планшета высевали по 20 мкл

суспензии клеток. Планшеты инкубировали в течение ночи в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37°C и 5% CO₂.

В день 2 готовили серийные разведения соединений в 384-луночных планшетах. В планшетах с соединениями в колонки 1, 2, 23, 24 распределяли DMSO и в колонки 3-12 и колонки 13-22-10-точечные серийные разведения соединений. 10 мМ исходный раствор соединения помещали в столбец 3 или 13 и проводили серийные разведения 1:5 до получения 10-точечных серийных разведений для каждого соединения. 50 нл разбавленных соединений переносили к высевным клеткам с помощью системы звукового переноса Echo® (Labcyte). Наивысшая концентрация соединения составляла 25 мкМ. Планшеты инкубировали в течение ночи (приблизительно 18 часов) в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37°C и 5% CO₂.

В день 3 планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали их уравнивание при комнатной температуре в течение 60 минут. Субстрат HiBit (литическая система обнаружения HiBit Nano-Glo®, номер по каталогу Promega: N3050) добавляли в соответствии с протоколами производителей. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут и проводили считывание на люминесценцию с помощью ридера EnVision® (PerkinElmer®). Данные анализировали и визуализировали с помощью пакета программного обеспечения Spotfire®.

Активность соединений в отношении разложения WIZ (таблица 1)

В таблице 1 показана активность соединений по настоящему изобретению в отношении разложения WIZ в анализе WIZ с использованием HiBit в клетках 293T. Amax WIZ отражает нормализованное по DMSO, аппроксимированное по кривой процентное содержание WIZ-HiBit, остающееся при 25 мкМ. Его рассчитывали путем нормализации контролей DMSO до 100%, аппроксимации параметрической кривой для данных доза-ответ (10-точечная кривая с 5-кратным разведением) с последующим расчетом ответа при 25 мкМ с использованием уравнения аппроксимации.

Таблица 1

Прим. №	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	Amax WIZ	% разложения WIZ (100-Amax)
1	0,016	24,04	75,96
2	0,36	88,89	11,11
3	0,002	26,79	73,21
4	0,11	64,40	35,6
5	0,055	77,26	22,74
6	0,031	86,71	13,29
7	0,0011	38,87	61,13
8	0,028	32,98	67,02
9	0,0042	28,52	71,48
10	0,033	45,54	54,46
11	0,11	56,44	43,56
12	0,13	68,54	31,46
13	0,014	27,56	72,44
14	0,057	40,67	59,33
15	0,0084	20,0	80
16	0,0025	40,88	59,12
17	0,014	27,75	72,25
18	0,02	61,38	38,62

19	0,012	37,13	62,87
20	3,75	75,87	24,13
21	0,0035	25,7	74,3
22	0,083	75,65	24,35
23	0,03	42,29	57,71
24	0,01	47,30	52,7
25	0,0075	50,21	49,79
26	0,021	58,9	41,1
27	0,13	60,26	39,74
28	0,084	67,1	32,9
29	0,082	69,01	30,99
30	0,079	70,76	29,24
31	0,0089	31,43	68,57
32	0,0017	19,17	80,83
33	0,0015	18,59	81,41
34	0,015	19,98	80,02
35	0,026	68,11	31,89
35A	0,0086	60,81	39,19
35B	0,0061	67,54	32,46
35C	0,011	69,59	30,41
35D	0,0063	62,63	37,37
36	0,057	32,5	67,5
37	>25,0	103,43	-
38	0,025	35,65	64,35
39	0,21	47,85	52,15
40	0,77	73,54	26,46
41	0,00014	11,40	88,6
42	0,0036	22,9	77,1
43	0,0037	28,07	71,93
44	0,06	84,18	15,82
45	0,0076	56,3	43,7
45A	0,040	48,89	51,11
45B	0,044	67,92	32,08
45C	0,049	66,38	33,62

45D	0,051	48,09	51,91
46	>25	101	-
46A	>25,00	109,66	-
46B	>25,00	110,99	-
46C	>25,00	105,03	-
46D	>25,00	110,99	-
47	0,088	77,16	22,84
48	>25	101,5	-
49	0,083	91,37	8,63
50	>25	97,62	2,38
51	0,200	87,19	12,81
52	0,0055	23,76	76,24
53	0,071	78,16	21,84
54	>25,00	101,89	-
55	0,026	55,08	44,92
56	0,95	83,84	16,16
57	0,17	83,12	16,88
58	0,0049	39,27	60,73
59	0,0026	35,57	64,43
60	0,078	63,04	36,96
62	0,083	72,90	27,1
63	0,00012	20,54	79,46
64	0,0063	20,55	79,45
65-1	0,0014	18,11	81,89
65-2	0,0012	19,67	80,33
66	0,0333	19,87	80,13
67	0,0112	16,93	83,07
68	>25	105,37	-
69	>25	106,41	-
70	>25	106,59	-
71	0,0453	39,01	60,99
72	0,0415	40,12	59,88
73	0,0238	37,20	62,80
74	0,0089	21,94	78,06

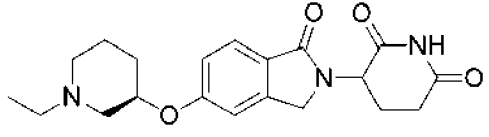
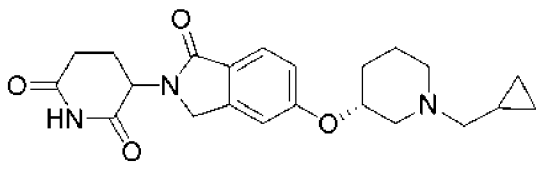
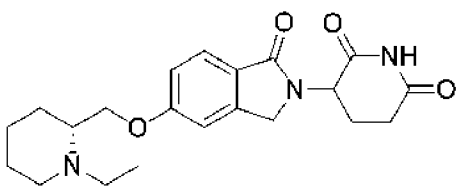
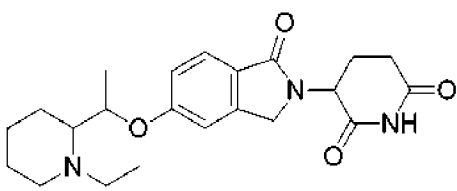
75-1	0,0009	13,40	86,60
75-2	0,0040	16,50	83,50
76-1	0,0016	13,76	86,24
76-2	0,0006	12,82	87,18
77	0,0011	13,55	86,45
78	0,0005	14,27	85,73
79	0,0017	17,29	82,71
80	0,0234	28,59	71,41
81	0,0020	10,74	89,26

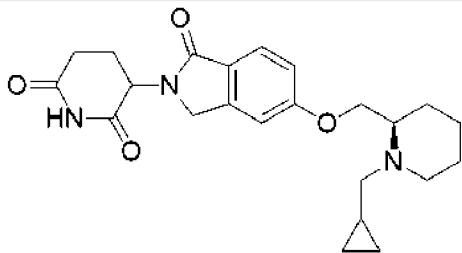
82	0,0005	15,01	84,99
83	>25	96,76	3,24
84	1,1735	81,67	18,33
85	0,0672	65,69	34,31
86	>25	75,97	24,03
87-1	0,0359	28,58	71,42
87-2	0,0006	10,29	89,71
88-1	0,1345	50,01	49,99
88-2	0,0007	20,47	79,53

Пример 90. Сравнительные данные по AC_{50} WIZ и по разложению WIZ (таблица 2)

В таблице 2 приведены сравнительные данные, демонстрирующие улучшенное разложение WIZ. Данный анализ позволил получить диапазон значений AC_{50} и A_{max} для WIZ после нескольких повторных измерений из-за обычных отклонений в процессе анализа. Для сравнения с соединениями, описанными в PCT/IB2020/062070, приведены обновленные средние арифметические значения по указанному ниже количеству повторов из анализа, описанного в **примере 89**. Без привязки к какой-либо теории выдвигается гипотеза, что улучшенная эффективность соединений формулы (I) по настоящему изобретению обусловлена конформационным ограничением азотсодержащей гетероциклической группы, связанной посредством кислорода с основной молекулой. Данная возросшая стойкость химических структур может, таким образом, приводить к повышенной эффективности в отношении WIZ посредством минимизации энтропических потерь.

Таблица 2

Номер примера	AC ₅₀ WIZ (мкМ)	Количество повторов
Пример 1  3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (смесь 2 диастереомеров)	0,016	3
Пример 13  3-(5-(((R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	0,021	3
Сравнительный пример 1  3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (смесь 2 диастереомеров)	0,051	27
Сравнительный пример 2  3-(5-(1-(1-этилпиперидин-2-ил)этокс)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (смесь 2 диастереомеров)	0,026	31
Сравнительный пример 3	0,032	1

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

Пример 91. Количественное определение уровней белка SALL4 в анализе с использованием слитого белка, содержащего метку HiBiT

Система HiBiT от Promega использовалась для разработки высокопроизводительных и количественных анализов для измерения изменений уровней белка SALL4 в ответ на соединения. Метка HiBiT была получена из расщепленной нанолюциферазы и характеризуется следующей белковой последовательностью: VSGWRLFKKIS (SEQ ID No: 1). Комплементарный фрагмент нанолюциферазы (известный как LgBiT от Promega) добавляли к метке HiBiT с образованием активного фермента нанолюциферазы, активность которого может быть точно измерена. Благодаря этому могут быть количественно определены уровни содержания слитого белка с меткой HiBiT в клеточных лизатах.

Были сконструированы конструкции ДНК на основе остова Invitrogen pLenti6.2/V5 DEST, в которых метка HiBiT размещалась выше SALL4, а слитый белок экспрессировался под контролем промотора CMV.

Для обеспечения умеренной и устойчивой экспрессии слитого белка HiBiT-SALL4 во всех клетках в популяции были получены стабильные линии клеток из клонов. Клетки GripTite 293 MSR (293GT) от ThermoFisher Scientific (номер по каталогу: CRL-R79507) стабильно трансфицировали полученными конструкциями путем электропорации. После восстановления клетки отбирали с помощью 10 мкг/мл бластицидина в культуральной среде.

Уровни слитых меченых белков HiBiT-SALL4 в обработанных соединением линиях клеток измеряли следующим образом.

В день 1 клетки разбавляли до $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в нормальной среде для роста. В каждую лунку непрозрачного белого 384-луночного планшета высевали по 20 мкл суспензии клеток. Планшеты инкубировали в течение ночи в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37°C и 5% CO₂.

В день 2 готовили серийные разведения соединений в 384-луночных планшетах. В планшетах с соединениями в колонки 1, 2, 23, 24 распределяли DMSO и в колонки 3-12 и колонки 13-22-10-точечные серийные разведения соединений. 10 мМ исходный раствор соединения помещали в столбец 3 или 13 и проводили серийные разведения 1:5 до получения 10-точечных серийных разведений для каждого соединения. 100 нл разбавленных соединений переносили к посеянным клеткам с помощью системы звукового

переноса Echo® (Labcyte). Наивысшая концентрация соединения составляла 50 мкМ. Планшеты инкубировали в течение ночи (18 часов) в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37°C и 5% CO₂.

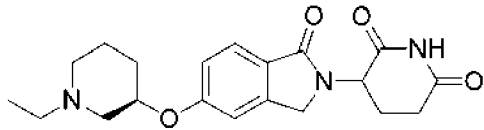
В день 3 планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали их уравнивание при комнатной температуре в течение 60 минут. Субстрат HiBiT (литическая система обнаружения HiBit Nano-Glo®, номер по каталогу Promega: N3050) добавляли в соответствии с протоколами производителей. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут и проводили считывание на люминесценцию с помощью ридера EnVision® (PerkinElmer®). Данные анализировали и визуализировали с помощью пакета программного обеспечения Spotfire®.

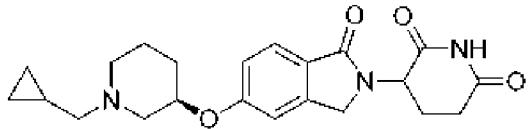
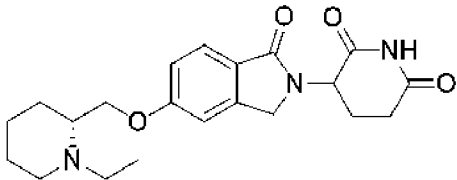
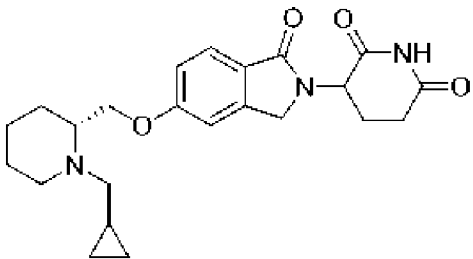
Активность сравнительных соединений в отношении разложения SALL4 (таблица 3)

В таблице 3 показаны сравнительные данные, демонстрирующие активность соединений по настоящему изобретению в отношении разложения SALL4 в анализе HiBiT на SALL4 на клетках 293T. Amax SALL4 отражает нормализованное по DMSO, аппроксимированное по кривой процентное содержание SALL4-HiBiT, остающееся при 50 мкМ. Его рассчитывали путем нормализации контролей DMSO до 100%, аппроксимации параметрической кривой для данных доза-ответ (10-точечная кривая с 5-кратным разведением) с последующим расчетом ответа при 50 мкМ с использованием уравнения аппроксимации.

Данный анализ позволил получить диапазон значений AC₅₀ и Amax для SALL4 после нескольких повторных измерений из-за обычных отклонений в процессе анализа. Для сравнения с соединениями, описанными в PCT/IB2020/062070, приведены средние арифметические значения по указанному количеству повторов. Результаты данного анализа указывают на то, что соединения формулы (I) не обеспечивают разложение SALL4 в такой же степени, как соединения, описанные в PCT/IB2020/062070. Следовательно, предполагается, что соединения по настоящему изобретению обладают улучшенными токсикологическими свойствами (Matyskiela, M.E., Couto, S., Zheng, X. *et al.* SALL4 mediates teratogenicity as a thalidomide-dependent cereblon substrate. *Nat Chem Biol* **14**, 981-987 (2018); Donovan, K.A. *et al.* Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome. *eLife* 2018;7:e38430).

Таблица 3

Номер примера	AC ₅₀ (мкМ) SALL4	Amax SALL4	Количество повторов
Пример 1  3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-3-	0,049	72,21	3

ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (смесь 2 диастереомеров)			
Пример 13  3-(5-(((R)-1-((циклопропилметил)пиперидин-3- ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион	0,14	70,82	3
Сравнительный пример 1  3-(5-(((R)-1-этилпиперидин-2- ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион (смесь 2 диастереомеров)	0,16	51,51	17
Сравнительный пример 3  3-(5-(((R)-1-((циклопропилметил)пиперидин-2- ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион	0,13	52,88	1

Пример 92. Анализ индуцирования низкомолекулярного HbF

Криоконсервированные первичные CD34⁺ гемопоэтические стволовые клетки человека и клетки-предшественники были получены от AllCells, LLC. Клетки CD34⁺ выделяли из периферической крови здоровых доноров после мобилизации путем введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Обеспечивали дифференцировку клеток *ex vivo* в направлении эритроидного роста с использованием 2-фазного метода

культивирования. На первом этапе клетки культивировали в бессывороточной среде для размножения StemSpan™ (SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.) с добавлением rhSCF (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhIL-6 (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhIL-3 (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.) и rhFlt3L (50 нг/мл, Peprotech®, Inc.) и 1X антибиотического противогрибкового средства (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific) в течение 6 дней при 37°C с 5% CO₂. На втором этапе клетки культивировали в среде для эритроидной дифференцировки при концентрации 5000 клеток/мл в присутствии соединения в течение 7 дней при 37°C с 5% CO₂. Среда для эритроидной дифференцировки состоит из IMDM (Life Technologies) с добавлением инсулина (10 мкг/мл, Sigma Aldrich), гепарина (2 ед./мл Sigma Aldrich), голотрансферрина (330 мкг/мл, Sigma Aldrich), сыворотки человека АВ (5%, Sigma Aldrich), гидрокортизона (1 мкМ, STEMCELL Technologies), rhSCF (100 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhIL-3 (5 нг/мл, Peprotech®, Inc.), rhEPO (3 ед./мл, Peprotech®, Inc.) и 1X антибиотического противогрибкового средства. Все соединения растворяли и разбавляли в диметилсульфоксиде (DMSO) и добавляли к культуральной среде до конечной концентрации 0,3% DMSO для тестирования в 10-точечной серии разведений 1:3, начиная с 10 мкМ.

Окрашивание и проточная цитометрия

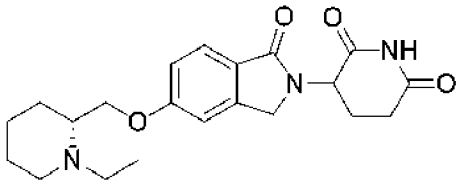
Для анализа жизнеспособности образцы промывали и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) и окрашивали с помощью набора LIVE/DEAD™ Fixable Violet Dead Cell Stain (Life Technologies, L34963) в течение 20 минут. Затем клетки снова промывали с помощью PBS и ресуспендировали в PBS с добавлением 2% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и 2 мМ EDTA для подготовки к анализу маркеров клеточной поверхности. Клетки метили антителами к CD235a, конъюгированными с аллофикоцианином (1:100, BD Biosciences, 551336), и антителами к CD71, конъюгированными с Brilliant Violet (1:100, BD Biosciences, 563767), в течение 20 минут. Для анализа цитоплазматического фетального гемоглобина (HbF) клетки фиксировали и подвергали пермеабиллизации с использованием буфера для фиксации (BioLegend®, 420801) и промывочного буфера для пермеабиллизации (BioLegend®, 421002) в соответствии с протоколом производителя. На этапе пермеабиллизации клетки окрашивали с использованием HbF-специфического антитела, конъюгированного с фикоэритрином или конъюгированного с FITC (1:10-1:25, Invitrogen™, MHFH04-4), в течение 30 минут. Окрашенные клетки промывали фосфатно-солевым буфером перед анализом на проточном цитометре FACSCanto™ II или LSRFortessa™ (BD Biosciences). С помощью программного обеспечения FlowJo™ (BD Biosciences) проводили анализ данных.

Активность соединений в отношении индуцирования HbF (таблица 4)

mPB CD34⁺ клетки размножались в течение 6 дней, затем обеспечивали их эритроидную дифференцировку в присутствии соединения в течение 7 дней. Клетки фиксировали, окрашивали и анализировали с помощью проточной цитометрии. В таблице 4 показана активность соединений в отношении индуцирования HbF. Amax HbF=наивысший процент клеток, окрашивающихся положительно на HbF (% HbF⁺ клеток)

на аппроксимированной кривой доза-ответ. Базовый уровень % HbF+ клеток для клеток, обработанных DMSO, составляет приблизительно 30-40%.

Таблица 4

Номер примера	EC ₅₀ (мкМ) HbF	A _{max} HbF
1	0,047	66,5
41	0,025	73,1
Сравнительный пример 1  3-(5-(((R)-1-Этилпиперидин-2-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	0,087	64,1

Пример 93. Культура клеток для анализа shRNA и CRISPR

Клетки HEK293T поддерживали в полной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы с пируватом натрия, заменимыми аминокислотами, 10% FBS, 2 mM L-глутамин, 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина, 25 mM HEPES. Если не указано иное, все реагенты для культивирования клеток HEK293T были получены от Invitrogen™.

Мобилизованные CD34+ клетки периферической крови (mPB) (AllCells, LLC) поддерживали в бессывороточной среде для размножения StemSpan™ (SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.) с добавлением 50 нг/мл каждого из rhTPO, rhIL-6, rhFLT3L, rhSCF в течение 2-3 дней до внедрения shRNA путем трансдукции или нацеленного рибонуклеопротеина (RNP), нацеленного на WIZ, путем электропорации. Все цитокины были получены от Peprotech®, Inc. Культуры клеток поддерживали при 37°C и 5% CO₂ во влажном инкубаторе для тканевых культур.

Образование лентивирусных клонов shRNA, нацеленных на WIZ

5'-Фосфорилированные смысловые и антисмысловые комплементарные однострунные ДНК-олигонуклеотиды соответствующей shRNA, специфической в отношении WIZ, были синтезированы компанией Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT). Каждый ДНК-олигонуклеотид был сконструирован с рестрикционными выступами PmeI/AscI на 5'- и 3'-концах соответственно для обеспечения последующего совместимого лигирования в остов лентивирусного вектора. Эквимольные количества каждого из комплементарных олигонуклеотидов отжигали в буфере NEB Buffer 2 (New England Biolabs® Inc.) путем нагревания на нагревательном блоке при 98°C в течение 5 минут с последующим охлаждением до комнатной температуры на рабочей поверхности стола. Обеспечивали лигирование отоженных двухнитевых ДНК-олигонуклеотидов в лентивирусный остов pHAGE, расщепленный с помощью PmeI/AscI, с использованием набора ДНК-лигазы T4 (New England Biolabs). Реакции лигирования трансформировали в химически компетентные клетки Stbl3 (Invitrogen™) в соответствии с протоколом

производителя. Положительные клоны проверяли с использованием праймера для секвенирования (5'-ctacattttacatgatag-3'; SEQ ID NO: 2) и очищали плазмиды с помощью LLC Alta Biotech.

Частицы лентивируса для соответствующих конструкций shRNA были получены путем совместной трансфекции клеток HEK293T с помощью плазмид pCMV-dR8.91 и pCMV-VSV-G, экспрессирующей белок оболочки, с использованием реагента липофектамин 3000 в чашках Петри размером 150 мм для культуры тканей в соответствии с инструкциями производителя (Invitrogen™). Надосадочную жидкость, содержащую лентивирус, собирали через 48 часов после совместной трансфекции, фильтровали через фильтр с размером пор 0,45 мкм (Millipore) и концентрировали с использованием Amicon Ultra 15 с мембраной Ultracel-100 (Millipore). Значения инфекционных единиц для каждой частицы лентивируса определяли с помощью проточной цитометрии с использованием экспрессии eGFP в качестве маркера трансдукции после серийного разведения и заражения клеток HEK293T.

Последовательности shRNA являются следующими.

shWIZ_№1 5'-AGCCCACAATGCCACGGAAAT-3' (SEQ ID NO: 3);

shWIZ_№2 5'-GCAACATCTACACCCTCAAAT-3' (SEQ ID NO: 4);

shWIZ_№4 5'-TGACCGAGTGGTACGTCAATG-3' (SEQ ID NO: 5);

shWIZ_№5 5'-AGCGGCAGAACATCAACAAAT-3' (SEQ ID NO: 6).

Опосредованная лентивирусом трансдукция shRNA и FACS mPB CD34+ клеток

Трансдукцию mPB CD34+ проводили на покрытых ретронектином, не обработанных тканевой культурой 96-луночных планшетах с плоским дном (Corning, Inc.). Вкратце, планшеты покрывали 100 мкл RetroNectin® (1 мкг/мл) (TAKARABIO, Inc.), герметично закрывали и инкубировали при 4°C в течение ночи. Затем RetroNectin® удаляли и планшеты инкубировали с BSA (бычий сывороточный альбумин) (1%) в PBS в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем проводили аспирацию BSA (бычий сывороточный альбумин), заменяли его 100 мкл концентрата лентивируса и центрифугировали при 2000xg в течение 2 часов при комнатной температуре. После этого пипеткой осторожно удаляли остаточную надосадочную жидкость, которая была готова к трансдукции mPB CD34+ клеток. Десять тысяч клеток высевали в 150 мкл бессывороточной среды для размножения (SFEM) StemSpan™ с добавлением 50 нг/мл каждого из rhTPO, rhIL-6, rhFLT3L, rhSCF для инициирования трансдукции. Клетки культивировали в течение 72 часов перед оценкой эффективности трансдукции с использованием экспрессии eGFP в качестве маркера.

eGFP-положительные клетки сортировали на FACS Aria™ III (BD Biosciences). Вкратце, популяцию трансдуцированных клеток mPB CD34+ промывали и ресуспендировали в буфере для FACS, содержащем 1x забуференного солевого раствора Хэнка, EDTA (1 mM) и FBS (2%). Отсортированные eGFP-положительные клетки использовали для анализа с помощью эритроидной дифференцировки.

Опосредованный CRISPR нацеленный нокаут WIZ

Alt-R CRISPR-Cas9 crRNA и tracrRNA (5'-

AGCAUAGCAAGUUA AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAAGUGGCACC GAGUCGGUGCUUU -3'; SEQ ID NO: 7) приобретали у Integrated DNA Technologies, Inc. Эквимольное количество tracrRNA отжигали с нацеленной на WIZ crRNA (таблица 3) в Tris-буфере (10 mM, pH 7,5) путем нагревания при 95°C в течение 5 минут с использованием прибора для полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Bio-Rad) с последующим охлаждением до комнатной температуры на рабочей поверхности стола. Затем создавали комплекс рибонуклеопротеина (RNP) путем смешивания отоженной tracrRNA:crRNA с 6 мкг Cas9 при 37°C в течение 5 минут в 1x буфере, содержащем HEPES (100 mM), KCl (50 mM), MgCl₂ (2,5 mM), глицерин (0,03%), DTT (1 mM) и Tris с pH 7,5 (2 mM).

Электропорацию с использованием комплекса RNP проводили на 4D-Nucleofector™ (Lonza) в соответствии с рекомендациями производителя. Вкратце, 50000 mPB CD34+ клеток, ресуспендированных в буфере для первичных клеток (Primary Cell P3 Buffer) с добавкой (Lonza), предварительно смешивали с 5 мкл комплекса RNP на лунку в нуклео-куветах и инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. Затем смесь подвергали электропорации с использованием программы CM-137. Клетки культивировали в течение 72 часов после электропорации с использованием RNP до инициирования эритроидной дифференцировки. Последовательности crRNA показаны в таблице 5 ниже.

Таблица 5

Название	Последовательность (5'-3')	Целевая геномная область	Нить	SEQ ID NO
rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTC GCAA	Случайная направляющая, ненацеливающаяся		8
WIZ_6	AACATCTTTCGGGCCGT AGG	chr19:15427143-15427163	(+)	9
WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGT TCTG	chr19:15427488-15427510	(-)	10
WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCA GAGC	chr19:15425751-15425773	(-)	11
WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATC AAGA	chr19:15425571-15425593	(-)	12
WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGC AGTT	chr19:15424942-15424964	(-)	13
WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTT ACAG	chr19:15423169-15423191	(-)	14

Эритроидная дифференцировка mPB CD34+ клеток, в которые были внедрены shRNA путем трансдукции или RNP путем электропорации

Эритроидную дифференцировку инициировали путем посева eGFP+ mPB CD34+

клеток, в которые путем электропорации были внедрены RNP или которые были отсортированы посредством FACS, в количестве 8000 клеток на лунку в 96-луночном планшете для культур тканей. Базовая среда для дифференцировки состоит из IMDM (среда Дульбекко в модификации Искова), человеческой сыворотки АВ (5%), трансферрина (330 мкг/мл), инсулина (10 мкг/мл) и гепарина (2 МЕ/мл). В среду для дифференцировки добавляли rhSCF (100 нг/мл), rhIL-3 (10 нг/мл), rhEPO (2,5 ед./мл) и гидрокортизон (1 мкМ). После 4 дней дифференцировки клетки разделяли (1:4) в свежей среде для поддержания оптимальной плотности роста. Клетки культивировали в течение дополнительных 3 дней и использовали для оценки экспрессии фетального гемоглобина (HbF).

Анализ экспрессии гена HbF с помощью секвенирования РНК

Два независимых нацеленных опосредованных CRISPR/Cas9 нокаута (KO) WIZ были выполнены с использованием gRNA WIZ_6 и WIZ_18 или отрицательного контроля, представляющего собой ненацеленную рандомизированную gRNA, в mPB CD34+ HSC. Клетки, полученные в результате KO и с использованием отрицательного контроля, затем культивировали в течение 7 дней для обеспечения эритроидной дифференцировки и использовали для выделения общей РНК (Zymo Research, номер по каталогу R1053). Качество выделенной РНК определяли перед секвенированием с использованием набора Agilent RNA 6000 Pico (Agilent, номер по каталогу 5067-1513).

Библиотеки секвенирования РНК получали с использованием протокола получения образцов нити мРНК Illumina TruSeq и секвенировали с использованием платформы Illumina NovaSeq6000 (Illumina). Образцы секвенировали до длины 2×76 пар оснований. Для каждого образца применяли инструмент Salmon версии 0.8.2 (Patro et al. 2017; doi: 10.1038/nmeth.4197) для сопоставления секвенированных фрагментов с аннотированными транскриптами в эталонном геноме человека hg38, предоставленном в базе данных ENSEMBL. Уровни экспрессии каждого гена были получены путем суммирования количества для количества на уровне транскриптов с использованием tximport (Soneson et al. 2015; doi: 10.12688/f1000research.7563.1). DESeq2 использовали для нормализации различий в размере библиотеки и длине транскриптов и для проверки наличия отличий в экспрессии между образцами, обработанными gRNA, нацеленными на WIZ, и образцами, обработанными контролями, представляющими собой рандомизированную gRNA (Love et al. 2014; doi: 10.1186/s13059-014-0550-8). Данные были визуализированы с помощью ggplot2 (Wickham H (2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4; <https://ggplot2.tidyverse.org>).

Внутриклеточное окрашивание HbF

Аликвоты по сто тысяч клеток помещали в 96-луночный планшет с U-образным дном и окрашивали в течение 20 мин. в темноте разбавленным фиолетовым фиксируемым красителем для определения жизнеспособности LIVE/DEAD в соответствии с рекомендациями производителя (Invitrogen). Клетки промывали буфером для окрашивания для FACS и затем окрашивали антителом к CD71-BV711 (BD Biosciences) и антителом к CD235a-APC (BD Biosciences) в течение 20 мин. в темноте. После двух циклов промывания

тремя объемами 1x PBS клетки фиксировали и пермеабилizировали с использованием 1X BD Cytotfix/Cytoperm (BD Biosciences) в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте. Затем клетки дважды промывали тремя объемами 1x буфера для пермеабилizации/промывочного буфера (BD Biosciences). Антитело к HbF-FITC (ThermoScientific) разбавляли (1:25) в 1x буфера для пермеабилizации/промывочного буфера, добавляли к пермеабилizированным клеткам и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте. После этого клетки дважды промывали тремя объемами 1x буфера для пермеабилizации/промывочного буфера и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием LSR Fortessa (BD Biosciences). Данные анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo.

Результаты

КО WIZ обеспечивает повышение уровня экспрессии HBG1/2 при эритроидной дифференцировке

Нацеленный КО WIZ с использованием двух независимых gRNA (WIZ_6 и WIZ_18) продемонстрировал повышение экспрессии генов фетального гемоглобина (HBG1/2), как показано на фиг. 1A.

Потеря WIZ индуцирует экспрессию фетального гемоглобина в эритроидных клетках, происходящих из mPB CD34⁺

Для подтверждения того, является ли WIZ отрицательным регулятором экспрессии HbF, были использованы подходы функциональной генетики с нокдауном и нокаутом, опосредованными shRNA и CRISPR-Cas9. mPB CD34⁺ клетки обрабатывали реагентами shRNA или CRISPR-Cas9 и обеспечивали их эритроидную дифференцировку в течение 7 дней перед анализом с помощью проточной цитометрии. Нацеленный нокдаун транскрипта WIZ приводит к получению 78-91% HbF⁺ клеток по сравнению с 40% в случае рандомизированной shRNA отрицательного контроля. Планки погрешностей представляют стандартную ошибку двух биологических повторов с тремя техническими повторами каждый (фиг. 1B). Нацеленная потеря WIZ, опосредованная CRISPR/Cas9, приводит к получению 62-88% HbF⁺ клеток по сравнению с 39% в случае случайной направляющей crRNA. Планки погрешностей представляют стандартную ошибку одного биологического образца с четырьмя техническими повторами (фиг. 1C). Подводя итог, результаты показывают, что потеря WIZ обеспечивает индуцирование HbF в первичных эритроидных клетках человека. Таким образом, фактор транскрипции с цинковыми пальцами, представляющий собой белок с мотивами «цинковые пальцы», расположенными с широкими интервалами (WIZ), был идентифицирован в качестве новой мишени для индукции HbF. Эти данные предоставляют генетические доказательства того, что WIZ является регулятором экспрессии фетального гемоглобина и представляет собой новую мишень для лечения серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

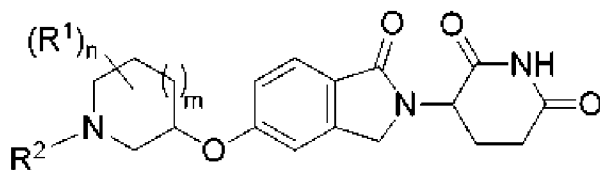
Таким образом, после описания нескольких аспектов нескольких вариантов осуществления специалистам в данной области техники должны быть понятны различные изменения, модификации и улучшения. Предполагается, что такие изменения,

модификации и улучшения являются частью настоящего изобретения и находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, вышеприведенное описание и графические материалы приведены только в качестве примера.

Специалистам в данной области техники будут понятны многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, или же путем проведения не более чем обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I'),

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкоксила и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₁-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₁₀алкила, -SO₂R⁶, -C(=O)-R^{2a}, -C(=O)-O-R^{2a} и -C(=O)NR^{2b}R^{2c},

где каждый из C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила независимо замещен 0-5 вариантами R³;

R^{2a} выбран из C₁-C₆алкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

каждый из R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C₃-C₈циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁-C₁₀алкила, C₁-C₆алкоксила, галогена и C₃-C₈циклоалкила, где C₃-C₈циклоалкил замещен 0-3 вариантами R⁵;

каждый R⁵ независимо выбран из -CN, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, гидроксила и C₁-C₆галогеналкила;

R⁶ выбран из C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₆-C₁₀арила;

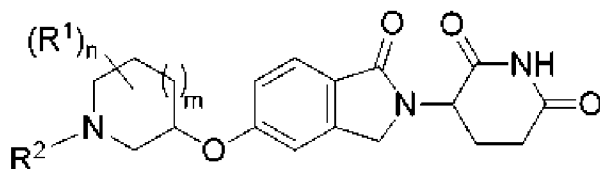
n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы (I') не включает 3-(1-оксо-5-(пирролидин-3-илокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

2. Соединение формулы (I'') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат,

сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I''),

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R^2 выбран из водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_{10} алкила, $-SO_2R^6$, $-C(=O)-R^{2a}$, $-C(=O)-O-R^{2a}$ и $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$,

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

R^{2a} выбран из C_1 - C_6 алкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

каждый из R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

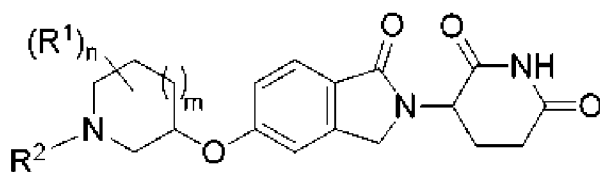
каждый R^5 независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^6 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_6 - C_{10} арила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равняется 1 или 2.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где:



(I),

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R^2 выбран из водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила,

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, C_2 - C_6 алкенила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероцикла и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы (I) не включает 3-(1-оксо-5-(пирролидин-3-илокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

4. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где m равняется 1 или 2.

5. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где

R^2 выбран из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила, где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероцикла, C_2 - C_6 алкенила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-членного гетероциклила и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксидила и C_1 - C_6 галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2, например, m равняется 1 или 2.

6. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-3 и п. 5 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксидила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

R^2 выбран из водорода, C_3 - C_{11} циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила,

где каждый из C_3 - C_{11} циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_{10} алкила независимо замещен 0-5 вариантами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила, галогена, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C_3 - C_8 циклоалкила, где каждый из 4-11-членного гетероциклила и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксидила и C_1 - C_6 галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2, например, m равняется 1 или 2.

7. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-3, п. 5 и п. 6 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксидила, галогена и C_1 -

С₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₆циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют С₃-С₆циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют С₁-С₂алкиленовое мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, С₃-С₁₁циклоалкила, С₁-С₆галогеналкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, С₂-С₆алкинила, С₂-С₆алкинила и С₁-С₁₀алкила,

где каждый из С₃-С₁₁циклоалкила, С₂-С₆алкинила и С₁-С₁₀алкила независимо замещен 0-5 вариантами R³;

каждый R³ независимо выбран из С₁-С₆алкоксила, галогена, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и С₃-С₈циклоалкила, где каждый из 4-11-членного гетероциклила и С₃-С₈циклоалкила независимо замещен 0-3 вариантами R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из С₁-С₁₀алкила, С₁-С₆алкоксила, галогена и С₃-С₈циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2, например, m равняется 1 или 2.

8. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где

каждый R¹ независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила, гидроксила, фтора и С₁-С₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₆циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют С₃-С₆циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют С₁-С₂алкиленовое мостиковое кольцо;

R² выбран из водорода, С₃-С₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, С₂-С₆алкинила и С₁-С₆алкила,

где С₃-С₁₁циклоалкил замещен 0-3 вариантами R³, где С₁-С₆алкил замещен 0-1 вариантом R^{3a}, и где С₂-С₆алкинил замещен 0-1 вариантом R^{3b};

каждый R³ независимо выбран из С₁-С₆алкоксила и фтора;

R^{3a} выбран из 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и С₃-С₈циклоалкила, где каждый из 4-11-членного гетероциклила и С₃-С₈циклоалкила независимо замещен 0-3 вариантами R⁴;

R^{3b} представляет собой С₃-С₈циклоалкил;

каждый R⁴ независимо выбран из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкоксила, фтора и С₃-С₈циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3; и

m равняется 1.

9. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где

каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, фтора и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

R^2 выбран из C_3 - C_8 циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_2 - C_6 алкинила и C_1 - C_6 алкила,

где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^3 , где C_1 - C_6 алкил замещен 0-1 вариантом R^{3a} , и где C_2 - C_6 алкинил замещен 0-1 вариантом R^{3b} ;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_6 алкоксила и фтора;

R^{3a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^4 ;

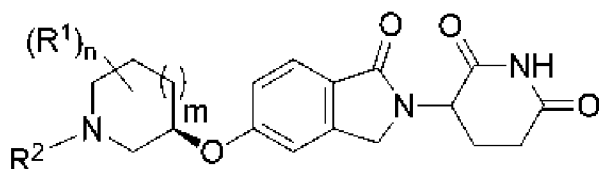
R^{3b} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, фтора и C_3 - C_8 циклоалкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3; и

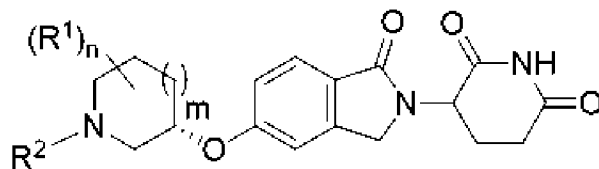
m равняется 1.

10. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA):



(IA).

11. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB):



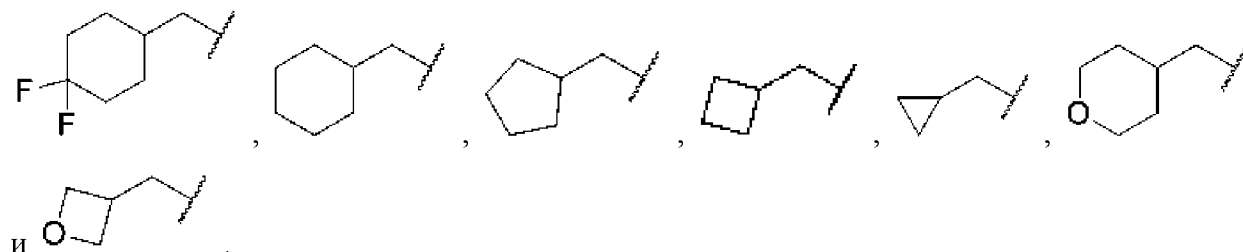
(IB).

12. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или $-(CH_2)-R^3$, где R^3 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

13. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или

его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или $-(CH_2)-R^{3a}$, где R^{3a} определен в соответствии с п. 8 или п. 9.

14. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из незамещенного C_1 - C_6 алкила,



15. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^2 выбран из метила, этила, *n*-пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила.

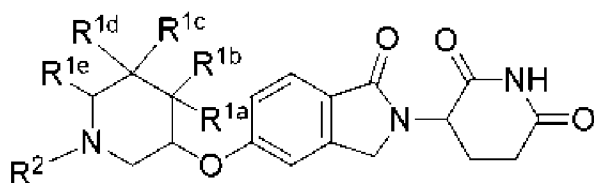
16. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где m равняется 1.

17. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где n равняется 0, 1, 2 или 3, например, n равняется 1.

18. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^1 выбран из C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил.

19. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^1 выбран из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкоксила и фтора; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил.

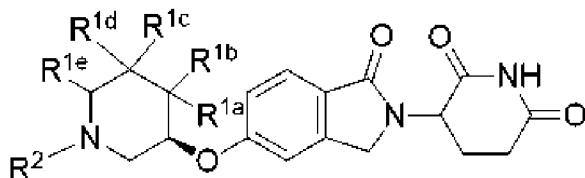
20. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9 и пп. 12-19 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (I-i), где:



(I-i),

 R^{1a} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил; R^{1c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; R^{1d} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила;или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил; R^{1e} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и R^2 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

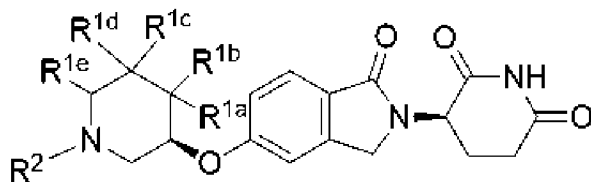
21. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-10 и пп. 12-20 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA-i), где:



(IA-i),

 R^{1a} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил; R^{1c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; R^{1d} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила;или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил; R^{1e} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и R^2 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

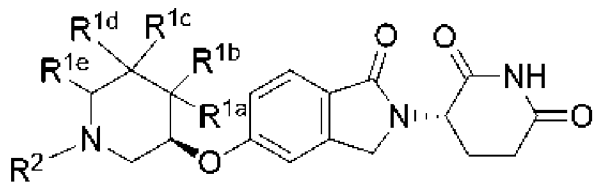
22. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-10 и пп. 12-21 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA-ii):



(IA-ii).

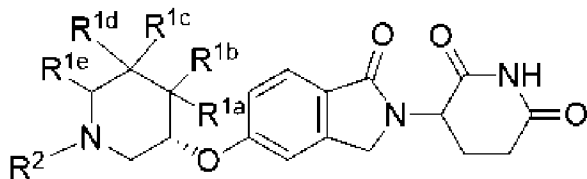
23. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-10 и пп. 12-21 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе,

стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IA-iii):



(IA-iii).

24. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9 и пп. 11-20 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB-i), где:



(IB-i),

R^{1a} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

R^{1c} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

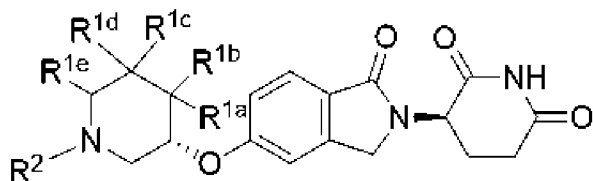
R^{1d} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила;

или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

R^{1e} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; и

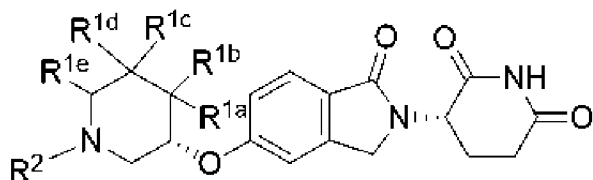
R^2 определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

25. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9, пп. 11-20 и п. 24 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB-ii):



(IB-ii).

26. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9, пп. 11-20 и п. 24 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где формула (I) представлена формулой (IB-iii):



(IB-iii).

27. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 20-26 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^{1a} и R^{1b} одновременно представляют собой водород.

28. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 20-27 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где R^{1e} представляет собой C_1 - C_6 алкил, и все из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой водород.

29. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 20-26 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, или R^{1a} и R^{1b} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, и все из R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} представляют собой водород.

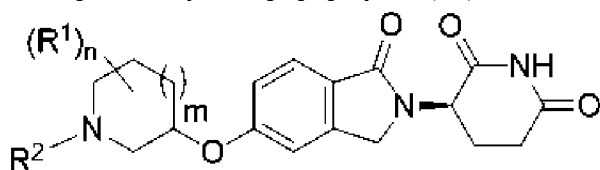
30. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 20-26 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила, или R^{1c} и R^{1d} при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, и все из R^{1a} , R^{1b} и R^{1e} представляют собой водород.

31. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R^3 независимо выбран из 4-11-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C_3 - C_8 циклоалкила и галогена, где каждый из 4-11-членного гетероцикла и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-2 вариантами R^4 ;

где каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила.

32. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и фтора.

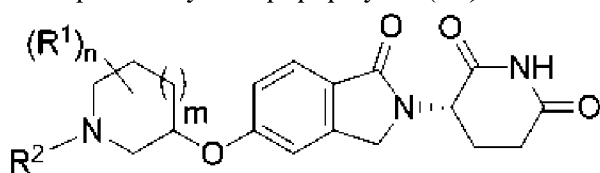
33. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9, пп. 12-19 и пп. 31-32 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (IC):



(IC).

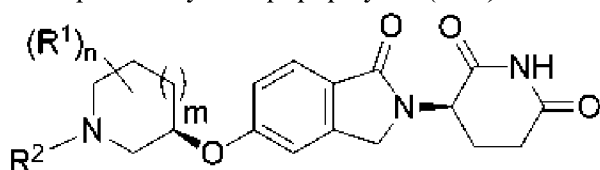
34. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9, пп. 12-19 и пп. 31-32

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (ID):



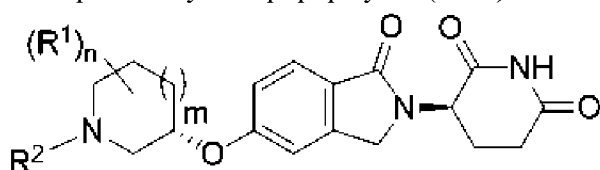
(ID).

35. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-10, пп. 12-19 и пп. 31-33 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (IC-i):



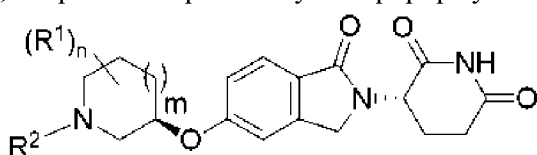
(IC-i).

36. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9, пп. 11-19 и пп. 31-33 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (IC-ii):



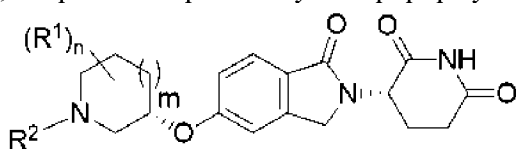
(IC-ii).

37. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-10, пп. 12-19, пп. 31-32 и п. 34 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (ID-i):



(ID-i).

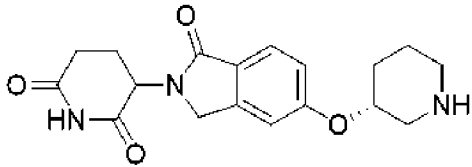
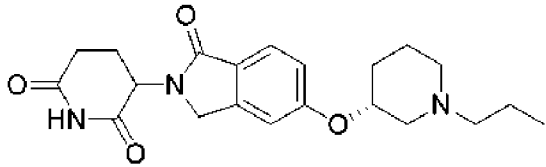
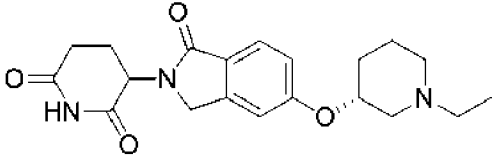
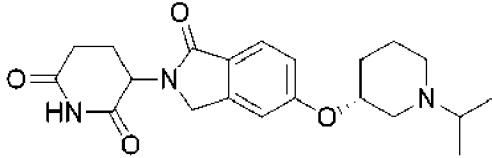
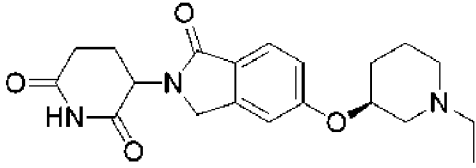
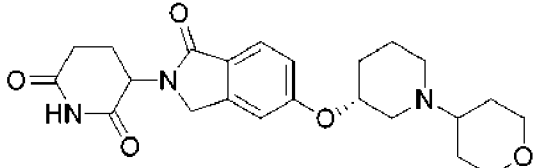
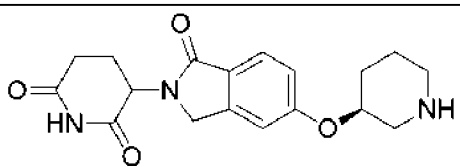
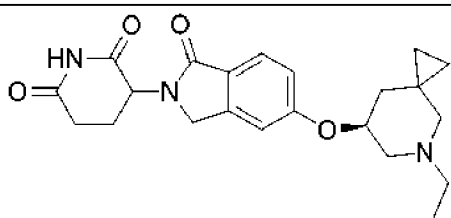
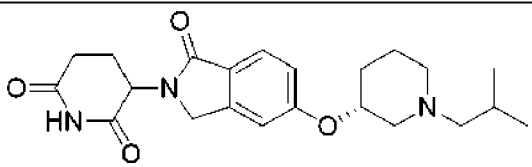
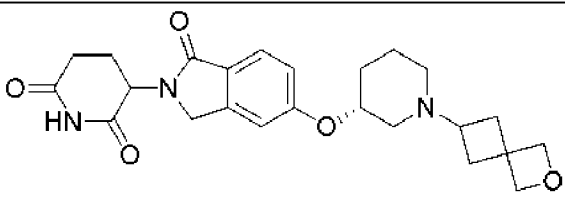
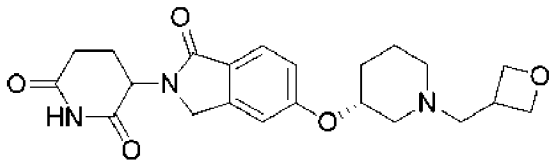
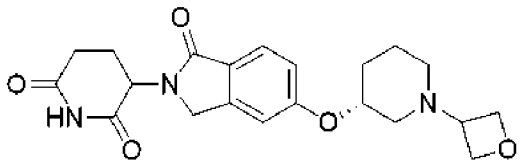
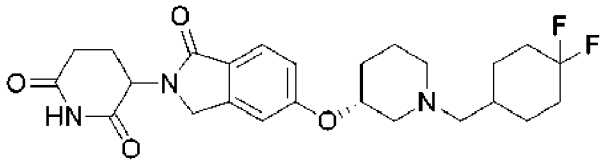
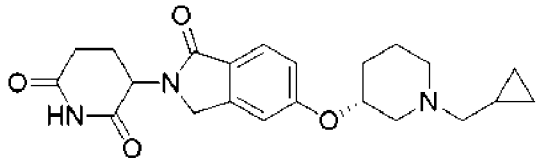
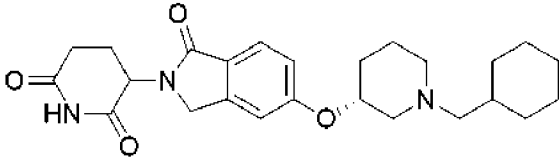
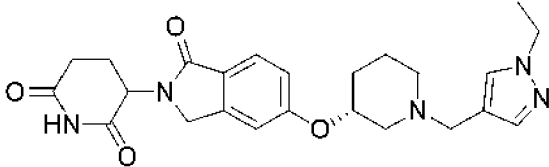
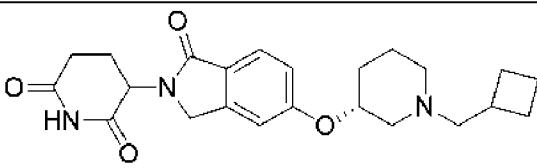
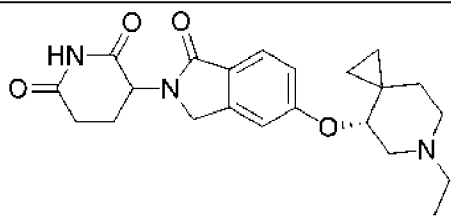
38. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-9, пп. 11-19, пп. 31-32 и п. 34 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер формулы (ID-ii):

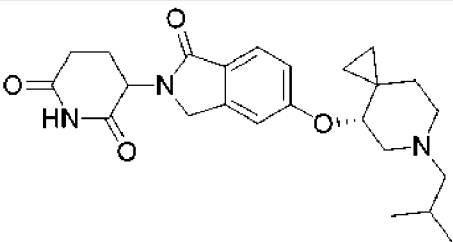
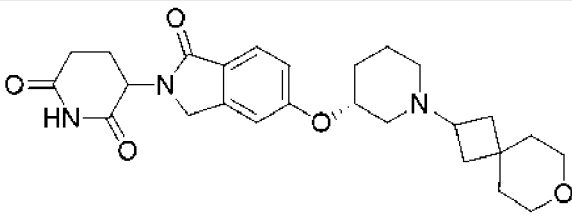
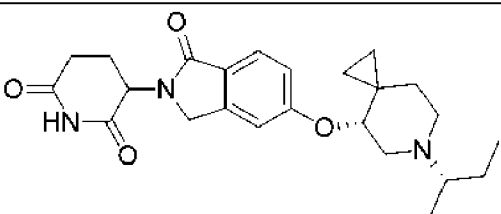
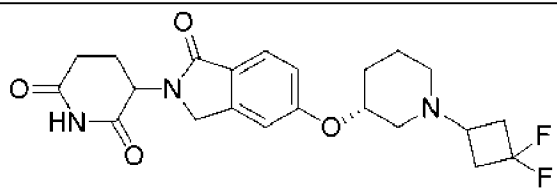
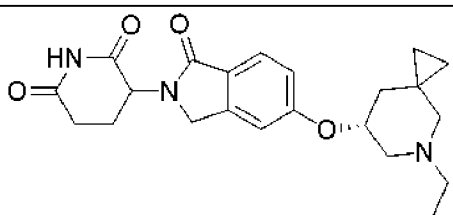
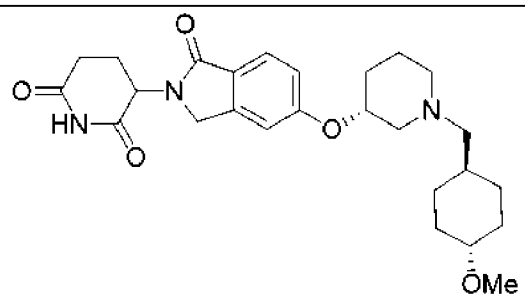
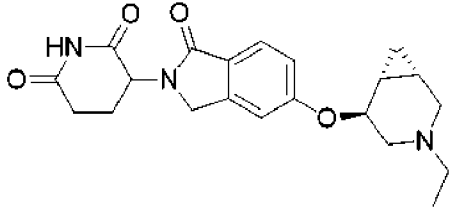
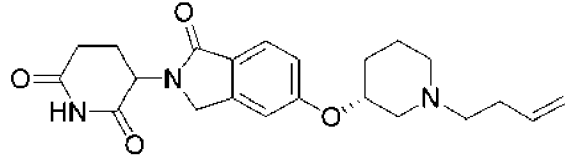
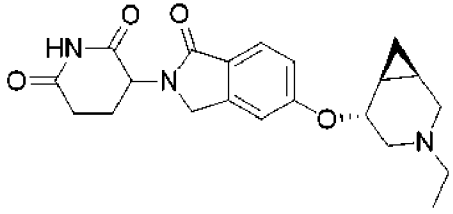
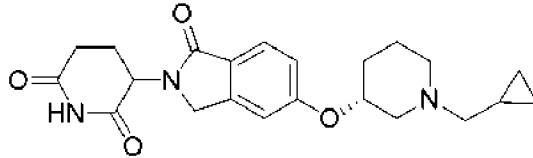
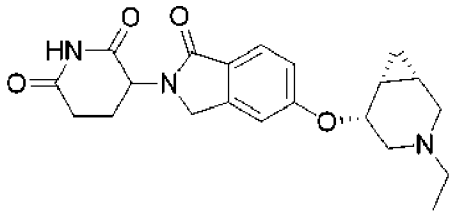
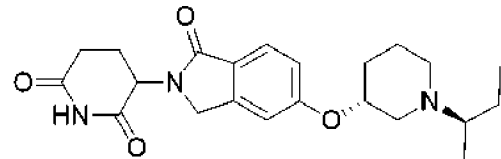
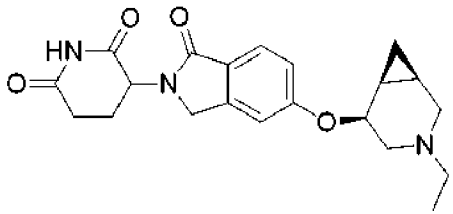
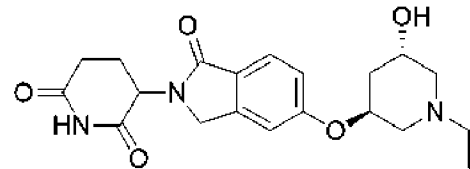


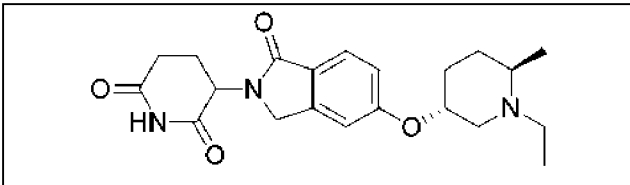
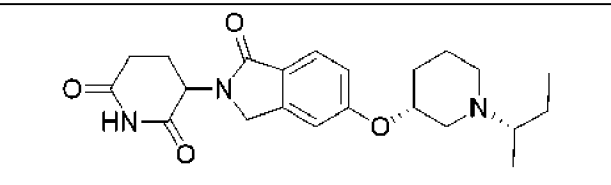
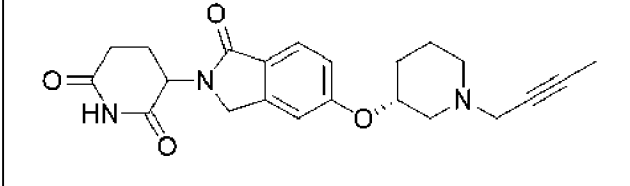
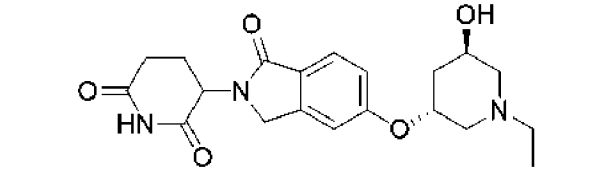
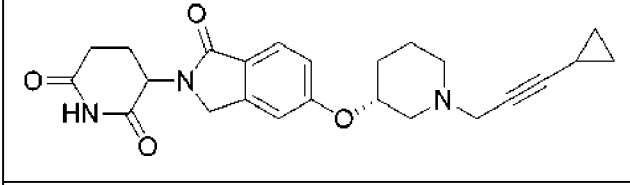
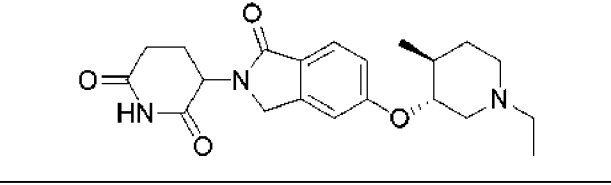
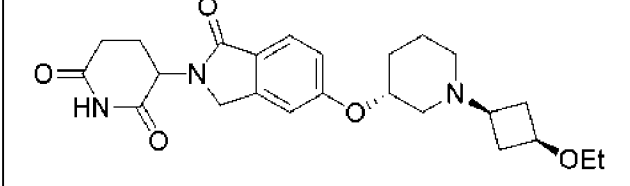
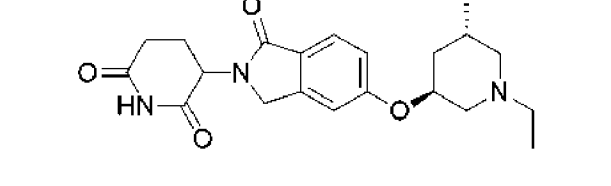
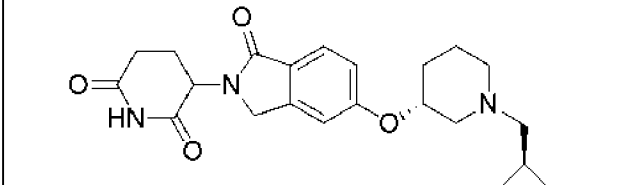
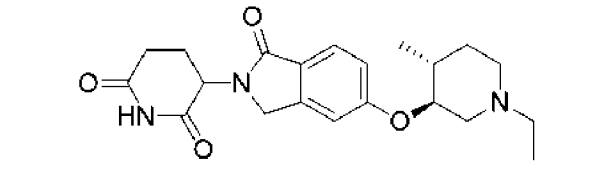
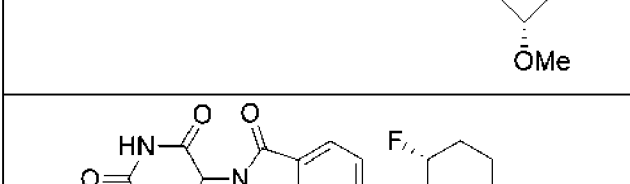
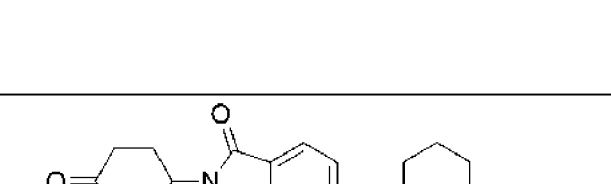
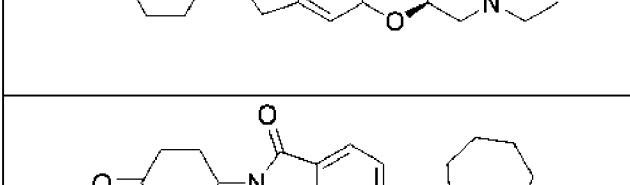
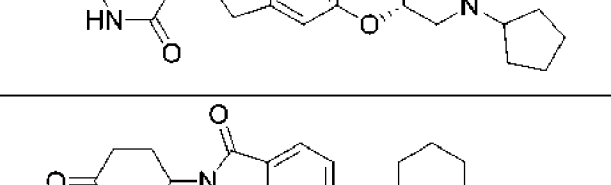
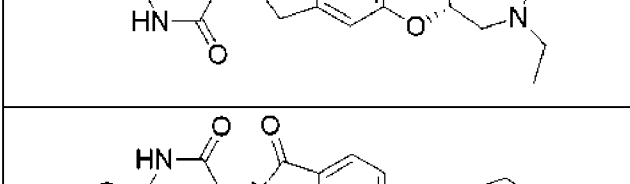
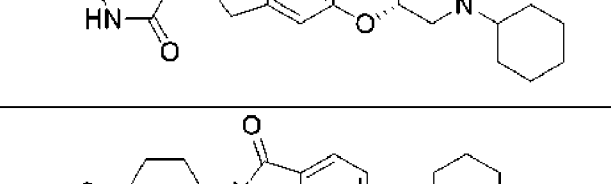
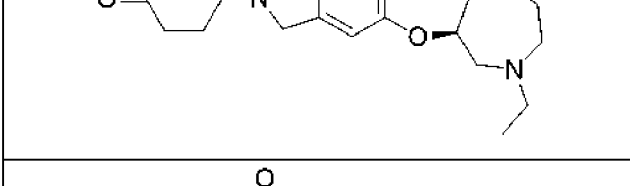
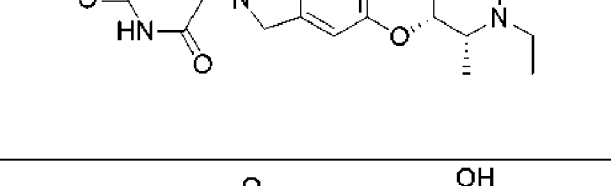
(ID-ii).

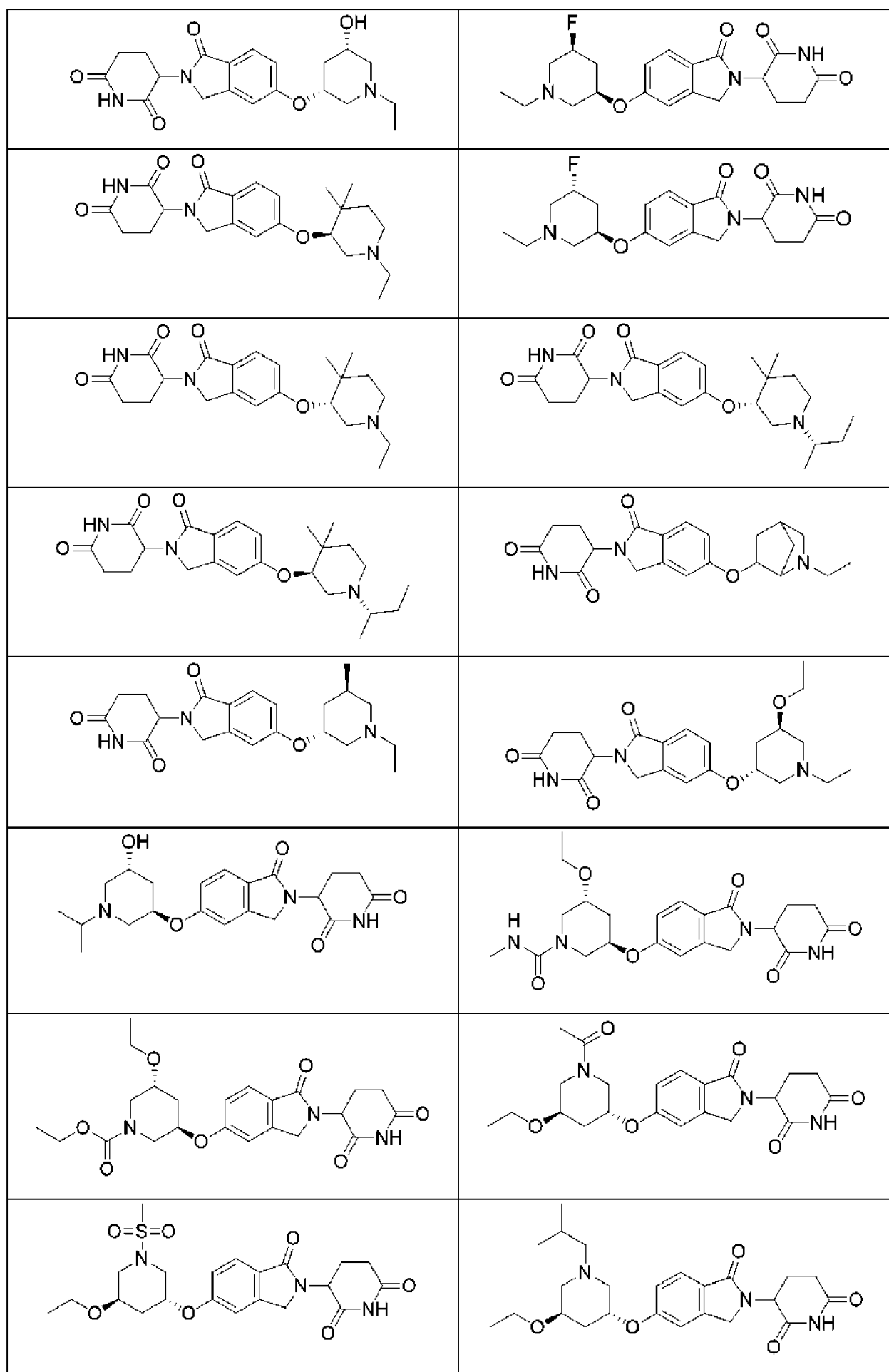
39. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе,

стереоизомер или таутомер, выбранные из



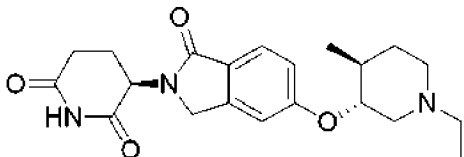
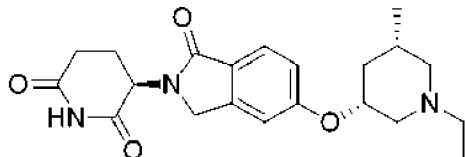
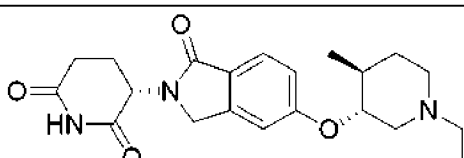
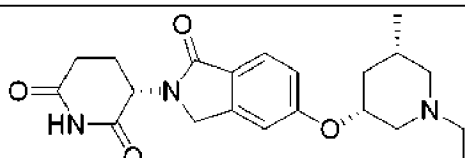
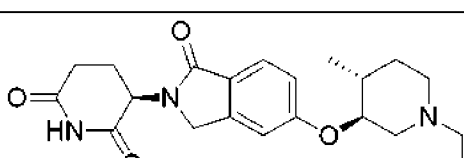
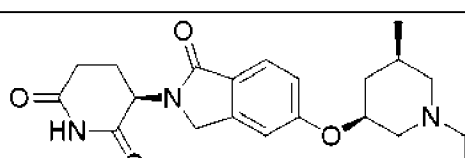
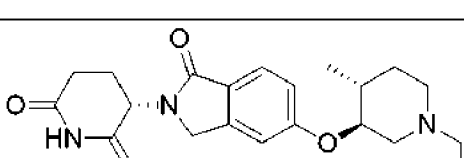
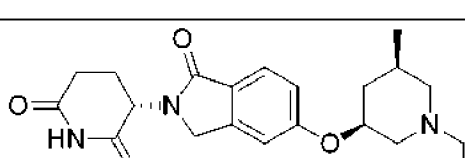
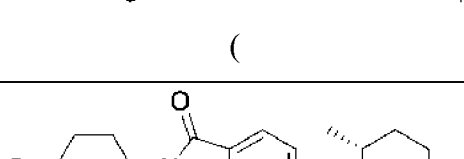
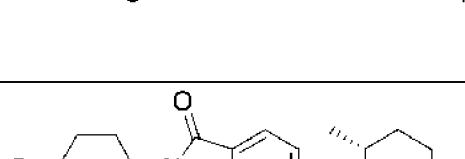
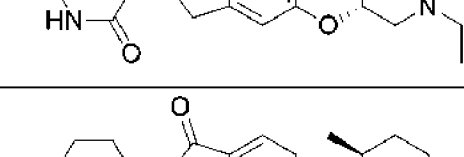
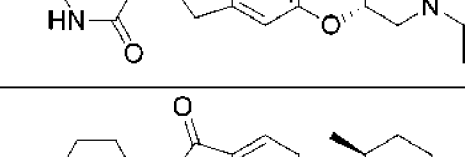
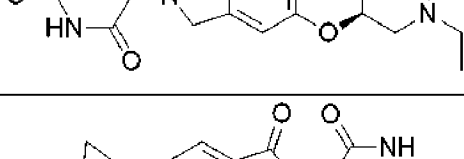
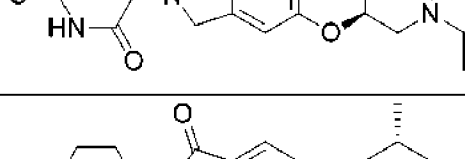
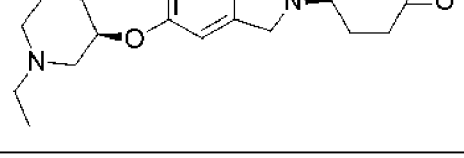
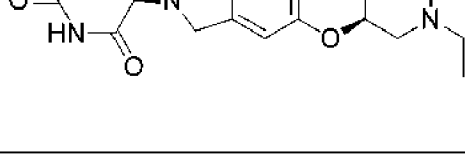
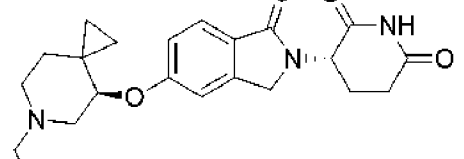
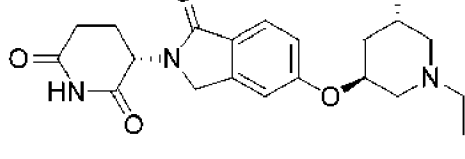
; и

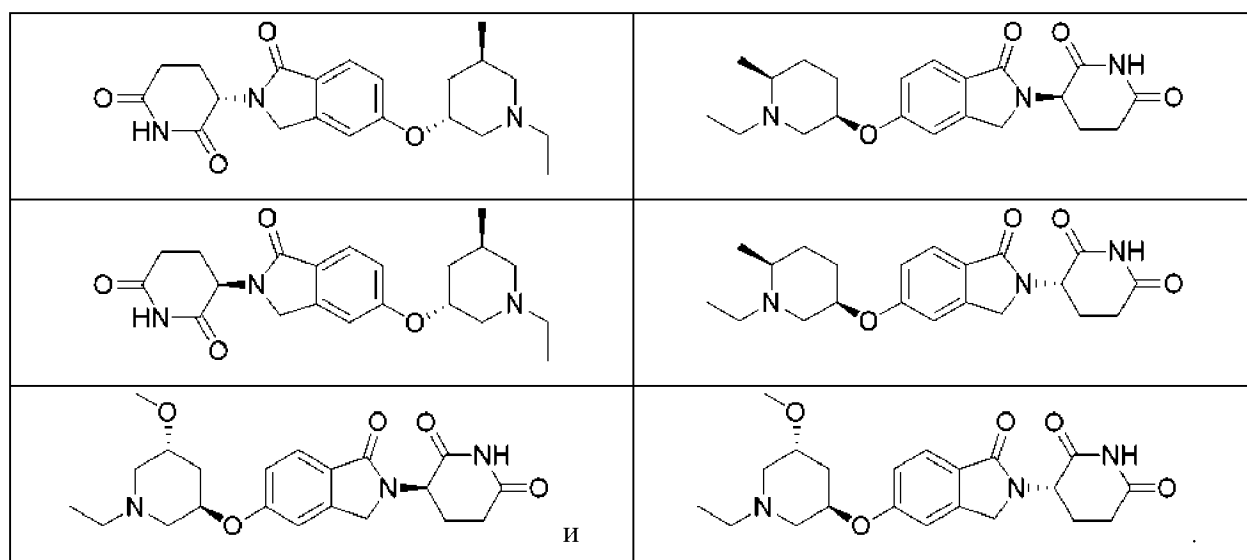
40. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-3 и п. 39 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида представлена *S* конфигурацией.

41. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-3 и п. 39 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе,

стереоизомер или таутомер, где абсолютная конфигурация в стереоцентре глутаримида представлена *R* конфигурацией.

42. Соединение формулы (I'), (I'') или (I) по любому из пп. 1-3 и пп. 39-41 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер, выбранные из



43. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

44. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

45. Способ разложения белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

46. Способ подавления экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

47. Способ подавления, снижения или устранения активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

48. Способ индуцирования или стимулирования в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

49. Способ обеспечения повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

50. Способ повышения экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

51. Способ лечения гемоглобинопатии, например, бета-гемоглобинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

52. Способ лечения серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

53. Способ лечения бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

54. Способ лечения заболевания или нарушения, на которое влияет модулирование уровней белка WIZ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

55. Способ лечения или предупреждения нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

56. Способ снижения уровней белка WIZ у субъекта, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера.

57. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата.

58. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из серповидноклеточного заболевания и

бета-талассемии.

59. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

60. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, у субъекта, нуждающегося в этом.

61. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в подавлении экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

62. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в разложении белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

63. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в подавлении, снижении или устранении активности белка WIZ или экспрессии белка WIZ у субъекта, нуждающегося в этом.

64. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в индуцировании или стимулировании в отношении фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

65. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в повторной активации продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

66. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в повышении экспрессии фетального гемоглобина у субъекта, нуждающегося в этом.

67. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении гемоглобинопатии у субъекта, нуждающегося в этом.

68. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении серповидноклеточного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

69. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в лечении бета-талассемии у субъекта, нуждающегося в этом.

70. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически

приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

71. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование или стимулирование в отношении фетального гемоглобина.

72. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

73. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повышение экспрессии фетального гемоглобина.

74. Применение по любому из пп. 70-73, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

75. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

76. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование в отношении фетального гемоглобина.

77. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина.

78. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которое влияет повышение экспрессии фетального гемоглобина.

79. Применение по любому из пп. 75-78, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

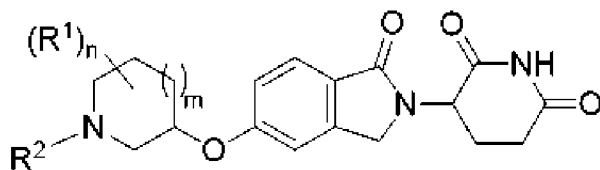
80. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет снижение уровней белка WIZ, подавление экспрессии белка WIZ или разложение белка WIZ.

81. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, на которое влияет индуцирование в отношении фетального гемоглобина, повторная активация продуцирования или экспрессии фетального гемоглобина или повышение экспрессии фетального гемоглобина.

82. Применение по любому из п. 80 и п. 81, где заболевание или нарушение выбрано из серповидноклеточного заболевания и бета-талассемии.

83. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

84. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, стереоизомер или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата, где:



(I),

каждый R¹ независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, гидроксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкоксила и C₁-C₆алкоксила; или 2 R¹ при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₈циклоалкил; или 2 R¹ при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо (например, C₁-C₃алкиленовое мостиковое кольцо);

R² выбран из водорода, C₃-C₁₁циклоалкила, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, C₁-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила,

где каждый из C₃-C₁₁циклоалкила, C₂-C₆алкинила и C₁-C₁₀алкила независимо замещен 0-5 (или 0-4, 0-3, 0-2, 0-1) вариантами R³;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆алкоксила, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 4-11-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и C₃-C₈циклоалкила, где каждый из C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 4-11-

членного гетероцикла и C_3 - C_8 циклоалкила независимо замещен 0-4 вариантами R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_1 - C_{10} алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена и C_3 - C_8 циклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил замещен 0-3 вариантами R^5 ;

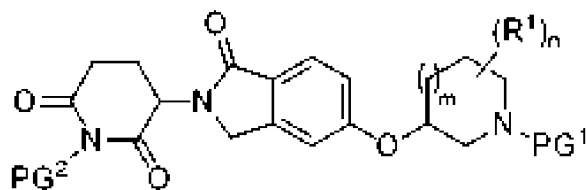
каждый R^5 независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, гидроксила и C_1 - C_6 галогеналкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равняется 0, 1 или 2.

85. Соединение для применения по п. 84, где применение определено в соответствии с любым из пп. 58-69.

86. Соединение формулы (Y):



(Y),

где каждый R^1 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкоксила и C_1 - C_6 алкоксила; или 2 R^1 при одном и том же атоме углерода вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при смежных атомах углерода вместе со смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_8 циклоалкил; или 2 R^1 при несмежных атомах углерода вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковое кольцо;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

m равняется 0, 1 или 2; и

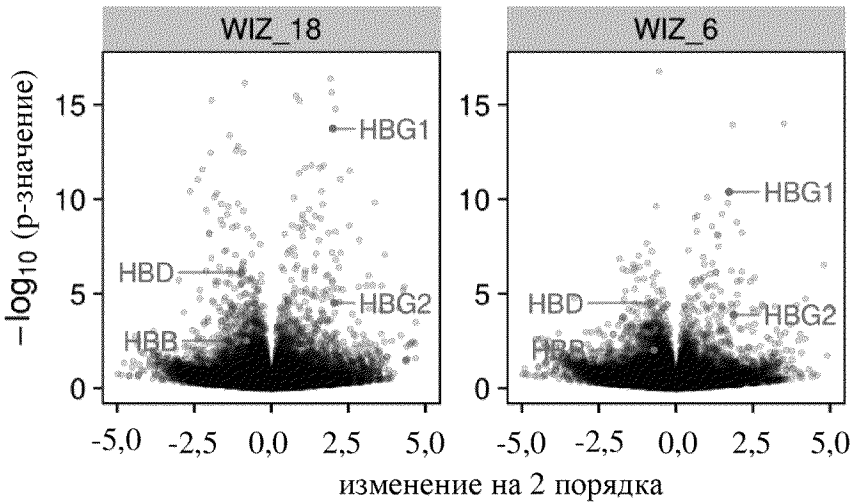
каждый из PG^1 и PG^2 независимо представляет собой защитную группу для азота.

87. Соединение по п. 86, где PG^2 представляет собой неустойчивую под действием основания защитную группу, и PG^1 представляет собой неустойчивую под действием кислоты защитную группу.

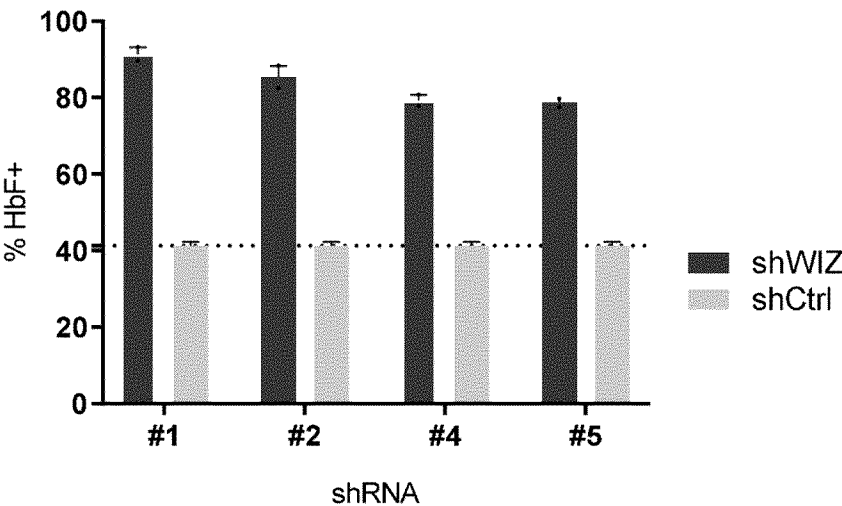
88. Соединение по любому из п. 86 и п. 87, где PG^2 представляет собой защитную группу SEM (триметилсилилэтоксиметил), и PG^1 представляет собой защитную группу BOC (трет-бутилоксикарбонил).

По доверенности

Фигура 1А



Фигура 1В



Фигура 1С

