

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045967

(13) B1

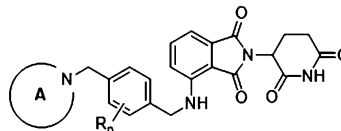
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 401/14</i> (2006.01) |
| 2024.01.23 | | <i>C07D 491/08</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 401/04</i> (2006.01) |
| 202092248 | | <i>C07D 417/14</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>C07D 491/10</i> (2006.01) |
| 2019.04.22 | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 31/454</i> (2006.01) |

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 4-АМИНОИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА, ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИМИ

- | | |
|--|-----------------------|
| (31) 62/661,525 | (56) WO-A1-2008033567 |
| (32) 2018.04.23 | US-A1-2011196150 |
| (33) US | |
| (43) 2021.02.04 | |
| (86) PCT/US2019/028471 | |
| (87) WO 2019/209692 2019.10.31 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US) | |
| (72) Изобретатель:
Александр Мэттью Д., Каррансио
Сорайя, Корреа Мэттью Д., Грант
Вирджиния Хитер Шэррон, Хансен
Джошуа, Харрис Рой Л., Хуан
Дехуа, Керхер Тимоти С., Лопес-
Хирона Антония, Нэйджи Марк А.,
Плантевин-Кренитски Вероник (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

- (57) В изобретении предложены соединения 4-аминоизоиндолин-1,3-диона, имеющие следующую формулу:



(I),

где R, Кольцо А и n являются такими, как определено в данном изобретении, композиции, содержащие эффективное количество соединения 4-аминоизоиндолин-1,3-диона, и способы лечения или предупреждения расстройств.

B1

045967

045967 B1

В данной заявке заявлен приоритет предварительной заявки США № 62/661525, поданной 23 апреля 2018, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Область техники

В данном документе предложены определенные соединения 4-аминоизоиндолин-1,3-диона, композиции, содержащие эффективное количество таких соединений, способы лечения или предупреждения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), включающие введение эффективного количества таких соединений 4-аминоизоиндолин-1,3-диона субъекту, нуждающемуся в этом.

Уровень техники

Рак в основном характеризуется повышением числа аномальных клеток, происходящих из конкретной нормальной ткани, инвазией таких аномальных клеток в смежные ткани или переносом через лимфу или кровь злокачественных клеток в регионарные лимфатические узлы и метастазированием. Клинические данные и молекулярные биологические исследования показали, что рак представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предраковых изменений, которые могут при некоторых условиях прогрессировать в неоплазию. Неопластический очаг может развиваться клонально и с возрастанием способности к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, при которых неопластические клетки не попадают под иммунный надзор хозяина. Современная терапия рака может включать хирургию, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для уничтожения неопластических клеток у пациента. Последние достижения в области лечения рака обсуждаются в Rajkumar et al. в *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 628-630 (2014).

Все современные терапевтические подходы в отношении рака имеют существенные недостатки для пациента. Хирургия, например, может быть противопоказана по состоянию здоровья пациента или может быть неприемлемой для пациента. Дополнительно, хирургия может не обеспечивать полное удаление неопластической ткани. Лучевая терапия является эффективной лишь когда неопластическая ткань проявляет более высокую чувствительность к ионизирующему излучению по сравнению с нормальной тканью. Лучевая терапия также может часто приводить к серьезным побочным эффектам. Гормональную терапию редко назначают в качестве единственного средства. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, ее часто применяют для предупреждения или задержки повторного проявления рака после удаления большей части раковых клеток с помощью других видов лечения.

Что касается химиотерапии, существует множество химиотерапевтических средств, доступных для лечения рака. Большая часть противораковых химиотерапевтических средств действует за счет ингибирования синтеза ДНК либо непосредственно, либо опосредованно путем ингибирования биосинтеза предшественников дезоксирибонуклеотидтрифосфата с предотвращением репликации ДНК и сопутствующего клеточного деления. Gilman et al., Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Несмотря на доступность множества химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет множество недостатков. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Практически все химиотерапевтические средства являются токсичными, и при этом химиотерапия вызывает существенные и часто опасные побочные эффекты, включающие сильную тошноту, подавление деятельности костного мозга и подавление иммунитета. Дополнительно, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств, множество опухолевых клеток являются устойчивыми или приобретают устойчивость к действию химиотерапевтических средств. На самом деле, такие клетки, устойчивые к определенным химиотерапевтическим средствам, применяемым в протоколе лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарственным средствам, даже если такие средства действуют за счет механизма, отличного от таковых для лекарственных средств, применяемых при конкретном лечении. Данное явление называется плеiotропной устойчивостью к лекарственным средствам или множественной лекарственной устойчивостью. Из-за лекарственной устойчивости множество видов рака оказывается или становится невосприимчивым к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

На диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) приходится около одной трети неходжкинских лимфом (НХЛ). НХЛ является пятой наиболее распространенной формой рака у мужчин и женщин в Соединенных Штатах. По оценкам, 385700 пациентов во всем мире были диагностированы НХЛ в 2012 г. и около 199700 пациентов умерли в результате данной болезни. (Torre L.A. et al. *Global cancer statistics*, 2012; *CA Cancer J. Clin.* 65, 87-108 (2015)). ДВККЛ, наиболее распространенная форма В-клеточной НХЛ, имела около 27650 новых случаев в США в 2016 году, что составляет около 26% от всех диагностированных зрелых В-клеточных НХЛ новообразований. (Teras, L. R. et al. *2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes*; *CA Cancer J. Clin.* 66, 443-459 (2016)). В то время как некоторые пациенты ДВККЛ вылечились традиционной химиотерапией, остальные умирают от данной болезни.

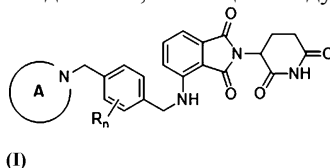
Остается значительная потребность в безопасных и эффективных методах лечения, предупреждения и управления ДВККЛ, в частности, для ДВККЛ, которая невосприимчива к стандартному лечению, например, хирургии, лучевой терапии, химиотерапии и гормональной терапии при одновременном снижении или избегании токсичности и/или побочных эффектов, связанных с обычной терапией.

Цитирование или идентификация любой ссылки в данном разделе данной заявки не должно быть

истолковано как признание того, что данная ссылка является известным уровнем техники по отношению к данной заявке.

Сущность изобретения

В данном документе предложены соединения, имеющие следующую формулу (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где R, Кольцо А и n являются такими, как определено в данном документе.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер (каждое из которых называется в данном документе как "Соединение изоиндолиндиона") пригодны для лечения или профилактики ДВККЛ.

В одном аспекте в данном документе предложены Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном описании, такие как, например, в таблице ниже.

В одном аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду. В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция является пригодной для перорального, парентерального, мукозального, трансдермального или местного введения.

В одном аспекте в данном документе предложены способы лечения или предупреждения ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе. В другом аспекте предложены способы лечения или предупреждения ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В другом аспекте в данном документе предложены Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе, для применения в лечении ДВККЛ. В другом аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, как описано в данном документе, для применения в лечении ДВККЛ.

В другом аспекте в данном документе предложены способы получения Соединений изоиндолиндиона, как описано в данном документе.

Данные варианты реализации изобретения могут быть более полно поняты со ссылкой на подробное описание и примеры, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов реализации изобретения.

Подробное описание сущности изобретения определения

Используемые здесь термины "содержащий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует толковать как указывающие наличие указанных признаков или компонентов, как указано, но не исключающие наличие или добавление одного или более признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включающий", чтобы обеспечить более конкретные варианты осуществления изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что предмет имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте реализации изобретения термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для технического эффекта, который должен быть достигнут.

Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающее "или", означающее любую одну или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только в том случае, если комбинация элементов, функций, этапов или действий является в некотором роде взаимно исключающей.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "алкильная" группа представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, ациклический углеводород, имеющий от 1 до 10 атомов углерода, как правило, от 1 до 8 атомов углерода, или, в некоторых вариантах реализации, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; в то время как насыщенный разветвленный алкил включает -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изоопентил, -неопентил, трет-пентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, -2,3-диметилбутил и тому подобное. "Алкенильная" группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или более двойных связей углерод-углерод. "Алкинильная" группа представляет собой алкильную груп-

пу, которая содержит одну или более тройных связей углерод-углерод. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, среди прочих. Алкильная группа может являться замещенной или незамещенной. Когда алкильные группы, описанные в данном документе, указываются как "замещенные", они могут являться замещенными любым заместителем или заместителями, как те, что встречаются в типичных соединениях и вариантах реализации, описанных в данном документе, а также как галоген; гидрокси; алкокси; циклоалкилокси, арилокси, гетероциклилокси, гетероарилокси, гетероциклоалкилокси, циклоалкилалкокси, арилалкилокси, гетероциклилалкокси, гетероарилалкокси, гетероциклоалкилалкокси; оксо ($=\text{O}$); amino, алкиламино, циклоалкиламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино; имино; имидо; амидино; гуанидино; енамино; ациламино; сульфониламино; мочевина, нитромочевина; оксим; гидроксиламино; алкоксиамино; арилалкоксиамино; гидразино; гидразидо; гидразино; азидо; нитро; тио ($-\text{SH}$), алкилтио; $=\text{S}$; сульфинил; сульфонил; аминосульфониламино; фосфонат; фосфинил; ацил; формил; карбокси; сложный эфир; карбамат; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; цианато; тиоцианато; или $-\text{B}(\text{OH})_2$.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "циклоалкильная" группа представляет собой насыщенную или частично насыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, имеющую одно циклическое кольцо или несколько конденсированных или мостиковых колец, которые могут являться необязательно замещенными. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 кольцевых членов, в то время как в других вариантах реализации изобретения число атомов углерода в кольце находится в диапазоне от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7. Такие циклоалкильные группы включают в качестве примера одиночные кольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил и тому подобное, или множественные или мостиковые кольцевые структуры, такие как 1-бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, адамантил и тому подобное. Примеры ненасыщенных циклоалкильных групп включают циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, среди прочих. Циклоалкильная группа может являться замещенной или незамещенной. Такие замещенные циклоалкильные группы включают, в качестве примера, циклогексанол и тому подобное.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "арильная" группа представляет собой ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, имеющую одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил или антрил). В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы содержат 6-14 атомов углерода, а в других - от 6 до 12 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Конкретные арильные группы включают фенил, бифенил, нафтил и тому подобное. Арильная группа может являться замещенной или незамещенной. Фраза "арильные группы" также включает группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные ароматические-алифатические кольцевые системы (например, инданил, тетрагидронафтил и тому подобное).





















Как используется в данном документе, и если не указано иное, "гетероарильная" группа представляет собой ароматическую кольцевую систему, имеющую от одного до четырех гетероатомов в качестве атомов кольца в гетероароматической кольцевой системе, в которой остальную часть атомов представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильные группы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, а в других - от 6 до 9 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Подходящие гетероатомы включают кислород, серу и азот. В определенных вариантах реализации изобретения указанная гетероарильная кольцевая система является моноциклической или бициклической. Неограничивающие примеры включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил (например, бензо[d]изоксазолил), тиазолил, пирролил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, тиофенил, бензотиофенил, фуранил, бензофуранил, индолил (например, индол-2-онил), изоиндолин-1-онил, азаиндолил, пирролопиридил (например, 1H-пирроло[2,3-b]пиридил), индазолил, бензимидазолил (например, 1H-бензо[d]имидазолил), азабензимидазолил, имидазопиридил (например, 1H-имидазо[4,5-b]пиридил), пиразолопиридил, триазолопиридил, бензотриазолил (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазолил), бензотиазолил, бензотиадиазолил, изоксазоллопиридил, тианфталинил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил, тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Гетероарильная группа может являться замещенной или незамещенной.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "гетероциклический" представляет собой ароматическую кольцевую систему (также называемую гетероарилом) или неароматический циклоалкил (также называемый гетероциклоалкилом), в которых от одного до четырех атомов углерода кольца независимо заменены гетероатомом. Подходящие гетероатомы включают кислород, серу и азот. В некоторых

вариантах реализации изобретения гетероциклические группы включают от 3 до 10 атомов кольца, в то время как другие такие группы имеют от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 8 атомов кольца. Гетероциклилы могут также быть связаны с другими группами по любому атому кольца (т.е., по любому атому углерода или гетероатому гетероциклического кольца). Гетероциклическая группа может являться замещенной или незамещенной. Гетероциклические группы охватывают ненасыщенные, частично насыщенные и насыщенные кольцевые системы, такие как, например, имидазол, имидазолин и имидазолидин (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил). Фраза гетероциклил включает конденсированные кольцевые системы, в том числе те, которые содержат конденсированные ароматические и неароматические группы, такие как, например, 1- и 2-аминотетралин, бензотриазол (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазол), бензимидазол (например, 1H-бензо[d]имидазол), 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил и бензо[1,3]диоксолил. Данная фраза также включает мостиковые полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, такие как, но не ограничиваясь этим, хинуклид. Типичные примеры гетероциклической группы включают, но не ограничиваясь ими, азиридин, азетидин, азепан, оксетан, пирролидин, имидазолидин (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидин, тиазолидин, тетрагидротиюфенил, тетрагидрофуранил, диоксолил, фуранил, тиюфенил, пирролин, пирролин, имидазол, имидазолин, пиразол, пиразолин, триазол, тетразол, оксазол, изоксазол, бензизоксазол (например, бензо[d]изоксазол), тиазол, тиазолин, изотиазол, тиадиазол, оксадиазол, пиперидин, пиперазин (например, пиперазин-2-онил), морфолин, тиоморфолин, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиюпиранил, оксатиан, диоксил, дитиан, пиранил, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, триазин, дигидропиридин, дигидродитиинил, дигидродитионил, 1,4-диоксаспиро[4,5]деканил, гомопиперазин, хинуклид, индол (например, индол-2-онил), изоиндол-1-онил, индолин, изоиндол, изоиндолин, азаиндол, пирролопиридин (например, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин), индазол, индолин, бензотриазол (например 1H-бензо[d][1,2,3]триазол), бензимидазол (например, 1H-бензо[d]имидазол или 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-онил), бензофуран, бензотиюфенил, бензотиазол, бензоксадиазол, бензоксазин, бензодитиинил, бензоксатиинил, бензотиазин, бензоксазол (например, бензо[d]оксазол), бензотиазол, бензотиадиазол, бензо[1,3]диоксолил, пиразолопиридин (например, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин), азабензимидазол, имидазопиридин (например, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин), триазолопиридин, изоксазолопиридин, пуридин, ксантин, аденин, гуанин, хинолин, изохинолин, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил, хинолизин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, фталазин, нафтиридин, птеридин, тианафталин, дигидробензотиазин, дигидробензофуран, дигидроиндол, дигидробензодиоксинил, тетрагидроиндол, тетрагидроиндазол, тетрагидробензимидазол, тетрагидробензотриазол, тетрагидропирролопиридин, тетрагидропиразолопиридин, тетрагидроимидазопиридин, тетрагидротриазолопиридин, тетрагидропиримидин-2(1H)-он и тетрагидрохинолин. Типичные неароматические гетероциклические группы не включают конденсированные кольцевые системы, которые содержат конденсированную ароматическую группу. Примеры неароматических гетероциклических групп включают азиридин, азетидин, азепан, пирролидин, имидазолидин (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидин, тиазолидин, тетрагидротюфенил, тетрагидрофуран, пиперидин, пиперазин (например, пиперазин-2-онил), морфолин, тиоморфолин, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиюпиранил, оксатиан, дитиан, 1,4-диоксаспиро[4,5]деканил, гомопиперазин, хинуклид или тетрагидропиримидин-2(1H)-он. Типичные замещенные гетероциклические группы могут являться монозамещенными или замещенными более чем один раз, например, но не ограничиваясь ими, пиридинильные или морфолинийные группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными, или дизамещенными различными заместителями, такими как те, которые перечислены ниже.

Как используется в данном документе, следующие названия гетероциклических относятся к структурам в таблице ниже. В некоторых вариантах реализации изобретения точка присоединения находится на атоме азота в кольце.

Название гетероцикла	Формула гетероцикла
азетидил	
5-азаспиро[2,3]гексил	
2-азаспиро[3,3]гептил	
2,6-дiazаспиро[3,3]гептил	
2-окса-6-азаспиро[3,3]гептил	
2-азаспиро[3,4]октил	
5-окса-2-азаспиро[3,4]октил	
6-окса-2-азаспиро[3,4]октил	
2-азаспиро[3,5]нонил	
2,7-дiazаспиро[3,5]нонил	
7-окса-2-азаспиро[3,5]нонил	
8'-азаспиро[азетидин-3,3'-бицикло[3,2,1]октил]	
пирролидил	
изотиазолидинил	
6-азаспиро[3,4]октил	
2-окса-6-азаспиро[3,4]октил	
октагидроциклопента[с]пирролил	
1,2,3,3а,4,5-гексагидроциклопента[с]пирролил	

1,2,3,3а,4,6а-гексагидроциклопента[с]пирролил	
изоиндолинил	
пиперидил	
пиперазинил	
морфолинил	
тиоморфолинил	
тиоморфолин 1,1-диоксидил	
5-азаспиро[2.5]октил	
6-азаспиро[2.5]октил	
7-азаспиро[3.5]нонил	
1-окса-8-азаспиро[4.5]деканил	
2-окса-8-азаспиро[4.5]деканил	
2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-онил	
3-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканил	
5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозинил	
1,2,3,4-тетрагидроизохинолил	
8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил	
3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил	
1,4-оксазепанил	
8-азабицикло[3.2.1]октил	

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "циклоалкилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкилциклоалкил, где алкил и циклоалкил определены выше. Замещенные циклоалкилалкильные группы могут являться замещенными на алкиле, циклоалкиле или на обеих алкильной и циклоалкильной частях группы. Типичные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваясь ими, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил, циклопентилпропил, циклогексилпропил и тому подобное.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "арилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкиларил, где алкил и арил определены выше. Замещенные арилалкильные группы могут являться замещенными на алкиле, ариле или на обеих алкильной и арильной частях группы. Типичные арилалкильные группы включают, но не ограничиваясь ими, бензильные и фенэтильные группы и арилалкильные группы, где указанная арильная группа является конденсированной с циклоалкильной группой, например, индан-4-ил этил.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "гетероциклилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероциклил, где алкил и гетероциклил определены выше. "Гетероарилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероарил, где алкил и гетероарил определены выше. "Гетероциклоалкилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероциклоалкил, где алкил и гетероциклоалкил определены выше. Замещенные гетероцик-

лилалкильные группы могут являться замещенными на алкиле, гетероциклиле или на обеих алкильной и гетероциклильной частях группы. Типичные гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничиваясь ими, морфолин-4-илэтил, морфолин-4-илпропил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-3-илметил, тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "гидрокси" группа представляет собой алкильную группу, как описано выше, замещенную одной или более гидрокси групп.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "алкокси" группа представляет собой -O-(алкил), где алкил определен выше. "Алкилтио" группа представляет собой -S-(алкил), где алкил определен выше.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "алкоксиалкильная" группа представляет собой -(алкил)-O-(алкил), где алкил определен выше.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "циклоалкилокси" группа представляет собой -O-(циклоалкил), где циклоалкил определен выше.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "арилокси" группа представляет собой -O-(арил), где арил определен выше.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "гетероциклилокси" группа представляет собой -O-(гетероциклил), где гетероциклил определен выше. "Гетероарилокси" группа представляет собой -O-(гетероарил), где гетероарил определен выше. "Гетероциклоалкокси" группа представляет собой -O-(гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил определен выше.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "амино" группа представляет собой радикал формулы: $-NH_2$, $-NH(R^\#)$ или $-N(R^\#)_2$, где каждый $R^\#$ независимо представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероциклил (например, гетероарил или гетероциклоалкил) или гетероциклилалкил (например, гетероарилалкил или гетероциклоалкилалкил), определенный выше, каждый из которых независимо является замещенным или незамещенным.

В одном варианте реализации изобретения "амино" группа представляет собой "алкиламино" группу, которая представляет собой радикал формулы: $-NH$ -алкил или $-N$ (алкил) $_2$, где каждый алкил независимо определен выше. Термин "циклоалкиламино", "ариламино", "гетероциклиламино", "гетероариламино", "гетероциклоалкиламино" или тому подобные, отражает приведенное выше описание для "алкиламино", где термин "алкил" заменен на "циклоалкил", "арил", "гетероциклил", "гетероарил", "гетероциклоалкил" или тому подобное, соответственно.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "карбокси" группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)OH$.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "ацильная" группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)(R^\#)$ или $-C(O)H$, где $R^\#$ определен выше. "Формильная" группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)H$.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "амидо" группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^\#)$, $-C(O)-N(R^\#)_2$, $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^\#)$, $-N(R^\#)-C(O)H$ или $-N(R^\#)-C(O)-(R^\#)$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше.

В одном варианте реализации изобретения "амидо" группа представляет собой "аминокарбонильную" группу, которая представляет собой радикал формулы: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^\#)$, $-C(O)-N(R^\#)_2$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше.

В одном варианте реализации изобретения "амидо" группа представляет собой "ациламино" группу, которая представляет собой радикал формулы: $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^\#)$, $-N(R^\#)-C(O)H$ или $-N(R^\#)-C(O)-(R^\#)$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "сульфониламино" группа представляет собой радикал формулы: $-NHSO_2(R^\#)$ или $-N(R^\#)SO_2(R^\#)$, где каждый $R^\#$ определен выше.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "сложноэфирная" группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)-O-(R^\#)$ или $-O-C(O)-(R^\#)$, где $R^\#$ определен выше.

В одном варианте реализации изобретения "сложноэфирная" группа представляет собой "алкоксикарбонильную" группу, которая представляет собой радикал формулы: $-C(O)-O$ -(алкил), где алкил определен выше. Термин "циклоалкилоксикарбонил", "арилоксикарбонил", "гетероциклилоксикарбонил", "гетероарилоксикарбонил", "гетероциклоалкоксикарбонил" или тому подобные, отражает приведенное выше описание для "алкоксикарбонил", где термин "алкокси" заменен на "циклоалкилокси", "арилокси", "гетероциклилокси", "гетероарилокси", "гетероциклоалкокси" или тому подобное соответственно.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "карбаматная" группа представляет собой радикал формулы: $-O-C(O)-NH_2$, $-O-C(O)-NH(R^\#)$, $-O-C(O)-N(R^\#)_2$, $-NH-C(O)-O-(R^\#)$ или $-N(R^\#)-C(O)-O-(R^\#)$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше.

Как используется в данном документе, и если не указано иное, "мочевинная" группа представляет собой радикал формулы: $-NH(CO)NH_2$, $-NHC(O)NH(R^\#)$, $-NHC(O)N(R^\#)_2$, $-N(R^\#)C(O)NH_2$, $-N(R^\#)C(O)NH(R^\#)$ или $-N(R^\#)C(O)N(R^\#)_2$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "сульфинильная" группа представляет собой радикал формулы: $-S(O)R^{\#}$, где $R^{\#}$ определен выше.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "сульфонильная" группа представляет собой радикал формулы: $-S(O)_2R^{\#}$, где $R^{\#}$ определен выше.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "аминосульфонильная" группа представляет собой радикал формулы: $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R^{\#})$ или $-SO_2N(R^{\#})_2$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

Когда описанные в данном описании группы, за исключением алкильной группы, считаются "замещенными", они могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративные примеры заместителей представляют собой те, что встречаются в типичных соединениях и вариантах реализации, описанных в данном документе, а также такие, как галоген; алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероциклоалкил, циклоалкилалкил, арилалкил, гетероциклилалкил, гетероарилалкил, гетероциклоалкилалкил, необязательно дополнительно замещенный; гидроксильный; алкоксильный; циклоалкилоксильный, арилоксильный, гетероциклоалкилоксильный, гетероарилоксильный, гетероциклоалкилоксильный, арилалкилоксильный, гетероциклоалкилоксильный, гетероарилоксильный, гетероциклоалкилоксильный; оксо ($=O$); оксид (например, атом азота, замещенный оксидом называется N-оксид); амино, алкиламино, циклоалкиламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино; имино; имидо; амидино; гуанидино; енамино; ациламино; сульфониламино; мочевино, нитромочевина; оксим; гидроксиламино; алкоксиамино; арилалкоксиамино; гидразино; гидразидо; гидразино; азидо; нитро; тио ($-SH$), алкилтио; $=S$; сульфинил; сульфонил; аминосульфонил; фосфонат; фосфинил; ацил; формил; карбокси; сложный эфир; карбамат; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; цианато; тиоцианато или $-B(OH)_2$.

Как используется в данном документе, термин "Соединение изоиндолиндиона" относится к соединению формулы (I) а также к дополнительным вариантам реализации, предложенным в данном документе. В одном варианте реализации изобретения "Соединение изоиндолиндиона" представляет собой соединение, приведенное в табл. 1. Термин "Соединение изоиндолиндиона" включает фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи и стереоизомеры соединений, предложенных в данном документе.

Как используется в данном документе, термин "фармацевтически приемлемая соль(соли)" относится к соли, полученной из фармацевтической приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганическую кислоту и основание, и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений формулы (I), включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N' дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтиламина, этилендиамин, меглумина (N-метилглюкамина) и прокаина. Пригодные нетоксические кислоты включают, но не ограничиваясь ими, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиновая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуранкарбоновая, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, соляная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, памоиновая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота, и паратолуолсульфоновая кислота. Конкретные нетоксические кислоты включают соляную, бромистоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и метансульфоновую кислоты. Примеры конкретных солей, таким образом, включают гидрохлоридные и мезилатные соли. Другие хорошо известны в данной области техники, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Как используется в данном документе, и если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереоизомерно чистый" означает один стереоизомер Соединения изоиндолиндиона, который является по существу свободным от другого стереоизомера данного соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр будет по существу свободно от противоположного энантиомера данного соединения. Стереоизомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, будет, по существу свободно от других диастереомеров данного соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более чем около 80% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 20% по массе других стереоизомеров данного соединения, более чем около 90% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 10% по массе других стереоизомеров данного соединения, более чем около 95% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 5% по массе других стереоизомеров данного соединения, или более чем около 97% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее чем около 3% по массе других стереоизомеров данного соединения. Соединения изоиндолиндиона могут иметь хиральные центры и могут существовать в виде рацематов, индивидуальных энантиомеров или диастереомеров, и их смесей. Все такие изомерные формы включены в варианты реализации, описанные в данном документе, в том числе их смеси.

Применение стереоизомерно чистых форм таких соединений изоиндолиндиона, а также использо-

вание смесей данных форм охватываются вариантами реализации, описанных в данном документе. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения изоиндолиндиона, могут быть применены в способах и композициях, описанных в данном документе. Данные изомеры могут быть синтезированы асимметрическим синтезом или разделены стандартными методами, такими как хиральные колонки или хиральные разделяющие агенты. См., например, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd M., *Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

Следует также отметить, что Соединения изоиндолиндиона могут включать E и Z изомеры или их смесь, а также цис- и транс-изомеры или их смесь. В определенных вариантах реализации изобретения указанные Соединения изоиндолиндиона выделены в виде либо E, либо Z изомера. В других вариантах реализации изобретения указанные Соединения изоиндолиндиона представляют собой смесь E и Z изомеров.

"Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от окружения, в котором находится соединение, и могут быть различными в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые являются таутомерами друг друга:



Как легко понятно специалисту в данной области техники, большое разнообразие функциональных групп и других структур, может обладать таутомерией, и все таутомеры соединений формулы (I) находятся в пределах объема данного изобретения.

Кроме того следует отметить, что Соединения изоиндолиндиона могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов на одном или более атомов. Например, соединения могут являться радиоактивно мечеными радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S) или углерод-14 (^{14}C), или могут быть изотопно обогащенными, таким как с дейтерием (^2H), углеродом-13 (^{13}C) или азотом-15 (^{15}N). Как используется в данном документе, "изотополог" представляет собой изотопно обогащенное соединение. Термин "изотопно обогащенный" относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. "Изотопно обогащенный" может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. Термин "изотопный состав" относится к количеству каждого присутствующего изотопа для данного атома. Радиоактивно меченные и изотопно обогащенные соединения являются пригодными в качестве терапевтических агентов, например терапевтических агентов против рака, реагентов для исследований, например, реагентов анализа связывания и диагностических агентов, например, агентов визуализации *in vivo*. Все изотопные вариации Соединений изоиндолиндиона, как описано в данном документе, радиоактивные или нет, предназначены для включения в пределы объема вариантов реализации, представленных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения предложены изотопологи Соединений изоиндолиндиона, например, изотопологи представляют собой Соединений изоиндолиндиона, обогащенные дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15. Как используется в данном документе, "дейтерированный", означает соединение, в котором по меньшей мере один атом водорода (H) был заменен на дейтерий (обозначаемый как D или ^2H), то есть соединение, обогащенное дейтерием, по меньшей мере в одном положении.

Понятно, что, независимо от стереоизомерного или изотопного состава, каждое Соединение изоиндолиндиона, упомянутое в данном документе, может быть представлено в виде любой из его фармацевтически приемлемых солей, обсуждаемых в данном документе. Точно также следует понимать, что изотопный состав может изменяться независимо от стереоизомерного состава каждого Соединения изоиндолиндиона, упоминаемого в данном документе. Кроме того, изотопный состав, будучи ограниченным элементами, присутствующими в соответствующем Соединении изоиндолиндиона или его соли, в ином случае может независимо изменяться в зависимости от выбора фармацевтической приемлемой соли соответствующего Соединения изоиндолиндиона.

Следует отметить, что если имеется несоответствие между изображенной структурой и названием для данной структуры, изображенная структура должна иметь преимущество.

Как используется в данном документе, "лечение" означает облегчение, в целом или частично, расстройства, заболевания или состояния, или одного или более симптомов, связанных с данным расстройством, заболеванием или состоянием, или замедление или прекращение дальнейшего прогрессирования

или ухудшения данных симптомов, или ослабление или искоренение причины(причин) данного расстройства, заболевания или состояния. В одном варианте реализации изобретения указанное расстройство представляет собой ДВККЛ, как описано в данном документе, или ее симптомы.

Как используется в данном документе, "предупреждение" означает способ замедления и/или исключения начала, повторения или распространения, в целом или частично, расстройства, заболевания или состояния; недопущение приобретения данного расстройства, заболевания или состояния субъектом; или снижение риска приобретения данного расстройства, заболевания или состояния субъектом. В одном варианте реализации изобретения указанное расстройство представляет собой ДВККЛ, как описано в данном документе, или ее симптомы.

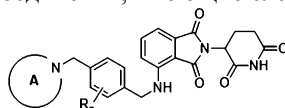
Термин "эффективное количество" в связи с Соединением изоиндолиндиона означает количество, способное к лечению или предупреждению расстройства, заболевания или состояния или его симптомов, описанных в данном документе.

Термин "субъект" включает животных, в том числе, но не ограничиваясь этим, животных, таких как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте реализации - млекопитающее, в другом варианте реализации - человек. В одном варианте реализации изобретения субъектом является человек, страдающий от или имеющий риск наличия ДВККЛ или ее симптома.

В целом, техническая идея одного варианта реализации может быть объединена с описанным в других вариантах реализации, представленных в данном документе.

Соединения изоиндолиндиона

В данном документе предложены соединения, имеющие следующую формулу (I):



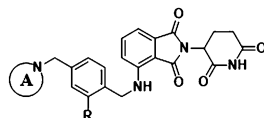
(I)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где

Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл (с точкой присоединения на атоме азота в кольце);

каждый R независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил или галоген и n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

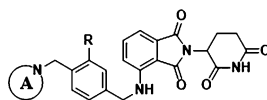
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где Кольцо А и R являются такими, как определено в данном документе.

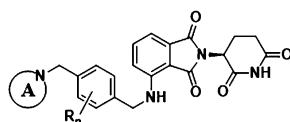
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где Кольцо А и R являются такими, как определено в данном документе.

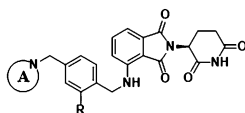
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или изотополог, где Кольцо А, n и R являются такими, как определено в данном документе.

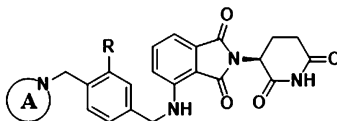
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V)



(V),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или изотополог, где Кольцо А и R являются такими, как определено в данном документе.

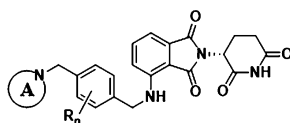
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI)



(VI),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или изотополог, где Кольцо А и R являются такими, как определено в данном документе.

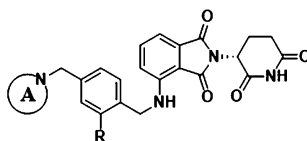
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII)



(VII),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или изотополог, где Кольцо А, n и R являются такими, как определено в данном документе.

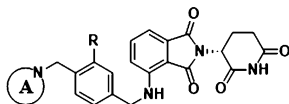
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VIII)



(VIII),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или изотополог, где Кольцо А и R являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IX)



(IX),

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или изотополог, где Кольцо А и R являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединений формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл, выбранный из списка, включающего азетидил; пиперидил; пиперазинил; морфолинил; 5-азаспиро[2,3]гексил; 2-азаспиро[3,3]гептил; 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептил; 2-азаспиро[3,4]октил; 5-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 6-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 2-азаспиро[3,5]нонил; 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонил; октагидроциклопента[с]пирролил; 1,2,3,3а,4,6а-гексагидроциклопента[с]пирролил; 6-азаспиро[3,4]октил; 2-окса-6-азаспиро[3,4]октил; 6-азаспиро[2,5]октил; 7-азаспиро[3,5]нонил; 1-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-онил; 3-окса-9-азаспиро[5,5]ундеканил; 1,4-оксазепанил; 8-азабицикло[3,2,1]октил и изоиндолинил. В одном варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл, выбранный из списка, включающего азетидил; пиперидил; пиперазинил; 5-азаспиро[2,3]гексил; 2-азаспиро[3,3]гептил; 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептил; 2-азаспиро[3,4]октил; 5-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 6-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 2-азаспиро[3,5]нонил; 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонил; октагидроциклопента[с]пирролил; 1,2,3,3а,4,6а-гексагидроциклопента[с]пирролил; 6-азаспиро[3,4]октил; 2-окса-6-азаспиро[3,4]октил; 6-азаспиро[2,5]октил; 7-азаспиро[3,5]нонил; 1-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-онил; 3-окса-9-азаспиро[5,5]ундеканил; 1,4-оксазепанил; 8-азабицикло[3,2,1]октил; и изоиндолинил. В другом варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл, выбранный из списка, включающего

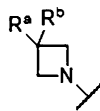
азетидил; пиперидил; пиперазинил; 2-азаспиро[3.3]гептил; 2-азаспиро[3.4]октил; 5-окса-2-азаспиро[3.4]октил; 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонил; 1-окса-8-азаспиро[4.5]деканил и 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-онил. В другом варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл, выбранный из списка, включающего азетидил; пиперидил; пиперазинил; и морфолинил. В другом варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный азетидил. В другом варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный пиперидил. В другом варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В другом варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный морфолинил.

В некоторых вариантах реализации соединений формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) Кольцо А является замещенным одним или более заместителями независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, OR^1 , $CON(R^2)_2$, $SO_2(C_{1-4}$ алкила), $N(R^2)SO_2(C_{1-4}$ алкила), $-(C_{0-3}$ алкил)- $(C_{3-7}$ циклоалкила), (неароматического гетероцикла), арила, гетероарила, О-арила, О-гетероарила и $C(O)$ арила; где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил являются необязательно замещенными; где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный $-(C_{0-3}$ алкил)- $(C_{3-7}$ циклоалкил); и каждый R^2 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В других вариантах реализации изобретения Кольцо А замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $CH(CH_3)CF_3$, $CH_2CH_2CF_3$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , О-изопропил, О-н-пропил, О-н-бутил, О-изобутил, О-трет-бутил, OCF_3 , О-циклопропил, О-циклобутил, OCH_2 -циклопропил, OCH_2 -циклобутил, $CONH_2$, $CONH(CH_3)$, $CON(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , $SO_2CH_2CH_3$, SO_2 -изопропил, циклопропил, циклобутил, CH_2 -циклопропил, CH_2 -циклобутил; (неароматический гетероцикл), выбранный из списка, включающего азетидил, пирролидил, пирролидонил, изотиазолидил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH_3 , CH_2CH_3 или CF_3 ; фенил, О-фенил или $C(O)$ -фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CH_3 , CN или $CONH_2$; гетероарил, выбранный из списка, включающего пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил или бензоизоксазолил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CF_3 , CN, $CONH_2$, $CONH(CH_3)_2$ или $CON(CH_3)_2$; О-пиридил и О-пиримидил. В некоторых вариантах реализации изобретения Кольцо А замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, CH_3 , CH_2CH_3 , изопропил, трет-бутил, CH_2F , CF_3 , $CH(CH_3)CF_3$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , О-изопропил, О-н-пропил, О-изобутил, О-трет-бутил, OCF_3 , О-циклобутил, OCH_2 -циклопропил, $CON(CH_3)_2$, $SO_2CH_2CH_3$, SO_2 -изопропил, циклопропил, циклобутил, CH_2 -циклопропил; (неароматический гетероцикл), выбранный из списка, включающего пирролидил, пирролидонил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, морфолинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH_3 ; фенил, О-фенил или $C(O)$ -фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CH_3 , CN или $CONH_2$; гетероарил, выбранный из списка, включающего пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиразинил, пиримидил или бензоизоксазолил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CF_3 , CN, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$; О-пиридил и О-пиримидил.

В некоторых вариантах реализации соединений формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) Кольцо А представляет собой азетидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранных из C_{1-6} алкила, (неароматического гетероцикла), арила, гетероарила, О-арила и О-гетероарила; где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно являются замещенными. В некоторых таких вариантах реализации изобретения Кольцо А представляет собой азетидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH_2CH_3 , н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил; CF_3 ; пирролидил; пирролидонил; пиперидил; пиперазинил; морфолинил, необязательно замещенный одним или более CH_3 ; 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил; пиразолил; 2-пиридил; 3-пиридил; 4-пиридил, фенил; и О-фенил; где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из F или CN. В других вариантах реализации изобретения Кольцо А представляет собой азетидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH_2CH_3 , изопропил, трет-бутил; CF_3 ; пирролидил; пирролидонил; морфолинил, необязательно замещенный одним или более CH_3 ; 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил; пиразолил; 2-пиридил; 3-пиридил; фенил и О-фенил; где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из F или CN. В одном варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой азетидил, замещенный морфолином. В некоторых таких вариантах реализации

изобретения R представляет собой F и n равно 1. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II), и R представляет собой F. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV), R представляет собой F и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII), R представляет собой F и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VIII) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IX) и R представляет собой F. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II) и R представляет собой CH₃. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV), R представляет собой CH₃ и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII), R представляет собой CH₃ и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VIII) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IX) и R представляет собой CH₃.

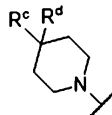
В некоторых вариантах реализации соединений формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) Кольцо A представляет собой



где R^a представляет собой H и R^b представляет собой C₁₋₆ алкил, неароматический гетероцикл, арил, гетероарил или O-арил; или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6 членный циклоалкил или 4-6 членный неароматический гетероцикл; где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более атомами галогена, C₁₋₃ алкилами или CN.

В некоторых таких вариантах реализации изобретения R^a представляет собой H и R^b представляет собой CH₂CH₃, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил; CF₃; пирролидил; пирролидонил; пиперидил; пиперазинил; морфолинил, необязательно замещенный одним или более CH₃; 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил; пиразолил; 2-пиридил; 3-пиридил; фенил; или O-фенил; где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из F или CN. В некоторых таких вариантах реализации изобретения R^a представляет собой H, и R^b представляет собой CH₂CH₃, изопропил, трет-бутил, CF₃, пирролидил; пирролидонил; пиперидил; пиперазинил; морфолинил, необязательно замещенный одним или более CH₃; 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил; пиразолил; 2-пиридил; 3-пиридил; фенил; или O-фенил; где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из F или CN. В некоторых таких вариантах реализации изобретения R^a представляет собой H и R^b представляет собой CH₂CH₃, изопропил, трет-бутил, CF₃, пирролидил; пирролидонил, морфолинил, 2,2-диметилморфолинил, 3,3-диметилморфолинил, 2,6-диметилморфолинил, 3,5-диметилморфолинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, пиразолил, 2-пиридил, 3-пиридил, фенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-цианофенил, 4-цианофенил, O-фенил или O-4-цианофенил. В одном варианте реализации изобретения R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, 3,3-дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II), и R представляет собой F. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV), R представляет собой F и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII), R пред-

(IX) Кольцо А представляет собой



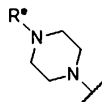
где R^c представляет собой H, галоген, OH или (C₁₋₃ алкил) и R^d представляет собой необязательно замещенный (C₁₋₃ алкил), OR¹, C(O)N(R²)₂, SO₂(C₁₋₄ алкил), C₃₋₇ циклоалкил, неароматический гетероцикл, арил, гетероарил или O-гетероарил; или R^c и R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6 членный циклоалкил или 4-6 членный неароматический гетероцикл; где R¹ представляет собой H, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или необязательно замещенный -(C₀₋₃ алкил)-(C₃₋₇ циклоалкил); каждый R² независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил; и где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил являются необязательно замещенными одним или более атомами галогена, C₁₋₃ алкилами или CN.

В некоторых таких вариантах реализации изобретения R^c представляет собой H, OH, F, CH₃ или CH₂CH₃. В других таких вариантах реализации изобретения R^d представляет собой CH₃, CH₂CH₃, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, О-н-пропил, О-изопропил, О-н-бутил, О-изобутил, О-трет-бутил, OCF₃, О-циклопропил, О-циклобутил, OCH₂-циклопропил, OCH₂-циклобутил, CONH₂, CONH(CH₃), CON(CH₃)₂, SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SO₂-изопропил, циклопропил, циклобутил, пирролидонил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиразолил; оксадиазолил, необязательно замещенный CH₃; фенил, необязательно замещенный одним или более F; 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, О-2-пиридил, О-3-пиридил или О-4-пиридил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^d представляет собой CH₃, CH₂CH₃, изопропил, трет-бутил, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, О-изопропил, О-изобутил, О-трет-бутил, OCF₃, О-циклобутил, OCH₂-циклопропил, CON(CH₃)₂, SO₂CH₂CH₃, SO₂-изопропил, циклопропил, пирролидонил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, морфолинил; тетрагидропиранил, пиразолил, 2-метил-1,3,4-оксадиазолил, 3,5-дифторфенил, 2-пиридил или О-2-пиридил. В одном варианте реализации изобретения R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, 3,3-дифторциклобутил, пирролидонил, 1-метилпирролидонил, тетрагидрофуранил, 2,2-диметилтетрагидрофуранил или тетрагидропиранил. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II), и R представляет собой F. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV), R представляет собой F и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII), R представляет собой F и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VIII) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IX) и R представляет собой F. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II) и R представляет собой CH₃. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV), R представляет собой CH₃ и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII), R представляет собой CH₃ и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VIII) и R представляет собой CH₃. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IX) и R представляет собой CH₃.

В некоторых вариантах реализации соединений формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) Кольцо А представляет собой пиперазинил, замещенный одним или более заместителей, независимо выбранных из C₁₋₆алкила, SO₂(C₁₋₄алкила), -(C₀₋₃алкил)-(C₃₋₇циклоалкила), арила, гетероарила и СО-арила; где указанный алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно являются замещенными. В других вариантах реализации изобретения Кольцо А представляет собой пиперазинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH₃, CH₂CH₃, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)CF₃, SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SO₂-изопропил, циклопропил, циклобутил, (CH₂)циклопропил, (CH₂)циклобутил, фенил, необязательно замещенный одним или более Cl, F, CN, CH₃, CONH₂; пиразолил, необязательно замещен-

ный CH_3 или CH_2CH_3 ; оксазолил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; оксадиазолил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; тиadiaзолил, необязательно замещенный CH_3 , CH_2CH_3 или CF_3 ; 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый необязательно замещенный Cl , F , CF_3 , CN , CONH_2 , $\text{CONH}(\text{CH}_3)$ или $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; пиазинил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; пиримидил, необязательно замещенный OCH_3 ; бензоизоксазолил; и $\text{CO}(\text{фенил})$, где указанный фенил является необязательно фторированным. В других вариантах реализации изобретения Кольцо А представляет собой пиперазинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH_3 , изопропил, трет-бутил, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SO_2 -изопропил, циклопропил, циклобутил, (CH_2) циклопропил, фенил, необязательно замещенный одним или более Cl , F , CN , CH_3 , CONH_2 ; пиазолил, необязательно замещенный CH_3 ; оксазолил, необязательно замещенный CH_3 ; оксадиазолил, необязательно замещенный CH_2CH_3 ; тиadiaзолил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; 2-пиридил, необязательно замещенный Cl , F , CF_3 , CN или CONH_2 ; 3-пиридил, необязательно замещенный CF_3 , CN , CONH_2 или $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; 4-пиридил, необязательно замещенный CONH_2 ; пиазинил, необязательно замещенный CH_3 ; пиримидил, необязательно замещенный OCH_3 ; бензоизоксазолил; и $\text{CO}(\text{фенил})$, где указанный фенил является необязательно фторированным. В других вариантах реализации изобретения А представляет собой пиперазинил, замещенный трет-бутилом или пиридилом, где указанный пиридил необязательно замещен $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В некоторых таких вариантах реализации изобретения R представляет собой F и n равно 1. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II), и R представляет собой F. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV), R представляет собой F и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII), R представляет собой F и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VIII) и R представляет собой F. В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IX) и R представляет собой F. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (II) и R представляет собой CH_3 . В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (III) и R представляет собой CH_3 . В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV), R представляет собой CH_3 и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (V) и R представляет собой CH_3 . В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VI) и R представляет собой CH_3 . В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VII), R представляет собой CH_3 и n равно 1. В других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (VIII) и R представляет собой CH_3 . В еще других таких вариантах реализации изобретения указанное соединение представляет собой соединение формулы (IX) и R представляет собой CH_3 .

В некоторых вариантах реализации соединений формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) Кольцо А представляет собой



где R^c представляет собой C_{1-6} алкил, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-(\text{C}_{0-3}$ алкил)- $(\text{C}_{3-7}$ циклоалкил), арил, гетероарил или CO -арил; где указанный алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно являются замещенными.

В некоторых таких вариантах реализации изобретения R^c представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SO_2 -изопропил, циклопропил, циклобутил, (CH_2) циклопропил, (CH_2) циклобутил, фенил, необязательно замещенный одним или более Cl , F , CN , CH_3 , CONH_2 ; пиазолил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; оксазолил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; оксадиазолил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; тиadiaзолил, необязательно замещенный CH_3 , CH_2CH_3 или CF_3 ; 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый необязательно замещенный Cl , F , CF_3 , CN , CONH_2 , $\text{CONH}(\text{CH}_3)$ или $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; пиазинил, необязательно замещенный CH_3 или CH_2CH_3 ; пиримидил, необязательно замещенный OCH_3 ; бензоизоксазолил; или $\text{CO}(\text{фенил})$, где указанный фенил является необязательно фторированным. В некоторых вариантах реализации изобретения R^c представляет собой изопропил, трет-бутил, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, SO_2 -изопропил, циклопропил, циклобутил, (CH_2) циклопропил, фенил, необязательно замещенный одним или более Cl , F , CN , CH_3 , CONH_2 ; пиазо-

например, рост клеточной линии SU-DHL-4 по крайней мере на около 50% или более.

Способы получения соединений изоиндолиндиона

Соединения изоиндолиндиона могут быть получены с использованием обычного органического синтеза и коммерчески доступных исходных материалов. В качестве примера, а не ограничения, соединения изоиндолиндиона формулы (I) могут быть получены, как показано на схемах 1 и 2, приведенных ниже, а также в примерах, приведенных в данном описании. Следует отметить, что специалист в данной области техники будет знать, как изменить методики, изложенные в иллюстративных схемах и примерах, чтобы получить желаемые продукты.

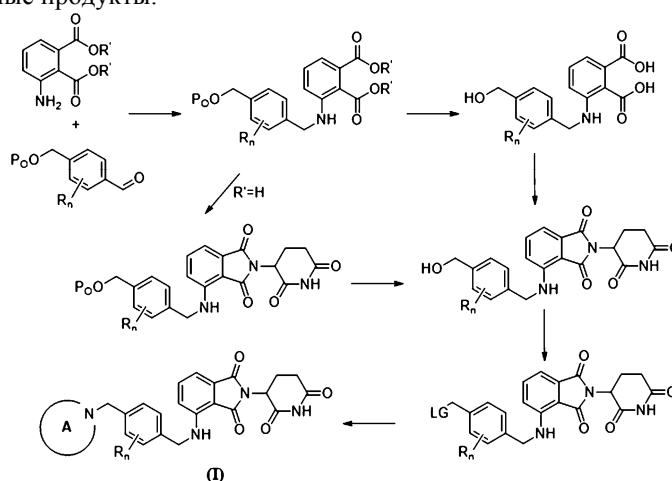


Схема 1

Как показано на схеме 1, соединения формулы (I), где Кольцо А, n и R являются такими, как определено в данном документе, могут быть получены, начиная с восстановительного аминирования соответствующим образом дериватизированного и защищенного 4-гидроксибензальдегида (где P_O представляет собой защитную группу на гидроксильную группу) с 3-аминофталевой кислотой (где R' представляет собой H) или диалкил-3-аминофталатом (где R' представляет собой C₁₋₂ алкил) с использованием реагента восстановительного аминирования, такого как ВН₃, 2-метилпиридин, В₁₀Н₁₄ или NaВН(ОАс)₃, в растворителе, таком как MeOH, диоксан, ДХМ, 1,2-дихлорэтан, СН₃CN, ТГФ или их смеси, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота или ТФА, необязательно, при температуре от около 0 до 25°C. В первом подходе, когда R' представляет собой H, промежуточный продукт подвергают циклизации-дегидратации, путем обработки 3-аминопиперидин-2,6-дионом и основанием, таким как пиридин, при повышенной температуре, например, при температуре около 120°C. Впоследствии, защитную группу на гидроксил снимают, например, когда P_O представляет собой силильный эфир, P_O может быть удалена путем обработки кислотой, такой как H₂SO₄ или HCl, или реагентом, таким как TBAF, в растворителе, таком как ТГФ или водный ТГФ. Во втором подходе, защитные группы удаляют (например, когда R' представляет собой C₁₋₂ алкил, с карбоксилатов снимают защиту, например, путем омыления с основанием, таким как NaOH, в растворителе, таком как водный ТГФ, и защитная группа P_O, такая как силиловый эфир, одновременно удаляется), с последующей циклизацией-дегидратацией, как описано выше. Впоследствии в полученный промежуточный продукт вводят уходящую группу LG (где LG представляет собой OM, OT или галоген, такой как Cl или Br), например, когда LG представляет собой Cl, по реакции с СН₃SO₂Cl, SOCl₂ или Ph₃P-CCl₄, или когда LG представляет собой Br, по реакции с SOBr₂, Ph₃P-Br₂ или PBr₃, или когда LG представляет собой OMs, по реакции с СН₃SO₂Cl или метансульфоновым ангидридом, или когда LG представляет собой OTs, по реакции с TsCl, в растворителе, таком как ДХМ, эфир или толуол, при температуре в диапазоне от около 0 до 25°C. Замещение уходящей группы LG Кольцом А, как определено в данном документе, в присутствии основания, такого как ДИПЭА, ТЭА, Na₂CO₃, K₂CO₃ или Cs₂CO₃, в растворителе, таком как ДМСО, ДМФА, ДМАА, НМП или СН₃CN, при температуре от около 25 до 80°C приводит к целевым молекулам формулы (I).

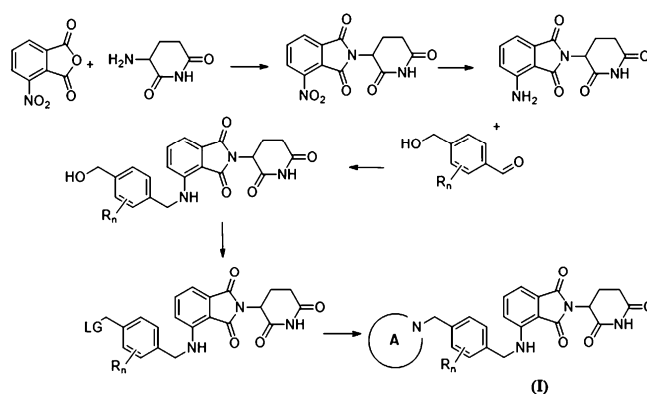
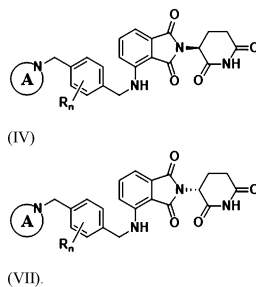


Схема 2

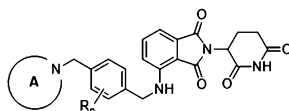
Альтернативный путь к соединениям формулы (I) показан на схеме 2. 4-Нитроизобензофуран-1,3-дион обрабатывают 3-аминопиперидин-2,6-дионом в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при повышенной температуре, например, 130°C. Восстановление нитрогруппы достигается путем обработки восстанавливающим агентом, например, газообразным водородом в присутствии катализатора, например, Pd/C, Ni или Pt, или Fe или Zn в присутствии HCl, уксусной кислоты или NH₄Cl, или SnCl₂ в растворителе, например, ДМАА, EtOH, вода, EtOAc, ДМФА или смеси EtOAc/ДМФА. Промежуточный продукт, содержащий аминогруппу, подвергают реакции восстановительного аминирования с соответствующим образом дериватизированным 4-гидроксибензальдегидом в присутствии восстанавливающего агента, например, В₁₀Н₁₄, в растворителе, таком как MeOH, диоксан или их смесь, при температуре от около 0 до 25°C. Как и ранее, затем в промежуточный продукт вводят уходящую группу LG (LG представляет собой OMs, OTs, Cl или Br), например, когда LG представляет собой Cl, по реакции с CH₃SO₂Cl, SOCl₂ или Ph₃P-CCl₄, или когда LG представляет собой Br, по реакции с SOBr₂, Ph₃P-Br₂ или PBr₃, или когда LG представляет собой OMs, по реакции с CH₃SO₂Cl или метансульфоновым ангидридом, или когда LG представляет собой OTs, по реакции с TsCl, в растворителе, таком как дихлорметан, эфир или толуол, при температуре в диапазоне от около 0 до 25°C. Как и на схеме 1, замещение уходящей группы LG гетероциклическим Кольцом А в присутствии основания, такого как ДИПЭА, ТЭА, Na₂CO₃, K₂CO₃ или Cs₂CO₃, в растворителе, таком как ДМСО, ДМФА, ДМАА, НМП или CH₃CN, при температуре от около 25 до 80°C приводит к целевым молекулам формулы (I).

В некоторых вариантах реализации изобретения хиральное разделение (стандартными методами и как описано в данном документе) энантимеров соединений формулы (I) приводит к соединениям формулы (IV) и формулы (VII).



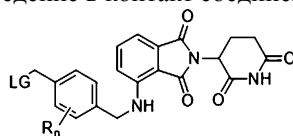
Термин "защищенный" по отношению к гидроксильным группам относится к формам данных функциональных групп, которые являются защищенными от нежелательной реакции защитной группой, известной специалистам в данной области техники, такой как те, которые приведены в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (5th Edition, 2014), которые могут быть поставлены или сняты с использованием методик, изложенных в указанном документе. Примеры защищенных гидроксильных групп включают, но не ограничиваются ими, силиловые эфиры, такие как те, что получены реакцией гидроксильной группы с реагентом, таким как, но не ограничиваясь ими, трет-бутилдифенилхлорсилан, трет-бутилдиметилхлорсилан, триметилхлорсилан, триизопропилхлорсилан, триэтилхлорсилан; замещенные метиловые и этиловые простые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, метоксиметиловый эфир, метилтиометиловый эфир, бензилоксиметиловый эфир, трет-бутоксиметиловый эфир, 2-метоксиэтоксиметиловый эфир, тетрагидропираниловые эфиры, 1-этоксипропиловый эфир, аллиловый эфир, бензиловый эфир; сложные эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, бензоилформиат, формиат, ацетат, трихлорацетат и трифторацетат.

В одном аспекте в данном документе предложены способы получения соединения формулы (I)



(I)

указанные способы включают приведение в контакт соединения формулы (Ia)



(Ia),

с



в присутствии основания в растворителе в условиях, пригодных для образования соединения формулы (I), где

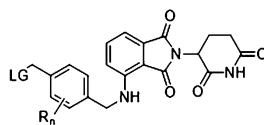
Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл (с точкой присоединения на атоме азота в кольце);

каждый R независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил или галоген; n равно 0, 1, 2, 3 или 4 и

LG представляет собой OMs, OTs или галоген.

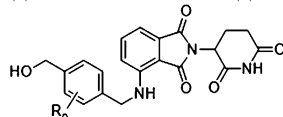
В некоторых вариантах реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл, выбранный из списка, включающего азетидил; пиперидил; пиперазинил; морфолинил; 5-азаспиро[2,3]гексил; 2-азаспиро[3,3]гептил; 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептил; 2-азаспиро[3,4]октил; 5-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 6-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 2-азаспиро[3,5]нонил; 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонил; октагидроциклопента[с]пирролил; 1,2,3,3a,4,6a-гексагидроциклопента[с]пирролил; 6-азаспиро[3,4]октил; 2-окса-6-азаспиро[3,4]октил; 6-азаспиро[2,5]октил; 7-азаспиро[3,5]нонил; 1-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-онил; 3-окса-9-азаспиро[5,5]ундеканил; 1,4-оксазепанил; 8-азабицикло[3.2.1]октил; или изоиндолинил. В одном варианте реализации изобретения Кольцо А представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикл, выбранный из списка, включающего азетидил; пиперидил; пиперазинил; 2-азаспиро[3,3]гептил; 2-азаспиро[3,4]октил; 5-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонил; 1-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; или 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-онил. В одном варианте реализации изобретения LG представляет собой Cl. В другом - LG представляет собой Br. В одном варианте реализации изобретения указанное основание представляет собой ДИПЭА, ТЭА, Na₂CO₃, K₂CO₃ или Cs₂CO₃. В другом варианте реализации изобретения указанный растворитель представляет собой ДМСО, ДМФА, ДМАА, НМП или CH₃CN. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 25°C до около 80°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Ia)



(Ia),

указанные способы включают приведение в контакт соединения формулы (Ib)



(Ib)

(a) когда LG представляет собой Cl, с CH₃SO₂Cl, SOCl₂ или Ph₃P-CCl₄;

(b) когда LG представляет собой Br, с SOBr₂, Ph₃P-Br₂ или PBr₃;

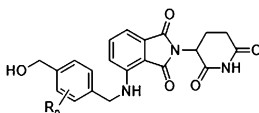
(c) когда LG представляет собой OMs, с CH₃SO₂Cl или метансульфоновым ангидридом;

(d) когда LG представляет собой OTs, с TsCl;

в растворителе в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Ia).

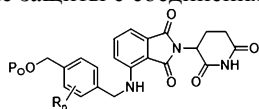
В одном варианте реализации изобретения указанный растворитель представляет собой ДХМ, эфир или толуол. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 0 до около 25°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Ib)



(Ib),

указанные способы включают снятие защиты с соединения формулы (Ic)

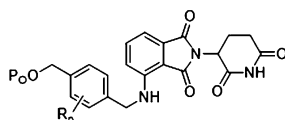


(Ic)

в растворителе в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Ib), где P_o представляет собой защитную группу на гидроксил.

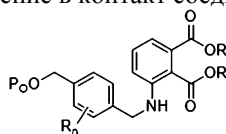
В одном варианте реализации изобретения P_o представляет собой силиловый эфир и указанное снятие защиты представляет собой обработку кислотой или TBAF. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанная кислота представляет собой H_2SO_4 или HCl . В других вариантах реализации изобретения указанный растворитель представляет собой ТГФ или водный раствор ТГФ. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное снятие защиты проводят при температуре от около 0 до около $60^\circ C$.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Ic)



(Ic),

указанные способы включают приведение в контакт соединения формулы (Id)

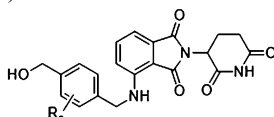


(Id)

с 3-аминопиперидин-2,6-дионом и основанием в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Ic), где R' представляет собой H .

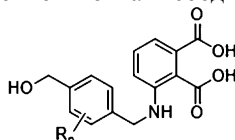
В некоторых вариантах реализации изобретения основание представляет собой пиридин. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 25 до около $130^\circ C$.

В некоторых других вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Ib)



(Ib),

указанные способы включают приведение в контакт соединения формулы (Ie)

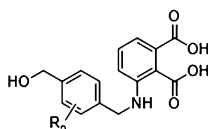


(Ie)

с 3-аминопиперидин-2,6-дионом и основанием в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Ib).

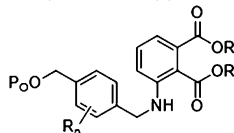
В некоторых вариантах реализации изобретения основание представляет собой пиридин. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 25 до около $120^\circ C$.

В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Ie)



(Ie),

указанные способы включают снятие защиты с соединения формулы (Id)

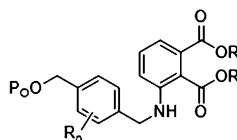


(Id)

в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Ie), где R' представляет собой C₁₋₂ алкил и P_o представляет собой защитную группу на гидроксил.

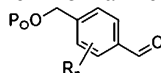
В одном варианте реализации изобретения P_o представляет собой силиловый эфир и указанное снятие защиты представляет собой обработку основанием в растворителе. В одном варианте реализации изобретения указанное основание представляет собой NaOH. В другом варианте реализации изобретения указанный растворитель представляет собой водный раствор ТГФ. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 0 до около 60°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Id)



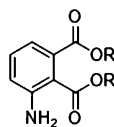
(Id),

указанные способы включают приведение в контакт соединения формулы (If)



(If)

с соединением формулы (Ig)

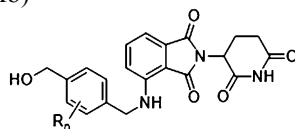


(Ig)

в присутствии агента восстановительного аминирования и кислоты в растворителе в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Id), где R' представляет собой H или C₁₋₂ алкил.

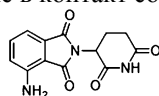
В некоторых вариантах реализации изобретения агент восстановительного аминирования представляет собой NH₃, 2-метилпиридин, B₁₀H₁₄ или NaBH(OAc)₃. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный растворитель представляет собой MeOH, диоксан ДХМ, 1,2-дихлорэтан, CH₃CN, ТГФ или их смеси. В других вариантах реализации изобретения указанная кислота представляет собой уксусную кислоту или ТФА. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 0 до около 25°C.

В некоторых других вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Ib)



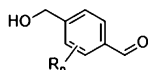
(Ib)

указанные способы включают приведение в контакт соединения формулы (Ih)



(Ih),

с соединением формулы (Ii)

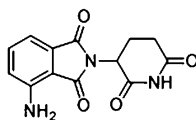


(Ii)

в присутствии восстанавливающего агента в растворителе в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Ib).

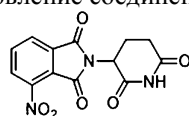
В одном варианте реализации изобретения указанный восстанавливающий агент представляет собой $V_{10}H_{14}$. В другом варианте реализации изобретения указанный растворитель представляет собой MeOH, диоксан или их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 0 до около 25°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанные способы дополнительно включают получение соединения формулы (Ih)



(Ih)

указанные способы включают восстановление соединения формулы (Ij)



(Ij)

В присутствии восстанавливающего агента в растворителе в условиях, пригодных для образования соединения формулы (Ih).

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный восстанавливающий агент представляет собой газообразный водород в присутствии катализатора. В некоторых таких вариантах реализации изобретения указанный катализатор представляет собой Pd/C, Ni или Pt. В других вариантах реализации изобретения указанный восстанавливающий агент представляет собой Fe или Zn в присутствии HCl, уксусной кислоты или NH_4Cl . В еще других вариантах реализации изобретения указанный восстанавливающий агент представляет собой $SnCl_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный растворитель представляет собой ДМАА, EtOH, воду, EtOAc, ДМФА или EtOAc/ДМФА. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт проводят при температуре от около 0 до около 60°C.

Способы применения

Соединения изоиндолиндиона пригодны в качестве лекарственных средств для лечения, предупреждения или улучшения состояния у животных или человека. Соответственно, в данном документе предложено множество применений Соединений изоиндолиндиона, в том числе для лечения или предупреждения заболеваний, указанных ниже. Способы, предложенные в данном документе, включают введение эффективного количества одного или более соединения(соединений) изоиндолиндиона субъекту, нуждающемуся в этом.

В одном аспекте в данном документе предложены способы лечения или предупреждения ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе. В одном аспекте в данном документе предложены способы лечения ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе. В одном аспекте в данном документе предложены способы предупреждения ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе. Например, Соединение изоиндолиндиона представляет собой соединение из табл. 1.

В другом аспекте в данном документе предложены соединения для применения в лечении или предупреждении ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения изоиндолиндиона. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены соединения для применения в лечении ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены соединения для применения в предупреждении ДВККЛ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Соединения изоиндолиндиона, как описано в данном документе. Например, Соединение изоиндолиндиона представляет собой соединение из табл. 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанная ДВККЛ является подобной активированным В-клеткам ДВККЛ (АВК-дВККЛ). В других - указанная ДВККЛ представляет собой дВВКЛ из В-клеток зародышевого центра (GCB-DLBC). В еще других - указанная ДВККЛ представляет собой

неклассифицированную ДВККЛ. В еще других - указанная ДВККЛ представляет собой первичную мембранную В-клеточную ДВККЛ (PMBL DLBCL). В других вариантах реализации изобретения указанная ДВККЛ представляет собой double-hit ДВККЛ (DNIT ДВККЛ) также известную, как ДВККЛ с мутацией сМус/Vcl-2. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная ДВККЛ представляет собой triple-hit ДВККЛ (ТНIT ДВККЛ) также известную, как ДВККЛ с транслокацией сМус/Vcl2/Vcl6.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанная ДВККЛ является впервые диагностированной ДВККЛ. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная ДВККЛ является первичной ДВККЛ. В других - указанная ДВККЛ представляет собой рецидивирующую ДВККЛ. В еще других - указанная ДВККЛ представляет собой рефрактерную ДВККЛ. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная ДВККЛ является рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная ДВККЛ является рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ. В одном варианте реализации изобретения указанная ДВККЛ является рефрактерной к одному или более из ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина (Treanda), леналидомида или гемцитабина.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанные способы дополнительно включают введение одного или более из ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина (Treanda), леналидомида или гемцитабина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанные способы дополнительно включают введение одного или более из ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина (Treanda) или гемцитабина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное лечение дополнительно включает лечение одним или более из RCHOP (ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), R-EPOCH (этопозид, ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), трансплантации стволовых клеток, бендамустин (Treanda) плюс ритуксимаб, ритуксимаба, леналидомид плюс ритуксимаб или комбинаций на основе гемцитабина. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, указанное лечение дополнительно включает лечение одним или более из RCHOP (ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), R-EPOCH (этопозид, ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), трансплантации стволовых клеток, бендамустин (Treanda) плюс ритуксимаб, ритуксимаба или комбинаций на основе гемцитабина.

Фармацевтические композиции и пути введения

Соединения изоиндолиндиона можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в обычной форме препаратов, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошки, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, аэрозоли, растворы и эмульсии. Пригодные составы могут быть получены способами, обычно применяемыми с использованием обычных, органических или неорганических добавок, таких как вспомогательное вещество (например, сахара, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее вещество (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахара или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидрокарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, гидросульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и воск основа (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений изоиндолиндиона в фармацевтической композиции может быть на уровне, который будет осуществлять желаемый эффект; например, от около 0,005 мг/кг массы тела субъекта до около 10 мг/кг массы тела субъекта в виде единичной дозы, как для перорального, так и для парентерального введения.

Дозировка соединения изоиндолиндиона для введения субъекту является переменной в достаточно широких пределах и может быть предметом суждения практикующего врача, в целом, соединения изоиндолиндиона можно вводить от одного до четырех раз в сутки при дозировке от около 0,001 мг/кг массы тела субъекта до около 10 мг/кг массы тела субъекта, но указанную выше дозировку можно должным образом варьировать в зависимости от возраста, массы тела и состояния здоровья субъекта и типа введения. В одном варианте реализации изобретения указанная дозировка составляет от около 0,001 мг/кг массы тела субъекта до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,01 мг/кг массы тела субъекта до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,05 мг/кг массы тела субъекта до около 1 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,1 мг/кг массы тела субъекта до около 0,75 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,25 мг/кг массы тела субъекта до около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте реализации изобретения вводят одну дозу в сутки. В любом конкретном случае количество вводимого Соединения

изоиндолиндиона будет зависеть от таких факторов, как растворимость активного компонента, использованный состав и способ введения.

В другом варианте реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения или предупреждения заболевания или расстройства, включающие введение от около 0,01 мг/сутки до около 750 мг/сутки, от около 0,1 мг/сутки до около 375 мг/сутки, от около 0,1 мг/сутки до около 150 мг/сутки, от около 0,1 мг/сутки до около 75 мг/сутки, от около 0,1 мг/сутки до около 50 мг/сутки, от около 0,1 мг/сутки до около 25 мг/сутки или от около 0,1 мг/сутки до около 10 мг/сутки соединения изоиндолиндиона субъекту, нуждающемуся в этом.

В другом варианте реализации изобретения в данном документе предложены единичные лекарственные составы, которые содержат от около 0,1 мг до 500 мг, от около 1 мг до 250 мг, от около 1 мг до около 100 мг, от около 1 мг до около 50 мг, от около 1 мг до около 25 мг или от около 1 мг до около 10 мг соединения изоиндолиндиона.

В конкретном варианте реализации изобретения в данном документе предложены единичные лекарственные составы, содержащие около 0,1 мг или 100 мг соединения изоиндолиндиона.

В другом варианте реализации изобретения в данном документе предложены единичные лекарственные составы, содержащие 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, 125 мг, 140 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 280 мг, 350 мг, 500 мг, 560 мг, 700 мг, 750 мг, 1000 мг или 1400 мг соединения изоиндолиндиона.

Соединение изоиндолиндиона можно вводить один, два, три, четыре или более раз в сутки. В конкретном варианте реализации изобретения дозы 100 мг или менее, вводят раз в сутки, и дозы более 100 мг вводят два раза в сутки в количестве, равном одной половине общей суточной дозы.

Соединение изоиндолиндиона можно вводить перорально из соображений удобства. В одном варианте реализации изобретения, при введении перорально, соединение изоиндолиндиона вводят с пищей и водой. В другом варианте реализации изобретения соединение изоиндолиндиона диспергируют в жидкости, такой как вода или сок (например, яблочный сок или апельсиновый сок) и вводят перорально в виде раствора или суспензии.

Соединение изоиндолиндиона также можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутривенно, чрескожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, мукозально, ингаляцией или местно на уши, нос, глаза или кожу. Путь введения остается на усмотрение практикующего врача, а также может частично зависеть от места медицинского состояния.

В одном варианте реализации изобретения в данном документе предложены капсулы, содержащие соединение изоиндолиндиона без дополнительного носителя, вспомогательного вещества или несущей среды.

В другом варианте реализации изобретения в данном документе предложены композиции, содержащие эффективное количество соединения изоиндолиндиона и фармацевтически приемлемый носитель или несущую среду, где указанный фармацевтически приемлемый носитель или несущая среда может включать вспомогательное вещество, разбавитель или их смесь. В одном варианте реализации изобретения данная композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиториев, суспензий и тому подобного. Композиции могут быть составлены для содержания суточной дозы или удобной части суточной дозы в виде единицы дозирования, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу или удобный объем жидкости. В одном варианте реализации изобретения указанные растворы получают из водорастворимых солей, таких как гидрохлорид. В целом, все композиции получают в соответствии с известными способами в фармацевтической химии. Капсулы могут быть получены путем смешивания соединения изоиндолиндиона с пригодным носителем или разбавителем и заполнения надлежащего количества смеси в капсулы. Обычные носители и разбавители включают, но не ограничиваются ими, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные пищевые порошки.

Таблетки могут быть получены путем прямого прессования, путем влажного гранулирования или путем сухого гранулирования. Их составы обычно включают разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества и разрыхлители, а также указанное соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахарную пудру. Порошкообразные производные целлюлозы могут быть также использованы. Типичные связующие вещества для таблеток представляют собой вещества, такие как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и тому подобное. Также пригодны природные и синтетические камеди, включающие аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон и тому подобное. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и парафины могут также служить в качестве связующих веществ.

Смазывающее вещество может быть необходимым в композиции таблетки, чтобы предотвратить

прилипание таблетки к матрице и пуансону. Смазочное вещество может быть выбрано из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат кальция и магния, стеариновая кислота и гидрированные растительных масла. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые набухают при смачивании, чтобы разрушить таблетку и освободить соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины и камеди. Более конкретно, например, кукурузный и картофельный крахмал, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошкообразная природная губка, катионообменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовая мякоть и карбоксиметилцеллюлоза может быть использована, а так же лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметика или пленкообразующими защитными агентами для модификации свойств растворения таблетки. Указанные композиции могут быть также составлены в виде жевательных таблеток, например, с использованием веществ, таких как маннит, в составе.

Когда желательно вводить соединение изоиндолиндиона в виде суппозитория, могут быть применены типичные основы. Масло какао является традиционной основой суппозитория, которое может быть модифицировано добавлением восков, чтобы слегка повысить его температуру плавления. Смешиваемые с водой основы суппозитория, включающие, в частности, полиэтиленгликоль различных молекулярных масс, широко употребляются.

Эффект соединения изоиндолиндиона может быть задержан или продлен путем надлежащего составления. Например, медленно растворимые гранулы соединения изоиндолиндиона могут быть приготовлены и включены в таблетки или капсулы, или в виде имплантируемого устройства медленного высвобождения. Данный способ также включает получение гранул нескольких различных скоростей растворения и заполнение капсул смесью данных гранул. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, которая сопротивляется растворению в течение предсказуемого периода времени. Даже парентеральные препараты могут быть предназначены для длительного действия путем растворения или суспендирования соединения изоиндолиндиона в масляных или эмульгированных несущих средах, которые позволяют ему медленно диспергироваться в сыворотке.

Примеры

Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не ограничения. Соединения называют с помощью инструмента автоматического создания имен, предоставленного в ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), который генерирует систематические имена для химических структур с поддержкой правил для стереохимии Кана-Ингольда-Прелога. Специалист в данной области может изменить методики, изложенные в иллюстративных примерах, чтобы получить желаемые продукты.

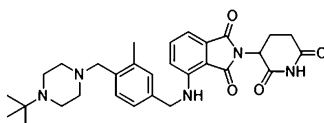
Использованные условные сокращения:

Ac	Ацетил
n-BuLi	н-бутиллитий
ДХМ	Дихлорметан
ДЭА	Диэтиламин
ДИПЭА	N, N-диизопропилэтиламин
ДМА	N, N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMFA	N, N-диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HTRF	Гомогенная флуоресценция с временным разрешением
ЖХМС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
MeOH	Метанол

Ms	Метансульфонил или мезил
MsCl	Метансульфонилхлорид или мезилхлорид
МС	Масс-спектрометрия
НМП	N-метилпирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ТВАФ	Тетра-н-бутиламмонийфторид
ТЭА	Триэтиламин
ТФА	Трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
Ts	4-Толуолсульфонил или тозил
TsCl	4-Толуолсульфонил хлорид или тозил хлорид

Синтез соединений

Пример 1. 4-((4-((4-(трет-Бутил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-нитро-изоиндолин-1,3-дион:

Смесь 4-нитроизобензофуран-1,3-диона (70,4 г, 365 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорида (50,0 г, 304 ммоль) в уксусной кислоте (1 л) перемешивали при 130°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердый остаток промывали этилацетатом (500 мл) и сушили под вакуумом с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-нитро-изоиндолин-1,3-диона в виде серого твердого вещества (130 г, выход 70,6%). ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ м.д. 11,15 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,20-5,15 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,60-2,47 (м, 2H), 2,04 (т, J=5,6 Гц, 1H).

4-Амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион:

К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-нитроизоиндолин-1,3-диона (43,0 г, 142 ммоль) в ДМАА (1,5 л) добавляли Pd/C (15,0 г, 14,1 ммоль, 10% Pd) в атмосфере N₂. Смесь дегазировали под вакуумом и продували H₂ (3X). После продувки смесь перемешивали при 40°C в атмосфере H₂ (40 фунтов на квадратный дюйм, 275,79 кПа) в течение 16 ч. Реакционную смесь продували N₂, фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Твердый остаток промывали этилацетатом (200 мл) и сушили под вакуумом с получением 4-амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (75 г, выход 64,5%). ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ м.д. 11,07 (с, 1H), 7,46 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,00 (т, J=7,0 Гц, 2H), 6,51 (уш с, 2H), 5,06-5,01 (м, 1H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,60-2,49 (м, 2H), 2,03-2,00 (м, 1H).

(4-Бром-2-метилфенил)метокси-трет-бутил-дифенил-силан:

К раствору (4-бром-2-метилфенил)метанола (80,0 г, 398 ммоль) в CH₂Cl₂ (800 мл) добавляли имидазол (32,5 г, 477 ммоль), DMAP (2,43 г, 20,0 ммоль) и трет-бутил-дифенилсилан хлорид (164 г, 597 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (1,00 л). Смесь экстрагировали этилацетатом (800 мл × 2) и объединенные органические фракции промывали водой (600 мл) и насыщенным раствором NaCl (500 мл). Раствор сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением (4-бром-2-метилфенил)метокси-трет-бутил-дифенил-силана (147 г, выход 84,1%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ м.д. 7,59 (т, J=6,4 Гц, 4H), 7,36-7,28 (м, 9H), 4,58 (с, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,01 (с, 9H).

4-(Гидроксиметил)-3-метил-бензальдегид:

Раствор (4-бром-2-метилфенил)метокси-трет-бутил-дифенилсилана (147 г, 334 ммоль) в ТГФ (2,0 л) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли n-BuLi (201 мл, 502 ммоль, 2,5 М в гексане), поддерживая температуру ниже -65°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при -65°C в течение 30 мин и по каплям добавляли ДМФА (73,4 г, 1,00 моль), поддерживая температуру ниже -60°C. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч и гасили насыщенным раствором NH₄Cl (800 мл) при ниже -40°C. Добавляли воду (800 мл) и этилацетат (800 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, достигая температуры окружающей среды. Органический слой удаляли, промывали насыщенным раствором NaCl (800 мл) и сушили над Na₂SO₄. Раствор фильтровали и упаривали с получением неочищенного 4-[[трет-бутил(дифенил)силан]оксиметил]-3-метил-бензальдегида (130 г) в виде светло-желтого масла который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору неочищенного 4-[[трет-бутил(дифенил)силан]оксиметил]-3-метил-бензальдегида (130 г,

334 ммоль) в ТГФ (2,0 л) добавляли ТВАФ-3Н₂O (52,3 г, 167 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (800 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Раствор фильтровали, упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-20% петролейный эфир/этилацетат) с получением 4-(гидроксиметил)-3-метил-бензальдегида (41,0 г, выход 81,6%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ м.д. 9,97 (с, 1H), 7,73-7,60 (м, 3H), 4,78 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

4-((4-(Хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

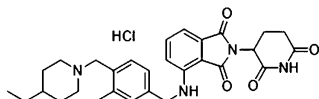
Раствор 4-амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (30,0 г, 110 ммоль) в 20% MeOH/диоксане (725 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли 4-(гидроксиметил)-3-метилбензальдегид (33,0 г, 220 ммоль) и В₁₀Н₁₄ (26,8 г, 220 ммоль). Смеси давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток обрабатывали EtOH (500 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и полученную суспензию фильтровали. Собранный твердый осадок на фильтре промывали этилацетатом (200 мл) и сушили под вакуумом с получением неочищенного 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)-3-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (39,0 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)-3-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (38,0 г, 93,3 ммоль) и ДИПЭА (25,3 г, 196 ммоль) в НМП (400 мл) охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонил хлорид (21,4 г, 187 ммоль) в течение 3 мин. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям к перемешиваемому насыщенному раствору NaHCO₃ (800 мл), разбавленному водой (800 мл). Полученную суспензию фильтровали и осадок продукта растворяли в CH₂Cl₂ (500 мл). Раствор промывали насыщенным раствором NaCl (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-50% петролейный эфир/этилацетат). Очищенное твердое вещество промывали ацетонитрилом (500 мл) и сушили под вакуумом с получением 4-((4-(хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (24,0 г, выход 60,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСO-d₆) δ м.д. 11,08 (с, 1H), 7,47 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 3H), 7,00 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,07-5,03 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,50 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,87-2,61 (м, 1H), 2,60-2,47 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,05-2,04 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 426,2 [M+H]⁺.

4-((4-((4-(трет-Бутил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

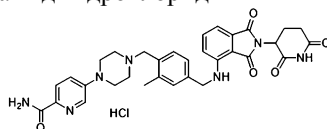
4-((4-(хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (0,075 г, 0,176 ммоль), 1-(трет-бутил)пиперазин (0,025 г, 0,176 ммоль) и ДИПЭА (0,092 мл, 0,528 ммоль) растворяли в ДМФА (1,0 мл) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную смесь очищали стандартными методами с получением 4-((4-((4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (56,9 мг, выход 60,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д. 11,10 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,44, 7,21 Гц, 1H), 7,08-7,20 (м, 4H), 7,00 (дд, J=17,85, 7,83 Гц, 2H), 5,07 (дд, J=12,84, 5,26 Гц, 1H), 4,49 (д, J=6,11 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,84-2,98 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 3H), 2,32-2,39 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,96-2,14 (м, 1H), 0,98 (с, 9H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 532,4 [M+H]⁺.

Пример 2. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-4-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорид



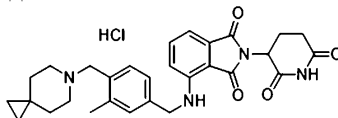
К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,080 г, 0,188 ммоль) (полученного, как описано в данном документе) и 4-этилпиперидина (0,040 г, 0,188 ммоль) в сухом ДМСO (0,30 мл) добавляли ДИПЭА (0,115 мл, 0,657 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМСO (1,5 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-4-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорида (56,4 мг, выход 55,7%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 503,6 [M+H]⁺.

Пример 3. 5-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид гидрохлорид



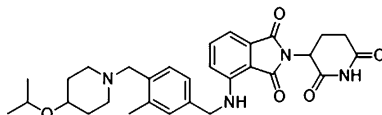
К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,080 г, 0,188 ммоль) (полученного, как описано в данном документе) и 5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида (0,039 г, 0,188 ммоль) в сухом ДМФА (0,30 мл) добавляли ДИПЭА (0,115 мл, 0,657 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (1,5 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 5-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид гидрохлорида (35,0 мг, выход 29,5%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 596,6 $[M+H]^+$.

Пример 4. 4-((4-((6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорид



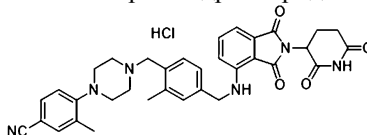
К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,080 г, 0,188 ммоль) и 6-азаспиро[2.5]октана (0,021 г, 0,188 ммоль) в сухом ДМФА (0,600 мл) добавляли ДИПЭА (0,115 мл, 0,657 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (1,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 4-((4-((6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорида (76,1 мг, выход 75,3%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 501,6 $[M+H]^+$.

Пример 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-((4-изопропоксипиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



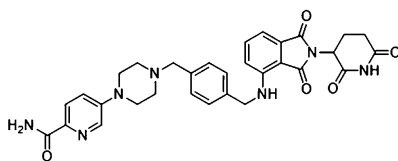
К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,080 г, 0,188 ммоль) и 4-изопропоксипиперидина (0,027 г, 0,188 ммоль) в сухом ДМФА (0,600 мл) добавляли ДИПЭА (0,115 мл, 0,657 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (1,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-((4-изопропоксипиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (18,9 мг, выход 18,8%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 533,6 $[M+H]^+$.

Пример 6. 4-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензонитрил гидрохлорид



К смеси 3-метил-4-пиперазин-1-ил-бензонитрил гидрохлорида (0,100 г, 0,420 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,370 мл, 2,10 ммоль) с последующим добавлением 4-((4-(хлорметил)-3-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,179 г, 0,420 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли MeOH (1 мл). Смесь фильтровали и фильтрат очищали стандартными методами с получением 4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензонитрил гидрохлорида (53,0 мг, выход 18,9%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 591,3 $[M+1]^+$.

Пример 7. 5-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид



2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

К раствору 4-амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (25,0 г, 91,5 ммоль) в 20% MeOH-диоксане (600 мл) добавляли 4-(гидроксиметил)бензальдегид (25,0 г, 184 ммоль) и $V_{10}H_{14}$ (22,5 г, 184 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с продувкой (давление) и упаривали. Остаток разбавляли этанолом (500 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали, собранный твердый осадок на фильтре промывали этилацетатом (200 мл) и су-

шили под вакуумом с получением неочищенного 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксибензил)амино)изоиндолин-1,3-дионо) (28,0 г) в виде желто-зеленого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 376,2 $[M-18]^+$.

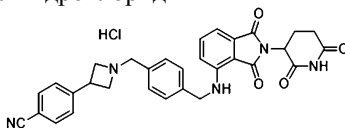
4-((4-(Хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

Раствор неочищенного 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[[4-(гидроксибензил)фенил]метиламино]изоиндолин-1,3-дионо (28,0 г, 71,2 ммоль) и ДИПЭА (26,1 мл, 150 ммоль) в НМП (285 мл) продували в атмосфере азота и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонил хлорид (16,3 г, 142 ммоль) в течение 5 мин и смеси давали достигнуть комнатной температуры. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и добавляли по каплям к перемешиваемому насыщенному раствору $NaHCO_3$ (800 мл), разбавленному H_2O (800 мл). Полученную суспензию фильтровали и собранный осадок твердого вещества промывали H_2O (500 мл) и ацетонитрилом (500 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом с получением 4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дионо в виде желтого твердого вещества (22,7 г, выход 77,5%). 1H ЯМР (400 МГц $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,12 (с, 1H), 7,51-7,28 (м, 6H), 7,03 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11-5,06 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,58 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 412,1 $[M+H]^+$.

5-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид:

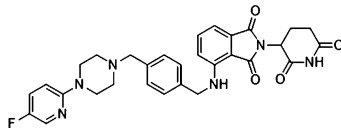
К раствору 4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дионо (300 мг, 0,619 ммоль) в безводном ДМСО (3,0 мл) последовательно добавляли 5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (153 мг, 0,743 ммоль) и ДИПЭА (108 мкл, 0,619 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и разбавляли 15% муравьиной кислотой в ДМСО (3 мл). Смесь фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 5-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамида (255 мг, выход 70,8%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,2 $[M+H]^+$.

Пример 8. 4-(1-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)азетидин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид



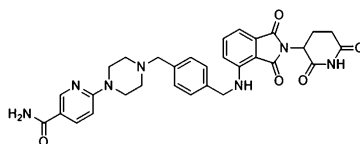
К раствору 4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дионо (0,062 г, 0,150 ммоль) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил гидрохлорида (0,031 г, 0,180 ммоль) в сухом ДМФА (0,30 мл) добавляли ДИПЭА (0,079 мл, 0,450 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили охлажденной 10% муравьиной кислотой в ДМСО (1,5 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 4-(1-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)азетидин-3-ил)бензонитрил гидрохлорида (31,0 мг, выход 36,3%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 534,2 $[M+H]^+$.

Пример 9. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(4-(5-фторпиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



Смесь 4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дионо (0,20 г, 0,487 ммоль), ДИПЭА (0,296 мл, 1,70 ммоль) и 1-(5-фтор-2-пиперидил)пиперазина (153,7 мг, 0,848 ммоль) в ДМФА (3,00 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(4-(5-фторпиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорида (238 мг, выход 97,6%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 557,3 $[M+H]^+$.

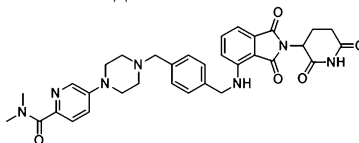
Пример 10. 6-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамид



4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (0,216 г, 0,524 ммоль), 6-(пиперазин-1-ил)никотинамид (0,108 г, 0,524 ммоль) и ДИПЭА (0,275 мл, 1,57 ммоль) растворяли в ДМФА (2,9 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Смесь очищали стандартными методами с получением 6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамида (125 мг, выход 41,0%).

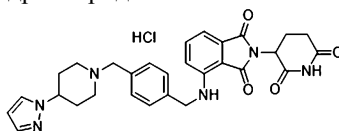
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,10 (с, 1H), 8,59 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=9,05, 2,45$ Гц, 1H), 7,74 (уш д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,44-7,56 (м, 1H), 7,32 (к, $J=8,23$ Гц, 4H), 7,20 (уш т, $J=6,24$ Гц, 1H), 7,05-7,15 (м, 1H), 7,00 (дд, $J=15,65, 7,83$ Гц, 2H), 6,80 (д, $J=9,05$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=12,84, 5,26$ Гц, 1H), 4,55 (уш д, $J=6,36$ Гц, 2H), 3,56 (уш д, $J=4,65$ Гц, 4H), 3,48 (с, 2H), 2,81-2,99 (м, 1H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,42 (уш т, $J=4,77$ Гц, 4H), 1,96-2,10 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11. 5-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилпиколинамид



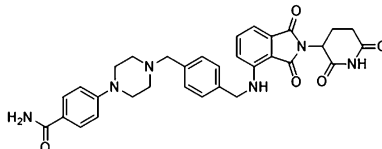
4-((4-(Хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (0,450 г, 1,09 ммоль), N,N-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид гидрохлорид (0,444 г, 1,64 ммоль) и ДИПЭА (0,954 мл, 5,46 ммоль) растворяли в ДМФА (6,0 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Смесь очищали стандартными методами с получением 5-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилпиколинамида (177 мг, выход 26,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,10 (с, 1H), 8,22 (уш д, $J=1,96$ Гц, 1H), 7,42-7,59 (м, 2H), 7,27-7,39 (м, 5H), 7,21 (уш т, $J=5,62$ Гц, 1H), 7,00 (уш дд, $J=15,53, 7,70$ Гц, 2H), 5,07 (уш дд, $J=12,59, 5,01$ Гц, 1H), 4,55 (уш д, $J=5,87$ Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,27 (уш с, 4H), 2,80-3,10 (м, 7H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,39-2,48 (м, 4H), 2,05 (уш дд, $J=10,51, 4,89$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 610,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12. 4-((4-(4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорид



К раствору 4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,200 г, 0,486 ммоль) и 4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидина (0,073 г, 0,486 ммоль) в сухом ДМФА (1,50 мл) добавляли ДИПЭА (0,297 мл, 1,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (2,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 4-((4-(4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорида (69,9 мг, выход 25,6%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 527,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13. 4-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)бензамид

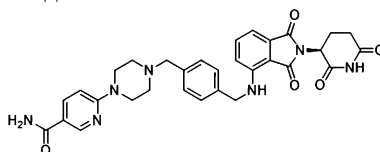


4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (0,075 г, 0,182 ммоль), 4-(пиперазин-1-ил)бензамид гидрохлорид (0,044 г, 0,182 ммоль) и ДИПЭА (0,127 мл, 0,728 ммоль) растворяли в ДМФА (1,0 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 50°C в течение 5 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь очищали стандартными методами с получением 4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)бензамида (71,4 мг, выход 67,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,11 (с, 1H), 7,65-7,79 (м, 3H), 7,52 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,27-7,40 (м, 4H), 7,21 (уш т, $J=6,36$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=15,65, 7,82$ Гц, 3H), 6,91 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 5,08 (дд, $J=12,96, 5,38$ Гц, 1H), 4,56 (уш д, $J=6,36$ Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,23 (уш с, 4H), 2,84-2,96 (м, 1H), 2,55 (с,

2Н), 2,48 (уш с, 4Н), 2,06 (уш дд, J=10,64, 5,50 Гц, 1Н). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 581,4 [M+H]⁺.

Пример 14. (S)-6-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамид



(S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

Суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (1,37 г, 5,00 ммоль) (полученного как описано в публикации патента США US 2007/0004920) и 4-(гидроксиметил)бензальдегида (0,817 г, 6,00 ммоль) в сухом 2:1 диоксан-МеОН (25 мл) охлаждали до 0°C и малыми порциями добавляли декаборан (1,34 г, 9,90 ммоль) в течение 2 мин. Реакционную колбу снабжали септой и иглой для выпуска газов и смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Полученному раствору давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь упаривали и полученную желтую пену очищали на колонке с силикагелем (Biotage KP-Sil 50 г, градиент 0-10% МеОН-СН₂Сl₂). Продукт суспендировали в МТБЭ (75 мл) и энергично перемешивали в течение 16 ч. Суспензию собирали, промывали МТБЭ и сушили под вакуумом с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (1,82 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 394,0 [M+H]⁺.

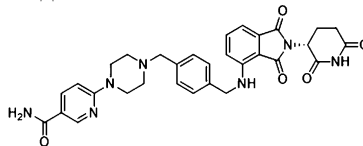
(S)-4-((4-(Хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

Раствор (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (1,50 г, 3,81 ммоль) в сухом НМП (12 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли метансульфонил хлорид (0,594 мл, 7,63 ммоль) и ДИПЭА (1,33 мл, 7,63 ммоль). Смесь перемешивали в течение 7 ч, в течение которых температура медленно достигала температуры окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли дополнительные метансульфонил хлорид (0,120 мл) и ДИПЭА (0,260 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к Н₂O (60 мл), охлаждали до 0°C при интенсивном перемешивании. Полученную желтую суспензию перемешивали в течение 10 мин и осадок собирали вакуумной фильтрацией. Собранное твердое вещество промывали Н₂O и Et₂O и растворяли в EtOAc. Раствор сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением неочищенного (S)-4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 412,0 [M+H]⁺.

(S)-6-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамид:

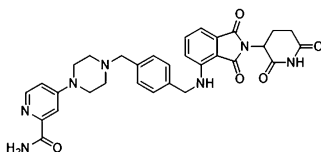
К раствору неочищенного (S)-4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (242 мг, 0,500 ммоль) в сухом ДМСО (1,5 мл) добавляли 6-(пиперазин-1-ил)никотинамид (113 мг, 0,550 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. К полученному раствору добавляли ДИПЭА (0,087 мл, 0,500 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 20% муравьиной кислотой в ДМСО (3 мл) и фильтровали (наилон, 45 мкм). Раствор очищали стандартными методами с получением (S)-6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамида (156 мг, выход 54%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,2 [M+H]⁺. 88% ee по данным хиральной ВЭЖХ.

Пример 15. (R)-6-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамид



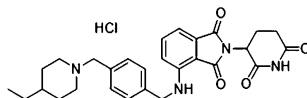
Материал, полученный в примере 14 дополнительно очищали хиральной обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамида (119 мг, >99% ee), ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,2 [M+H]⁺, и (R)-6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамида (6 мг, >99% ee), ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,2 [M+H]⁺.

Пример 16. 4-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид



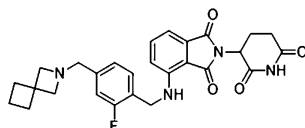
К раствору 4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,080 г, 0,194 ммоль) и 6-(пиперазин-1-ил)пиколинамида (0,040 г, 0,188 ммоль) в сухом ДМСО (0,30 мл) добавляли ДИПЭА (0,102 мл, 0,583 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (1,5 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамида (41,0 мг, выход 36,3%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,6 $[M+H]^+$.

Пример 17. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорид



К раствору 4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,200 г, 0,486 ммоль) и 4-этилпиперидина (0,055 г, 0,486 ммоль) в сухом ДМФА (1,50 мл) добавляли ДИПЭА (0,297 мл, 1,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (2,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорида (127,4 мг, выход 50,0%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 489,6 $[M+H]^+$.

Пример 18. 4-((4-((2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



(4-бром-3-фторфенил)метанол: Раствор 4-бром-3-фтор-бензойной кислоты (15,0 г, 68,5 ммоль) в ТГФ (150 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли комплекс борана с диметил сульфидом (13,7 мл, 137 ммоль, 10 М в ТГФ) в атмосфере азота. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C, гасили MeOH (50 мл) и выливали в воду (30 мл). Смесь упаривали под вакуумом и оставшуюся водную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу удаляли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические фракции объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-бром-3-фторфенил)метанола (13,1 г, выход 93,3%) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 187,0 $[M-18]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,54-7,45 (м, 1H), 7,14 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 2,20 (уш с, 1H).

(4-Бром-3-фторфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилан:

Раствор (4-бром-3-фторфенил)метанола (13,1 г, 63,9 ммоль) и имидазола (12,2 г, 179 ммоль) в ДМФА (150 мл) охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (14,4 г, 95,8 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду (30 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу удаляли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические фракции объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением (4-бром-3-фторфенил)метокси-трет-бутил-диметилсилана (18,6 г, выход 91,2%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,49 (дд, $J=7,1, 8,1$ Гц, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 7,01-6,92 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

4-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фторбензальдегид:

В атмосфере азота раствор (4-бром-3-фторфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилан (18,6 г, 58,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли $n-BuLi$ (25,6 мл, 64,0 ммоль, 2,5 М в гексане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин и добавляли ДМФА (5,83 мл, 75,7 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (60 мл) и водой (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×150 мл) и объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фтор-бензальдегида (11,5 г, выход 73,5%) в виде желтой жидкости. МС (ИЭР) m/z : 269,1 $[M+1]^+$.

3-((4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевая кислота:

Раствор 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-фтор-бензальдегида (7,50 г, 27,9 ммоль) и 3-

аминофталевой кислоты (5,06 г, 27,9 ммоль) в 1:10 уксусная кислота-МеОН (110 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин и охлаждали до 0°C. Добавляли комплекс борана с 2-метилпиридином (4,48 г, 41,9 ммоль) и смеси давали достигнуть комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (25 мл) и этилацетатом (25 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фракции объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-5% этилацетат в петролейном эфире) с получением 3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевой кислоты (9,90 г, выход 81,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 434,1 [M+1]⁺

4-((4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

Раствор 3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)фталевой кислоты (11,8 г, 27,2 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорида (6,72 г, 40,8 ммоль) в пиридине (150 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-5% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (9,90 г, выход 69,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 526,2 [M+1]⁺.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

К раствору 4-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (9,90 г, 18,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (20,0 мл, 368 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь упаривали под вакуумом и остаток обрабатывали смесью 1:5 этилацетат-петролейный эфир (20 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали 1:5 этилацетат-петролейный эфир и сушили под вакуумом с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (6,58 г, выход 85,2%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 412,0 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11,12 (с, 1Н), 7,54 (дд, J=7,3, 8,4 Гц, 1Н), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,16-7,07 (м, 3Н), 7,05 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 5,33-5,25 (м, 1Н), 5,07 (дд, J=5,3, 12,9 Гц, 1Н), 4,59 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 4,47 (д, J=5,8 Гц, 2Н), 2,95-2,84 (м, 1Н), 2,65-2,52 (м, 2Н), 2,09-2,01 (м, 1Н).

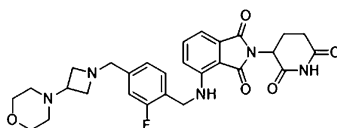
4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (6,58 г, 16,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионил хлорид (20,0 мл, 276 ммоль). После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь упаривали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1,00-1,25% МеОН в дихлорметане) с получением 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (3,80 г, выход 55,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 430,0 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11,12 (с, 1Н), 7,54 (дд, J=7,3, 8,4 Гц, 1Н), 7,38 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J=1,5, 11,0 Гц, 1Н), 7,24 (дд, J=1,6, 7,8 Гц, 1Н), 7,16 (т, J=6,3 Гц, 1Н), 7,06 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 5,08 (дд, J=5,3, 12,9 Гц, 1Н), 4,74 (с, 2Н), 4,63 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 2,95-2,85 (м, 1Н), 2,66-2,53 (м, 2Н), 2,09-2,02 (м, 1Н).

4-((4-((2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

К раствору 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,200 г, 0,486 ммоль) и 2-азаспиро[3.3]гептана (0,132 г, 0,931 ммоль) в сухом ДМФА (1,00 мл) добавляли ДИПЭА (0,284 мл, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (2,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наилон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 4-((4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (18,6 мг, выход 8,2%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 491,5 [M+H]⁺.

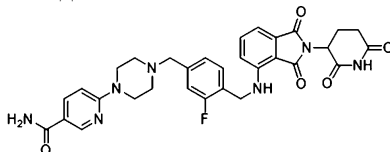
Пример 19. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



К раствору 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (215 мг, 0,500 ммоль) (полученного, как описано в данном документе) и 4-(азетидин-3-ил)морфолин гидрохлорида (107 мг, 0,600 ммоль) в сухом ДМСО (1,7 мл) добавляли ДИПЭА (262 мкл, 1,50 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную

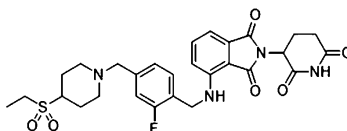
смесь разбавляли 20% муравьиной кислотой в ДМСО (2,5 мл) и фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм). Раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (173 мг, выход 64,6%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 536,2 $[M+H]^+$.

Пример 20. 6-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид



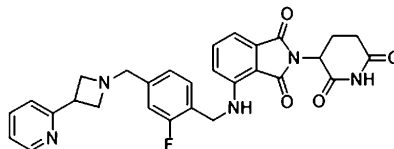
К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (60,0 мг, 0,140 ммоль) и 6-(пиперазин-1-ил)никотинамида (35,0 мг, 0,168 ммоль) в сухом ДМСО (1,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,12 мл, 0,698 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили 10% муравьиной кислотой в ДМСО (1,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамида (69,0 мг, выход 82%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 600,2 $[M+H]^+$.

Пример 21. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-((4-(этилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



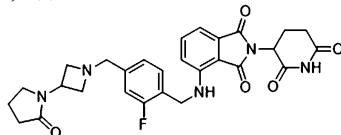
К смеси 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (64,5 мг, 0,150 ммоль) и 4-(этилсульфонил)пиперидин гидрохлорида (38,5 мг, 0,180 ммоль) в сухом ДМСО (0,5 мл) добавляли ДИПЭА (105 мкл, 0,600 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь разбавляли 20% муравьиной кислотой в ДМСО (1 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-((4-(этилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (58,0 мг, выход 67,8%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 571,4 $[M+H]^+$.

Пример 22. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-(пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



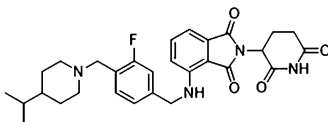
К смеси 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (64,5 мг, 0,150 ммоль) и 2-(азетидин-3-ил)пиридин дигидрохлорида (46,6 мг, 0,225 ммоль) в сухом ДМСО (0,5 мл) добавляли ДИПЭА (105 мкл, 0,600 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 7 ч. Смесь разбавляли 20% муравьиной кислотой в ДМСО (1 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-(пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (34,0 мг, выход 43,0%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 528,2 $[M+H]^+$.

Пример 23. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-(2-оксопирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



К смеси 4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (64,5 мг, 0,150 ммоль) и 1-(азетидин-3-ил)пирролидин-2-он трифторацетата (57,2 мг, 0,225 ммоль) в сухом ДМСО (0,5 мл) добавляли ДИПЭА (105 мкл, 0,600 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Смесь разбавляли 20% муравьиной кислотой в ДМСО (1 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-(2-оксопирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (35,0 мг, выход 43,7%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 534,2 $[M+H]^+$.

Пример 24. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



((4-бром-2-фторбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилан: Смесь (4-бром-2-фторфенил)метанола (30,0 г, 146 ммоль) и имидзола (14,9 г, 219 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (24,2 г, 161 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду (300 мл), перемешивали и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением ((4-бром-2-фторбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (46,0 г, выход 98,5%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,40-7,34 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,19 (дд, J=1,8, 9,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 0,97 (с, 9H), 0,16 (с, 6H).

4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторбензальдегид:

В атмосфере азота раствор ((4-бром-2-фторбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (10,0 г, 31,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C и добавляли н-бутиллитий (15,0 мл, 37,5 ммоль, 2,5 М в гексане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и добавляли ДМФА (3,61 мл, 47,0 ммоль). Смеси давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (15 мл) и разбавляли водой (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторбензальдегида в виде желтого масла (8,00 г, выход 95,4%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 269,0 [M+1]⁺.

Диметил 3-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторбензил)амино)фталат:

неочищенного 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторбензальдегида (8,00 г, 29,8 ммоль) и диметил 3-аминобензол-1,2-дикарбоксилата (6,24 г, 29,8 ммоль) в 10:1 MeOH-уксусная кислота (110 мл) продували азотом и обрабатывали комплексом борана с 2-метилпиридином (4,78 г, 44,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении для удаления MeOH и разбавляли водой (40 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3) и объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением диметил 3-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторбензил)амино)фталата (6,30 г, выход 45,8%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,33 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=10,7 Гц, 1H), 6,72 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,75 (д, J=7,7 Гц, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

3-((3-Фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)фталевая кислота:

К раствору диметил 3-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторбензил)амино)фталата (13,3 г, 28,8 ммоль) в 2:2:1 вода-ТГФ-MeOH (100 мл) добавляли гидроксид натрия (9,21 г, 230 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 6 М водный раствор соляной кислоты до pH=10. Смесь упаривали для удаления MeOH и ТГФ, и остаточную водную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли 6 М соляную кислоту до pH=5 и полученный осадок собирали фильтрованием, промывали H₂O и сушили под вакуумом с получением 3-((3-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)фталевой кислоты (8,90 г, выход 96,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 320,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,99 (уш с, 2H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,69 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,44 (с, 2H).

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

К раствору 3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорида (6,88 г, 41,8 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли 3-((3-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)фталевую кислоту (8,90 г, 27,9 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакционной смеси давали остыть и ее упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (300 мл) и раствор промывали 0,5 М HCl (300 мл), сушили над MgSO₄ и упаривали. Твердый остаток сушили под вакуумом с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (9,00 г, выход 78,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 394,0 [MH-18]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,11 (с, 1H), 7,51 (дд, J=7,2, 8,5 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (уш с, 1H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=10,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=5,4, 12,9 Гц, 1H), 4,56 (уш д, J=5,4 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,10-2,05 (м, 1H).

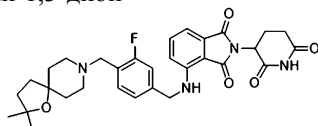
4-((4-(Хлорметил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

Смесь 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-(гидрокси метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (4,00 г, 9,72 ммоль) в дихлорметане (120 мл) охлаждали до 0°C и добавляли тионилхлорид (12,0 мл, 165 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь выливали в смесь этилацетата (400 мл) и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (300 мл), перемешивали и органический слой удаляли. Водный слой обрабатывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH=5 и экстрагировали дихлорметаном (300 мл × 3). Все органические фракции объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1:2:8 затем 1:1:5 этилацетат/петролейный эфир/дихлорметан) с получением 4-((4-(хлорметил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (3,24 г, выход 77,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 430,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11,12 (с, 1H), 7,50 (к, J=8,1 Гц, 2H), 7,33 (уш т, J=6,3 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=5,3, 12,9 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,59 (уш д, J=6,2 Гц, 2H), 2,97-2,82 (м, 1H), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 1H).

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

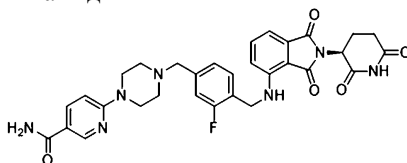
К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,060 г, 0,140 ммоль) и 4-изопропилпиперидин гидрохлорида (0,023 мг, 0,140 ммоль) в сухом ДМФА (1,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,073 мл, 0,419 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 10% муравьиной кислотой в ДМСО (1,0 мл). Смесь фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (56,0 мг, выход 77%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 521,2 [M+H]⁺.

Пример 25. 4-((4-((2,2-Диметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)метил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (73,0 мг, 0,170 ммоль) и 2,2-диметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]декана (37,4 мг, 0,221 ммоль) в сухом ДМСО (0,7 мл) добавляли ДИПЭА (89,0 мкл, 0,510 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 20% муравьиной кислотой в ДМСО (1 мл) и фильтровали (наylon, 0,45 мкм). Раствор очищали стандартными методами с получением 4-((4-((2,2-диметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)метил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (36,0 мг, выход 37,7%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 563,2 [M+H]⁺.

Пример 26. (S)-6-(4-4-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид



(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

Суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 18,3 ммоль) и 2-фтор-4-(гидрокси метил)бензальдегида (2,82 г, 18,30 ммоль) в 2:1 диоксан-МеОН (75 мл) охлаждали до 0°C и малыми порциями добавляли В₁₀Н₁₄ (4,92 г, 40,3 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную колбу снабжали септой и иглой для выпуска газов (давления) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Смеси давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH-дХМ) с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (4,23 г, 56%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 411,8 [M+H]⁺.

(S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

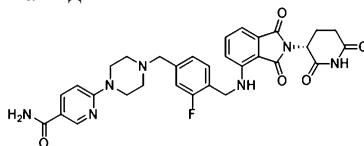
Раствор (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидрокси метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (0,727 г, 1,77 ммоль) в сухом НМП (6 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли метансульфонил хлорид (0,275 мл, 3,35 ммоль) и ДИПЭА (0,617 мл, 3,53 ммоль). Реакционной смеси давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к Н₂O (60 мл), охлаждали до 0°C при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали Н₂O и Et₂O. Твердое вещество растворяли в

EtOAc и раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (0,600 г, 79%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 430,0 $[M+H]^+$.

(S)-6-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид:

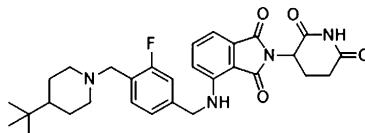
К раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом ДМСО (1,0 мл) добавляли 6-(пиперазин-1-ил)никотинамид (144 мг, 1,00 ммоль) и ДИПЭА (0,122 мл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч и разбавляли ДМСО (1 мл). Раствор очищали хиральной обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамида (173 мг, выход 41%, >99% ee), ЖХ-МС (ИЭР) m/z 600,2 $[M+H]^+$.

Пример 27. (R)-6-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид



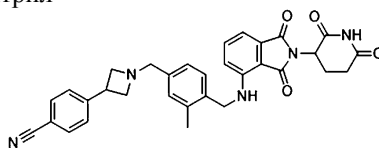
Хиральная обращенно-фазовая хроматография, описанная в примере 26, дополнительно приводила к получению (R)-6-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамида (3 мг, >99% ee), ЖХ-МС (ИЭР) m/z 600,2 $[M+H]^+$.

Пример 28. 4-((4-(4-(трет-Бутил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



К раствору 4-((4-(хлорметил)-3-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,050 г, 0,116 ммоль) и 4-(трет-бутил)пиперидин гидрохлорида (0,025 мг, 0,141 ммоль) в сухом ДМФА (1,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,10 мл, 0,573 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 10% муравьиной кислотой в ДМСО (1,0 мл). Смесь фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (найлон, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (49,0 мг, выход 78%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 535,2 $[M+H]^+$.

Пример 29. 4-(1-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-метилбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил



(4-Бром-3-метилфенил)метанол:

Раствор 4-бром-3-метилбензойной кислоты (50,0 г, 232 ммоль) в ТГФ (500 мл) охлаждали до 0°C и добавляли комплекс борана с диметил сульфидом (35,0 мл, 350 ммоль, 10 М в ТГФ) в атмосфере азота. Реакционной смеси давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч с последующим перемешиванием при 40°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением (4-бром-3-метилфенил)метанола (45,0 г, выход 96,3%) в виде коричневого масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ м.д. 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,6$, 8,2 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).

(4-Бром-3-метилфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилан:

К раствору (4-бром-3-метилфенил)метанола (45,0 г, 224 ммоль) в дихлорметане (500 мл) последовательно добавляли имидазол (38,1 г, 559 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил хлорид (40,5 г, 269 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Смесь промывали водой (2×500 мл), насыщенным раствором NaCl (500 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и упаривали с получением (4-бром-3-метилфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (68,0 г, выход 96,4%) в виде коричневого масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,6$, 8,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

4-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-метил-бензальдегид:

В атмосфере азота, раствор (4-бром-3-метилфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (63,0 г, 200 ммоль) в ТГФ (600 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли н-бутиллитий (95,9 мл, 240 ммоль, 2,5 М в гексане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и по каплям добавляли ДМФА (23,1 мл, 300 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Оставшееся масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-метил-бензальдегида (45,0 г, выход 85,2%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 10,24 (с, 1H), 7,78 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Диметил 3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилбензил)амино)фталат:

К раствору 4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-метил-бензальдегида (20,0 г, 75,6 ммоль) и диметил 3-аминобензол-1,2-дикарбоксилата (15,0 г, 71,8 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли уксусную кислоту (20,0 мл, 350 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли комплекс борана с 2-метилпиридином (12,1 г, 113 ммоль). Смеси давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Смесь упаривали и остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали 0,5 М соляной кислотой (300 мл), насыщенным раствором NaCl (300 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали, упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением диметил 3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилбензил)амино)фталата (18,0 г, выход 43,2%) в виде бесцветного масла.

3-((4-(Гидроксиметил)-2-метилбензил)амино)фталевая кислота:

К раствору диметил 3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилбензил)амино)фталата (18,0 г, 32,7 ммоль) в 1:1 ТГФ-MeOH (200 мл) добавляли гидроксид натрия (131 г, 327 ммоль) в воде (50 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Смесь упаривали для удаления MeOH и ТГФ и остаточную водную смесь охлаждали до 0°C . Затем добавляли 6 М соляную кислоту до $\text{pH}=7$ и полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили под вакуумом с получением 3-((4-(гидроксиметил)-2-метилбензил)амино)фталевой кислоты (5,30 г, выход 51,4%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (уш т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,38 (уш д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,07 (уш с, 1H), 4,43 (уш с, 2H), 4,19 (уш д, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H).

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)-2-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

К раствору 3-((4-(гидроксиметил)-2-метилбензил)амино)фталевой кислоты (5,30 г, 16,8 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорид (4,15 г, 25,2 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. Смесь упаривали и остаток растворяли в этилацетате (300 мл). Раствор промывали 0,5 М соляной кислотой (300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)-2-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (4,80 г, выход 70,1%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 7,52 (дд, $J=7,2$, 8,4 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,98-6,87 (м, 2H), 5,06 (дд, $J=5,4$, 12,9 Гц, 1H), 4,50 (уш д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 2,95-2,79 (м, 1H), 2,64-2,52 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H).

4-((4-(Хлорметил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

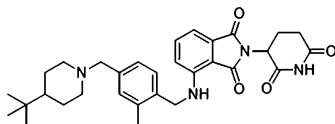
К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((4-(гидроксиметил)-2-метилбензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (9,10 г, 22,3 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли тионил хлорид (32,4 мл, 447 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и выливали в насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (300 мл), охлаждали до 0°C и перемешивали. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток суспендировали в смеси 1:1 дихлорметан-петролейный эфир (20 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием. Собранное твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-100% этилацетат в 1:1 петролейный эфир-дихлорметан) с получением 4-((4-(хлорметил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (7,40 г, выход 70,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 426,1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,12 (м, 1H), 7,52 (дд, $J=7,3$, 8,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (д, $J=1,0$ Гц, 2H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,90 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=5,5$, 12,9 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,53 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,94-2,79 (м, 1H), 2,64-2,52 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H).

4-(1-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-3-метилбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил:

К смеси 4-((4-(хлорметил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-

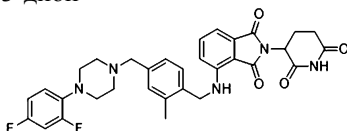
диона (0,060 г, 0,141 ммоль) и 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил гидрохлорида (0,027 мг, 0,141 ммоль) в сухом ДМФА (1,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,074 мл, 0,423 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 10% муравьиной кислотой в ДМСО (1,0 мл). Смесь фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и элюированный раствор очищали стандартными методами с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-фтор-4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (49,0 мг, выход 59,9%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 548,2 $[M+H]^+$.

Пример 30. 4-((4-((4-(трет-Бутил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



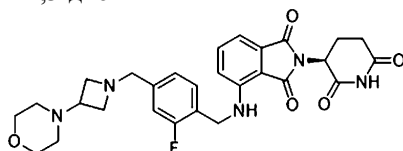
Раствор 4-((4-(хлорметил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,050 г, 0,117 ммоль), 4-(трет-бутил)пиперидина (0,0249 мл, 0,176 ммоль) и ДИПЭА (0,102 мл, 0,585 ммоль) в ДМФА (0,500 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили 10% муравьиной кислотой в ДМСО (1,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 4-((4-((4-(трет-бутил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (43,0 мг, выход 69,0%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 531,3 $[M+H]^+$.

Пример 31. 4-((4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



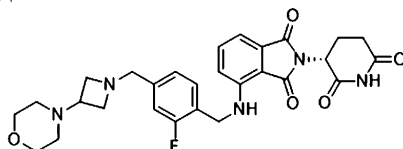
Раствор 4-((4-(хлорметил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,060 г, 0,141 ммоль), 1-(2,4-дифторфенил)пиперазина (0,031 г, 0,155 ммоль) и ДИПЭА (0,074 мл, 1,73 ммоль) в ДМФА (1,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили 10% муравьиной кислотой в ДМСО (1,0 мл), фильтровали через мембранный шприцевой фильтр (наylon, 0,45 мкм) и раствор очищали стандартными методами с получением 4-((4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метилбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (34,0 мг, выход 40,9%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 588,2 $[M+H]^+$.

Пример 32: (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



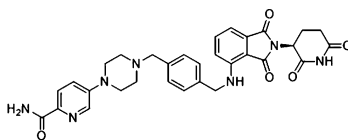
К раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом ДМСО (1,0 мл) добавляли 4-(азетидин-3-ил)морфолин гидрохлорид (125 мг, 0,698 ммоль) и ДИПЭА (0,122 мл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч и разбавляли ДМСО (1 мл). Раствор очищали хиральной обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (89 мг, выход 24%, 97% ee) ЖХ-МС (ИЭР) m/z 536,2 $[M+H]^+$.

Пример 33. (R)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион



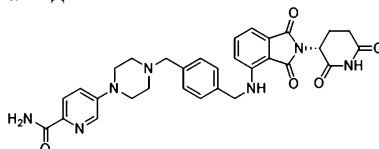
Хиральная обращенно-фазовая хроматография, описанная в примере 32, дополнительно приводила к получению (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (16 мг, 97% ee) ЖХ-МС (ИЭР) m/z 535,6 $[M+H]^+$.

Пример 34. (S)-5-(4-4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид



К раствору (S)-4-((4-(хлорметил)бензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,619 ммоль) в сухом ДМСО (3,0 мл) добавляли 5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (153 мг, 0,743 ммоль) и ДИПЭА (0,108 мл, 0,619 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь разбавляли 15% муравьиной кислотой в ДМСО (3 мл) и раствор очищали хиральной обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-5-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамида (255 мг, выход 71%, 95% ee), ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,2 $[M+H]^+$.

Пример 35. ((R)-5-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид



Очистка хиральной хроматографией раствора, полученного в примере 34 или рацемического материала, полученного в примере 7, приводила к ((R)-5-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамиду, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 582,2 $[M+H]^+$.

Анализы

Анализы на клетках

Анализ Клеточной Пролиферации SU-DHL-4. Ниже приведен пример анализа, который может быть использован для определения антипролиферативной активности Соединений изоиндолиндиона в клеточной линии ДВККЛ, например, клеточной линии SU-DHL-4 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH [DSMZ]: номер по каталогу ACC-495) на 120 час после обработки. Плотность посева для SU-DHL-4 может быть оптимизирована для обеспечения линейности анализа в 1536-луночных планшетах.

Увеличивающиеся концентрации тестируемых соединений (0,5 нМ до 10 мкМ) наносили методом 20-точечного разведения (неравномерно распределенные точки данных) с помощью акустического дозатора (EDC ATS-100) в пустой 1536-луночный планшет. Концентрация ДМСО поддерживалась постоянной для конечной концентрации для анализа 0,1% ДМСО. Перед тестированием клетки SU-DHL-4 культивировали в среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute -1640) с 10% ФБС (фетальная бычья сыворотка: NuClone) распределяли в культуральные колбы для обеспечения достаточного количества исходного материала. Клетки затем разбавляли до 500 клеток на лунку в объеме 5 мкл и добавляли непосредственно в 1536-луночный планшет с нанесенным соединением. Клетки культивировали в течение 120 ч в 5% CO₂ при 37°C. В то время, когда началась экспозиция клеток соединением (t₀), начальное количество жизнеспособных клеток оценивали с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell Titer-Glo при соотношении 1 об:2 об в соответствии с инструкциями производителя (Promega Corporation, Madison, WI) путем количественного определения уровня люминесценции, генерируемой аденозин-5'-трифосфатом (АТФ), присутствующим в жизнеспособных клетках. Через 120 ч жизнеспособность обработанных клеток оценивали с помощью Cell Titer-Glo® и считывали люминесценцию. Все кривые ингибирования роста обрабатывали и оценивали с использованием Activity Base (IDBS, Alameda, CA). Значения IC₅₀ жизнеспособности клеток рассчитывали с использованием модели логистического уравнения с четырьмя параметрами (модель сигмоидальной зависимости доза-ответ):

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

где

A=Y_{Min}

B=Y_{Max}

C=EC₅₀

D=Угловой коэффициент Хилла

IC₅₀=концентрация соединения, когда Y=50% контроля DMSO

Y=жизнеспособность клеток, измеренная как единица люминесценции, и

x=концентрация соединения.

Анализы in vivo

Модель ксенотрансплантата WSU-DLCL2 (GCB-Подтип) Triple-Hit (транслокация Muc, Bcl2, Bcl6) ДВККЛ. Клетки WSU-DLCL2 получали из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, типа неходжкинской лимфомы. Самки мышей ТКИД (Fox Chase SCID®, CB17/1cr-Prkdcscid, Charles River), характеризующиеся тяжелым комбинированным иммунодефицитом Т и В клеток, были возрастом 10 недель, с

массой тела в пределах от 15,4 до 24,2 г, на 1-й день исследования. Самок мышей CB17 SCID инокулировали 10×10^6 клеток WSU-DLCL2 подкожно в бок. Мышей рандомизировали на группы лечения ($n=9$ /группу) в момент начала лечения и данное лечение начинали на 18 день, когда опухоли достигали около 350 мм^3 . Тестируемое соединение (при четырех уровнях дозы) вводили один раз в сутки (QD). МСТ (0,5% метилцеллюлозы, 0,25% Tween 80 и 50 мМ Цитрата pH в ФСБ), вводимый один раз в сутки, использовали в качестве контроля носителя. Один цикл терапии СНОР (комбинация циклофосфамида-разовая доза в день 1, доксорубицина-разовая доза в день 1, винкристина-разовая доза в день 1 и преднизона- QD \times 5 в дни 1-5), который приводил к значительной потере массы тела, использовали в качестве положительного контроля. Данные 2 конечные точки в данном исследовании включают уменьшение объема опухоли (TVR) и время до прогрессирования (TTP). TVR определяли в момент прекращения группы носителя, которая достигала заранее заданной конечной точки около 1400 мм^3 . Свободные от опухоли животные определяются как животные без пальпируемых опухолей или с опухолями $< 50 \text{ мм}^3$. Группу лечения QD 30 мг/кг отслеживали по TTP для определения задержки роста опухоли (TGD), которую определяли как разницу количества дней для обработанных опухолей по сравнению с контрольными опухолями для достижения заданного объема 1000 мм^3 . Могут быть протестированы множественные режимы дозирования. Окончательное уменьшение объема опухоли определяли в момент прекращения исследования, когда средний объем опухоли в группе носителя достигал заранее заданной конечной точки около 1400 мм^3 .

Модель ксенотрансплантата SU-DHL-6 (GCB Подтип) Double Hit ДВККЛ

Клетки SU-DHL-6 получали из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, типа неходжкинской лимфомы. Клеточная линия SU-DHL-6 представляет собой тип GCB "double hit" (Мус в комбинации с Bcl2 транслокацией) ДВККЛ. Самки мышей ТКИД (Fox Chase SCID®, CB17/Icr-Prkdcscid, Charles River), характеризующиеся тяжелым комбинированным иммунодефицитом Т и В клеток, были возрастом 10 недель, с массой тела в пределах от 15,4 до 24,2 г, на 1-й день исследования. Самок мышей CB17 SCID инокулировали 10×10^6 клеток SU-DHL-6 подкожно в бок. Мышей рандомизировали на группы лечения ($n=7$ /группу) в момент начала лечения и данное лечение начинали на 28 день, когда опухоли достигали около 170 мм^3 . Трехнедельное пероральное введение завершали на день 49. Окончательное уменьшение объема опухоли определяли в момент прекращения исследования, когда средний объем опухоли в группе носителя достигал заранее заданной конечной точки около 1400 мм^3 . МСТ (0,5% метилцеллюлозы, 0,25% Tween 80 и 50 мМ цитрата pH в ФСБ), вводимый один раз в сутки, использовали в качестве контроля носителя. Один цикл терапии R-СНОР (комбинация ритуксимаба-разовая доза в день 1, циклофосфамида-разовая доза в день 1, доксорубицина-разовая доза в день 1, винкристина-разовая доза в день 1 и преднизона - QD \times 5 в дни 1-5), который приводил к значительной потере массы тела, использовали в качестве положительного контроля. Конечная точка в данном исследовании включает уменьшение объема опухоли (TVR). TVR определяли в момент прекращения группы носителя, которая достигала заранее заданной конечной точки около 1400 мм^3 . Свободные от опухоли животные определяются как животные без пальпируемых опухолей или с опухолями $< 50 \text{ мм}^3$.

Модель ксенотрансплантата OCI-LY10 (ABC Подтип) ДВККЛ

Клетки OCI-LY10 получали из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, типа неходжкинской лимфомы. Самки мышей ТКИД (Fox Chase SCID®, CB17/Icr-Prkdcscid, Charles River), характеризующиеся тяжелым комбинированным иммунодефицитом Т и В клеток, были возрастом 10 недель, с массой тела в пределах от 15,4 до 24,2 г, на 1-й день исследования. Самок мышей CB17 SCID инокулировали 10×10^6 клеток OCI-LY10 подкожно в бок. Мышей рандомизировали на группы лечения ($n=9$ /группу) в момент начала лечения и данное лечение начинали на 9 день, когда опухоли достигали около 100 мм^3 . Окончательное уменьшение объема опухоли определяли в момент прекращения исследования, когда средний объем опухоли в группе носителя достигал заранее заданной конечной точки около 1400 мм^3 . Ритуксимаб (при одном уровне дозы, дозируемый раз в две недели внутривенно) использовали в качестве положительного контроля. Конечная точка в данном исследовании включает уменьшение объема опухоли (TVR). TVR определяли в момент прекращения группы носителя, которая достигала заранее заданной конечной точки около 1400 мм^3 . Свободные от опухоли животные определяются как животные без пальпируемых опухолей или с опухолями $< 50 \text{ мм}^3$.

Клеточные линии, которые можно использовать в анализе ксенотрансплантата, описанном в данном документе, включают клеточные линии GCB ДВККЛ (например, Karpas-422, WSU-DLBCL2, SU-DHL-1, SU-DHL-4, SU-DHL-5, SU-DHL-6, SU-DHL-8, SU-DHL-10, HT, Farage, Pfeifer или OCI-Ly7), клеточные линии ABC ДВККЛ (например, OCI-Ly10, U2932, OCI-Ly3 или RC-K8), или клеточные линии DНIT (double hit, т. е. мутант сМус и Bcl-2) или ТНIT (triple hit, т. е. транслокация Мус, Bcl2, Bcl6).

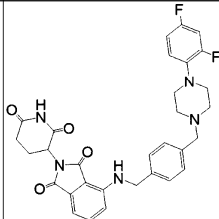
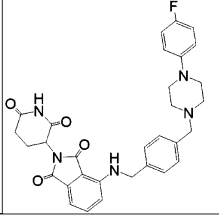
Соединения изоиндолилдона были или будут испытаны в моделях ксенотрансплантата ДВККЛ и показали или покажут себя эффективными в качестве лечения ДВККЛ в моделях.

Таблицы активности

Каждое из Соединений изоиндолилдона в таблице протестировали в одном или нескольких анализах пролиферации клеток ДВККЛ, например, анализе пролиферации клеток SU-DHL-4, для них была

установлена активность, причем все соединения имели IC_{50} ниже 1 мкМ в данном анализе, при этом некоторые соединения имели IC_{50} ниже 200 нМ (уровень активности D), некоторые - IC_{50} от 200 нМ до 500 нМ (уровень активности C), некоторые - IC_{50} от 501 нМ до 750 нМ (уровень активности B), и некоторые имели IC_{50} от 751 нМ до 1 мкМ (уровень активности A).

Таблица

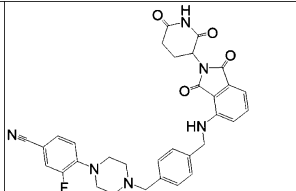
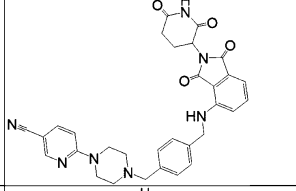
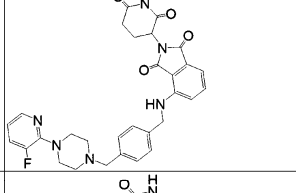
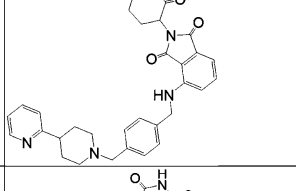
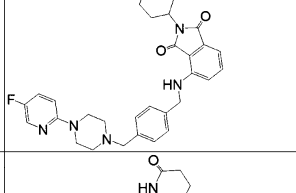
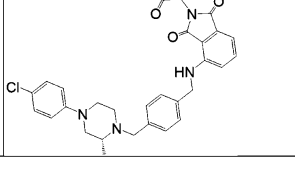
№ соединения	Структура Соед.	Название Соед.	Набл. МН+	SU-DHL-4 Акт.
1		4-(4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	574,2	B
2		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	556,2	B

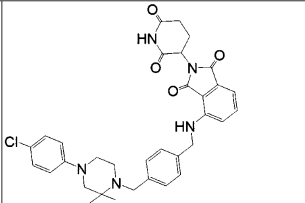
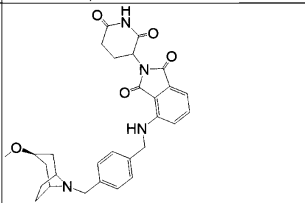
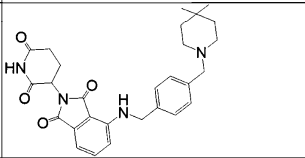
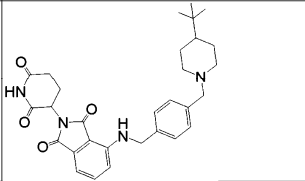
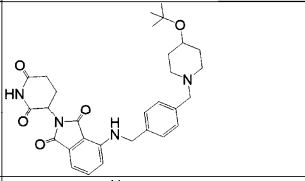
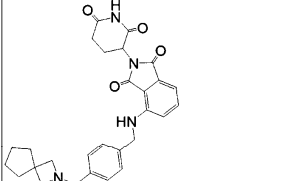
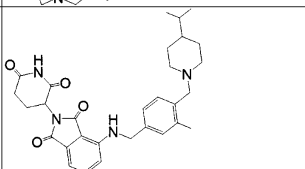
3		4-(4-((4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	572,3	C
4		4-(4-((4-(2,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	606,2	B
5		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	503,3	D
6		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	509,2	B
7		4-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	534,2	D
8		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензонитрил	577,2	C

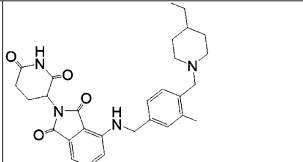
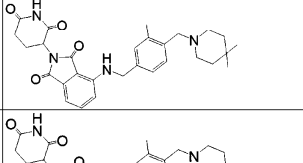
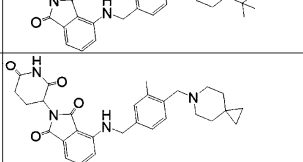
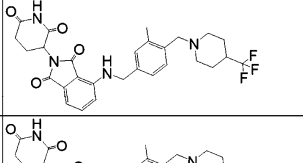
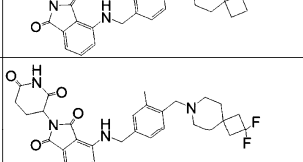
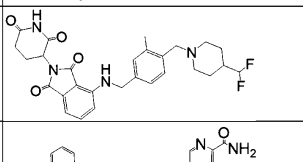
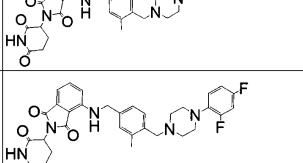



9		3-хлор-4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил	597,2	D
10		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	607,2	C
11		3-хлор-4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензонитрил	615,2	B
12		4-(4-((4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	572,2	C
13		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	527,2	B
14		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	527,2	C

15		3-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	534,2	A
16		2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-(пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	510,2	D
17		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	582,2	D
18		4-(4-((4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	573,3	A
19		2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-фтор-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	556,3	B
20		4-(4-((4-(3,5-дифторфенил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	573,3	C

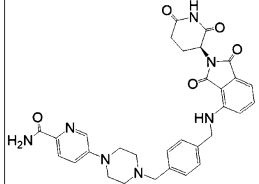
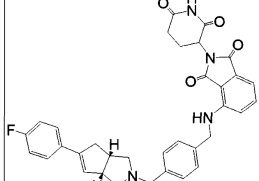
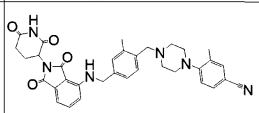
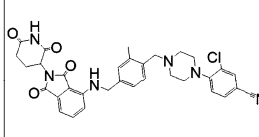
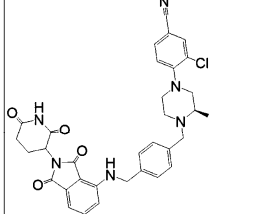
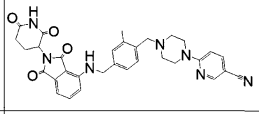
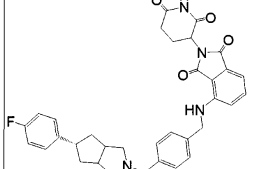
21		4-(4-(6-азаспиро[2.5]октан-6-илметил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	487,2	B
22		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	489,2	C
23		4-(4-(7-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	501,4	D
24		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-изопропоксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	519,7	C
25		4-(4-((4-(1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	527,6	C
26		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	529,5	C
27		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-5-метилбензонитрил	595,3	C

28		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил	581,3	D
29		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинитрил	564,3	C
30		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(3-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	557,3	D
31		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	538,2	C
32		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	557,3	C
33		4-(4-(((R)-4-(4-хлорфенил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	586,2	C

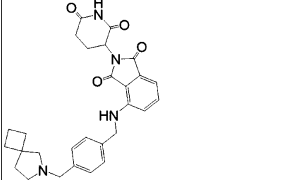
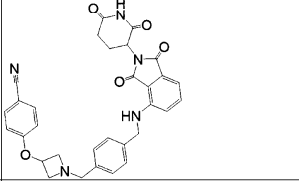
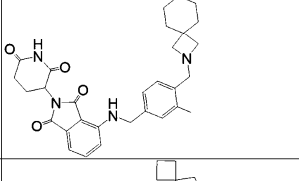
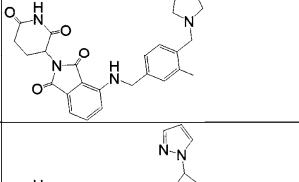
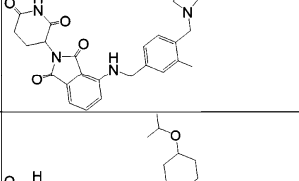
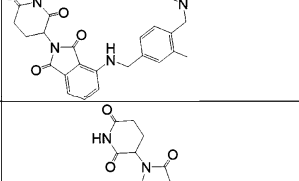
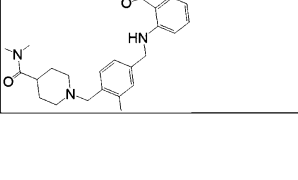
34		4-(4-((4-(4-хлорфенил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	600,2	A
35		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(((1R,3r,5S)-3-метокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	517,2	A
36		4-(4-((4,4-диметилпиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	489,2	C
37		4-(4-((4-трет-бутилпиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	517,4	D
38		4-(4-((4-трет-бутоксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	533,3	D
39		4-(4-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	487,2	D
40		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	517,9	D

41		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этилпиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	503,6	D
42		4-(4-((4,4-диметилпиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	503,9	D
43		4-(4-((4-трет-бутилпиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	531,9	D
44		4-(4-(6-азаспиро[2.5]октан-6-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	501,6	D
45		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-((4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	543,9	D
46		4-(4-(7-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	515,4	D
47		4-(4-((2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	551,4	D
48		4-(4-((4-(дифторметил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	525,8	C
49		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	596,6	D
50		4-(4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	588,2	C

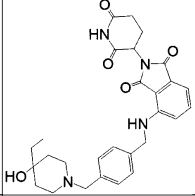
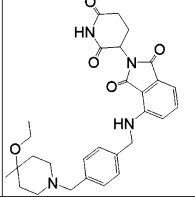
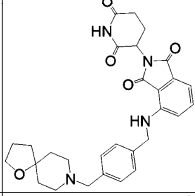
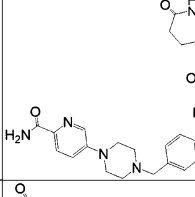
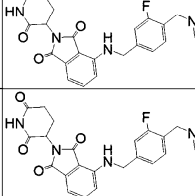
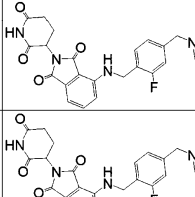
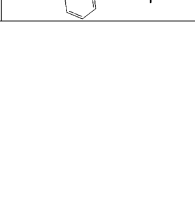

51		4-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	548,2	D
52		3-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	548,2	D
53		6-((3R)-4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)-3-метилпиперазин-1-ил)никотинонитрил	578,3	D
54		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	582,3	C
55		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-N, N-диметилпиколинамид	610,4	C
56		4-(4-((4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	541,2	D
57		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)бензамид	581,4	D

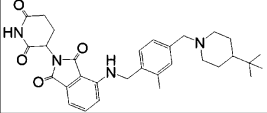
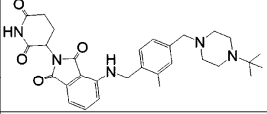
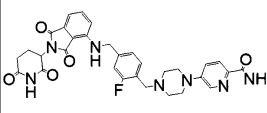
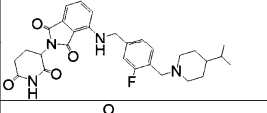
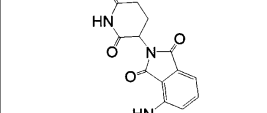
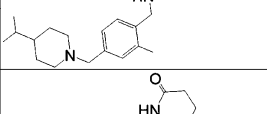
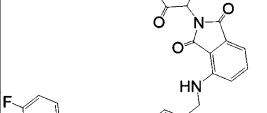
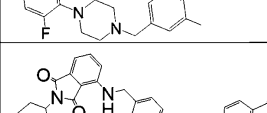
58		(S)-5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	582,2	D
59		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(((3aS,6aR)-5-(4-фторфенил)-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	579,2	D
60		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензонитрил	591,3	D
61		3-хлор-4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил	611,3	D
62		3-хлор-4-(3R)-4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)-3-метилпиперазин-1-ил)бензонитрил	611,3	D
63		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил	578,3	D
64		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(((3aR,5r,6aS)-5-(4-фторфенил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	581,2	C

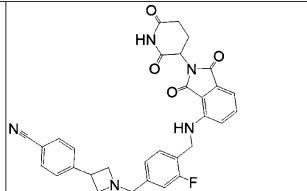
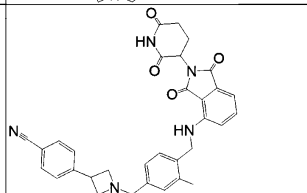
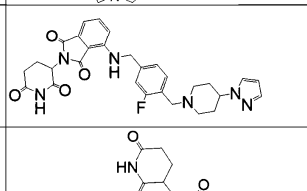
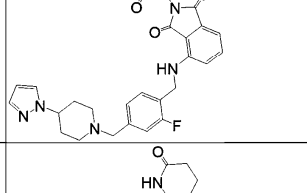
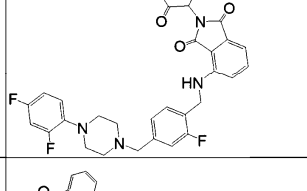
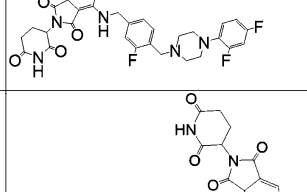
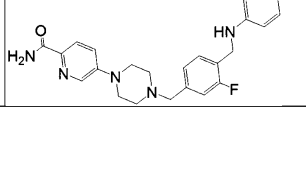
65		4-(4-((4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	530,3	C
66		4-(4-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	516,2	D
67		4-(3R)-4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)-3-метилпиперазин-1-ил)-3-метилбензонитрил	591,2	D
68		4-(4-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	532,4	D
69		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	518,2	D
70		4-(4-((4-циклобутилпиперазин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	530,4	D
71		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	558,2	D
72		4-(4-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-илметил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	501,2	C

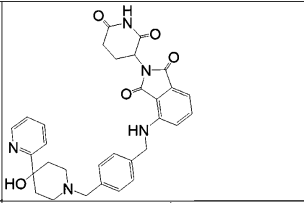
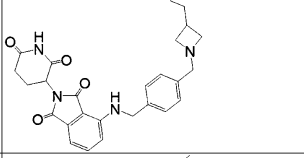
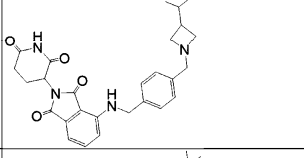
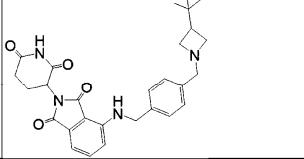
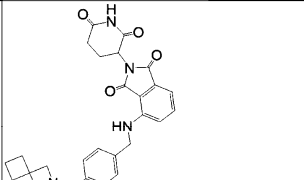
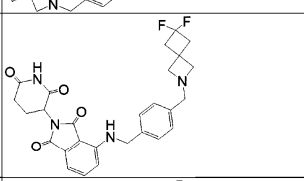
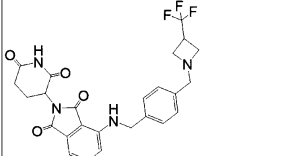
73		4-(4-(6-азаспиро[3.4]октан-6-илметил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	487,2	A
74		4-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)азетидин-3-илокси)бензонитрил	550,2	B
75		4-(4-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	515,2	D
76		4-(4-(6-азаспиро[3.4]октан-6-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	501,2	C
77		4-(4-((3-(1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	513,2	C
78		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-изопропоксипиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	533,6	D
79		1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид	546,2	C

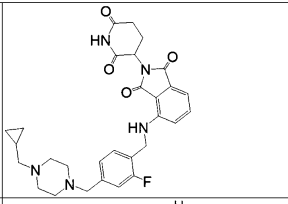
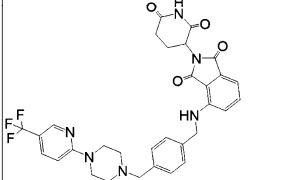
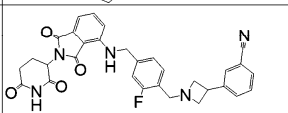
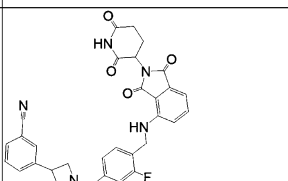
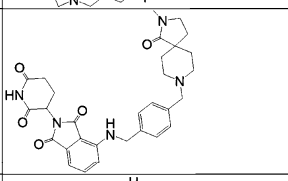
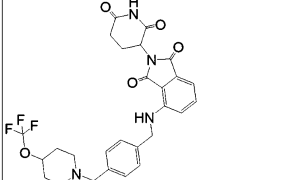
80		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-((3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	524,2	D
81		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-((3-(пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	524,2	C
82		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-((3-феноксазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	539,2	B
83		4-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)азетидин-3-илокси)бензонитрил	564,2	D
84		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)никотинонитрил	592,3	D
85		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиколинонитрил	592,3	D
86		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиколинамид	610,3	D
87		4-(4-((4-трет-бутоксипиперидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	547,2	D

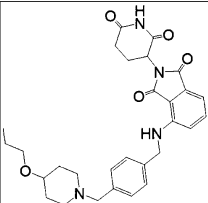
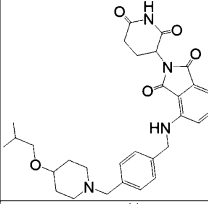
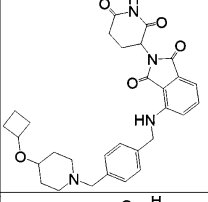
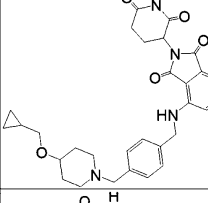
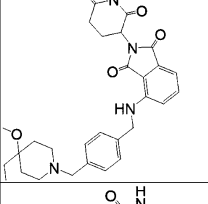
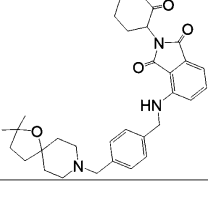
88		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этил-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	505,2	B
89		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этоксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	519,2	D
90		4-(4-(1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-илметил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	517,2	D
91		(R)-5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	582,5	D
92		4-(4-((4-трет-бутилпиперидин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	535,2	D
93		4-(4-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	536,2	D
94		4-(4-((4-трет-бутилпиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	535,2	D
95		4-(4-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	536,2	D

96		4-(4-((4-трет-бутилпиперидин-1-ил)метил)-2-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	531,3	D
97		4-(4-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	532,3	B
98		5-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	600,2	D
99		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-фтор-4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	521,2	D
100		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)-2-метилбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	517,2	C
101		4-(4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	588,2	C
102		4-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	552,2	D
103		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-изопропилпиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	521,2	D

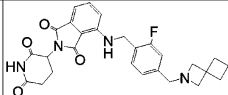
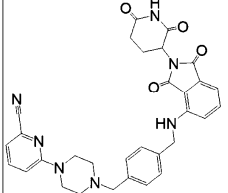
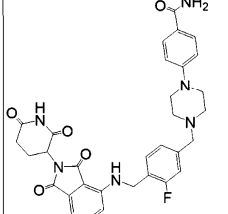
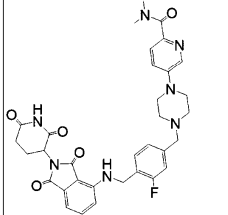
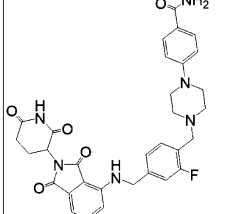
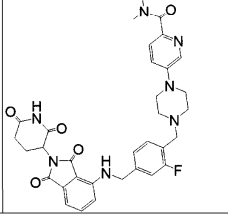
104		4-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	552,2	D
105		4-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-метилбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	548,2	D
106		4-(4-((4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	545,2	C
107		4-(4-((4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	545,2	D
108		4-(4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	592,2	D
109		4-(4-((4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	592,2	D
110		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	600,2	D

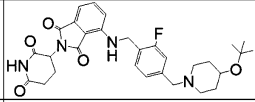
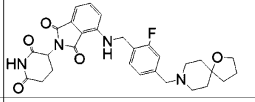
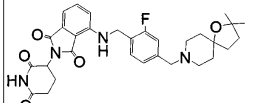
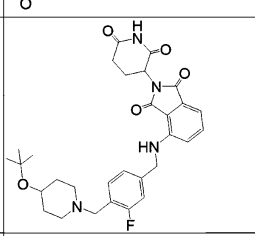
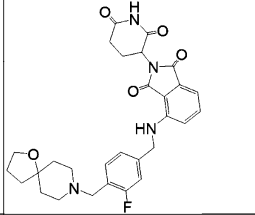
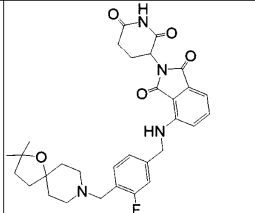
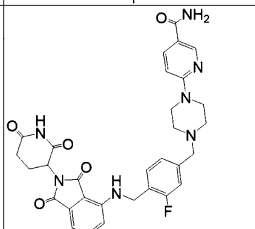
111		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	554,2	D
112		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-этилазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	461,2	C
113		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-изопропилазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	475,2	C
114		4-(4-((3-трет-бутилазетидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	489,2	D
115		4-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	473,2	D
116		4-(4-((6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	509,2	A
117		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	501,2	C

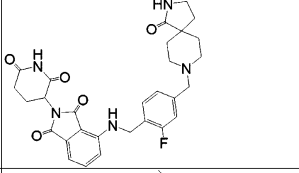
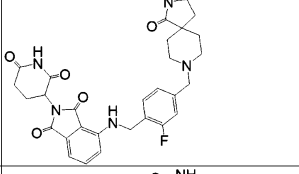
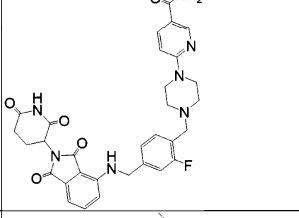
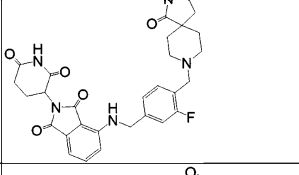
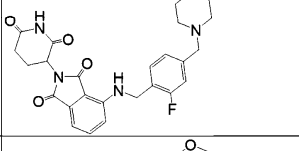
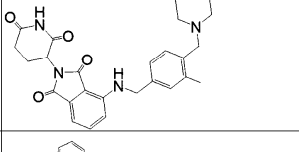
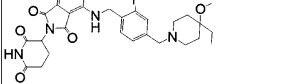
118		4-(4-((4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	534,2	D
119		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	607,2	C
120		3-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	552,2	D
121		3-(1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)азетидин-3-ил)бензонитрил	552,2	D
122		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	544,2	C
123		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	545,6	C

124		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-пропоксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	519,8	B
125		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-изобутоксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	533,8	C
126		4-(4-((4-циклобутоксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	531,8	C
127		4-(4-((4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	531,8	A
128		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	519,6	C
129		4-(4-((2,2-диметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	545,6	D

130		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	545,6	A
131		4-(4-((4-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	517,8	C
132		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	554,8	A
133		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	554,2	C
134		4-(4-(3-трет-бутилазетидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	507,2	D
135		4-(4-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	477,2	C
136		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(6-метоксипиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	570,2	A

137		4-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	491,2	D
138		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинонитрил	569,2	B
139		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)бензамид	599,2	D
140		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)-N, N-диметилпиколинамид	628,2	C
141		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)бензамид	599,2	D
142		5-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)-N, N-диметилпиколинамид	628,3	B

143		4-(4-((4-трет-бутоксиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	551,2	D
144		4-(4-(1-окса-8-азаспиرو[4,5]декан-8-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	535,2	D
145		4-(4-((2,2-диметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	563,2	D
146		4-(4-((4-трет-бутоксиперидин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	551,2	D
147		4-(4-(1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	535,2	C
148		4-(4-((2,2-диметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	563,2	D
149		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	600,2	D

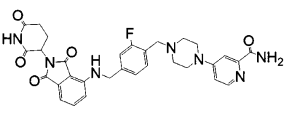
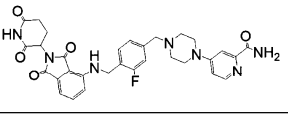
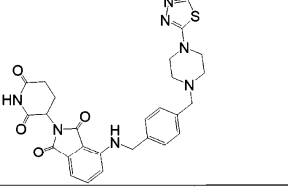
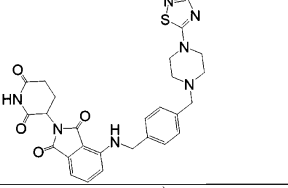
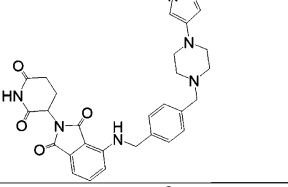
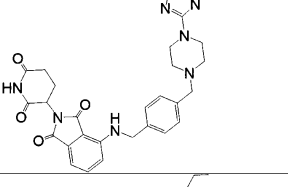
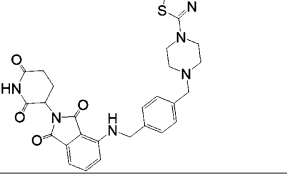
150		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	548,2	D
151		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((2-метил-1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	562,2	D
152		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	600,2	B
153		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-фтор-4-((2-метил-1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	562,2	B
154		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-(морфолинометил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	481,2	C
155		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-(морфолинометил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	477,2	A
156		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	537,2	D

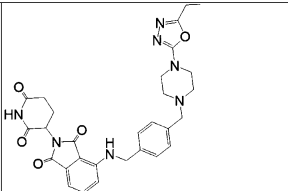
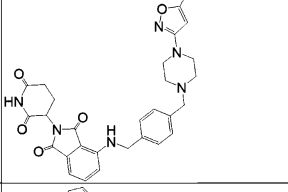
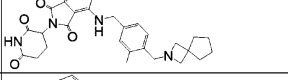
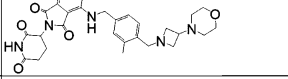
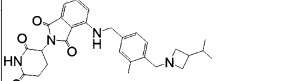
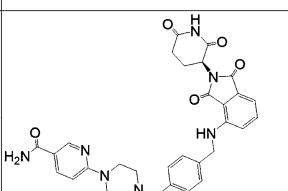
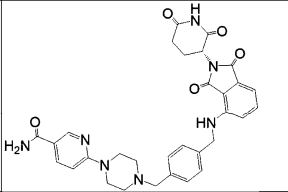
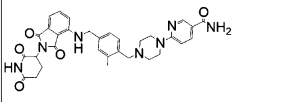
157		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этил-4-метоксипиперидин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	537,2	D
158		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этокси-4-метилпиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	537,2	D
159		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этокси-4-метилпиперидин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	537,2	D
160		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	572,2	D
161		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-3-фторбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	572,2	D
162		4-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-3-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	491,4	C
163		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(изоиндолин-2-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	495,2	D
164		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	563,2	C

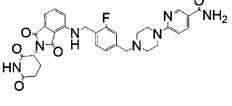
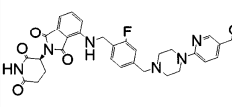
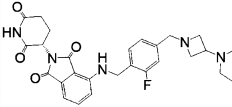
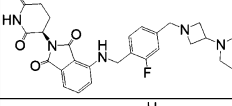
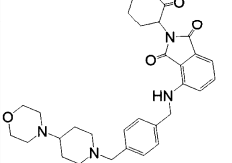
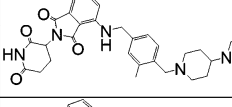
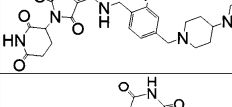
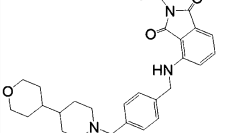
165		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-(пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	528,2	D
166		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	556,2	D
167		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	572,2	D
168		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-фтор-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	574,2	D
169		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-(2-оксопирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	534,2	D
170		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	562,2	D
171		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	536,2	D
172		4-((4-((4-(1,1-диоксиоизотиазолидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	598,2	D
173		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-этилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	571,4	D
174		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(изопропилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	585,4	D

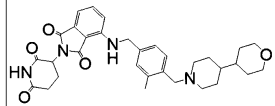
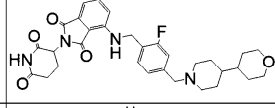
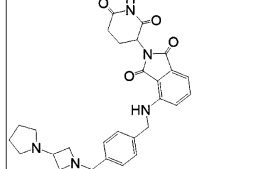
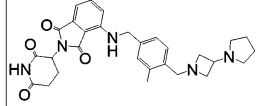
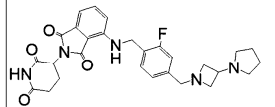
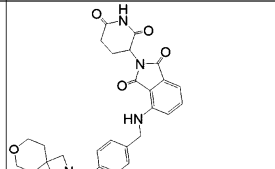
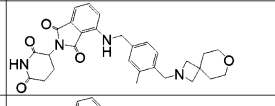
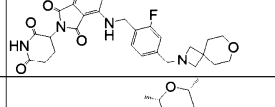
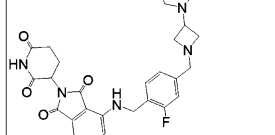
175		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	586,4	D
176		4-(4-(4-(бензо[d]изоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	597,4	D
177		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	632,4	D
178		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	561,4	C
179		3-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	596,6	A
180		3-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	600,4	C
181		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	582,6	D
182		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	596,5	D
183		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	600,4	D

184		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	600,4	D
185		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(пиперазин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	540,7	C
186		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(6-метилпиперазин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	554,6	A
187		4-(4-(4-(бензо[d]изоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	579,8	C
188		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	602,2	A
189		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	582,2	C
190		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	596,2	C

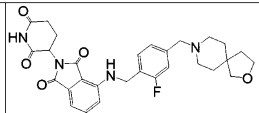
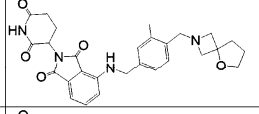
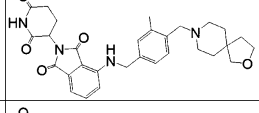
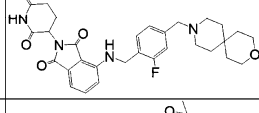
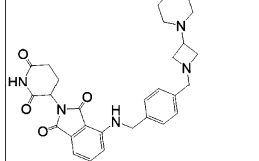
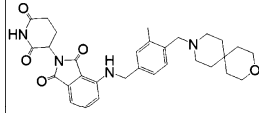
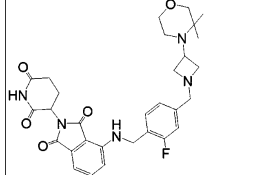
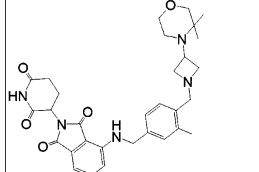
191		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	600,2	B
192		4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиколинамид	600,2	D
193		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	560,2	C
194		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	560,2	D
195		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	542,2	C
196		4-(4-((4-(1,2,4-тиадиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	546,2	D
197		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(3-этил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	574,2	D

198		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	558,2	A
199		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	543,2	D
200		4-(4-(2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	501,2	D
201		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	532,2	D
202		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-изопропилазетидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)изоиндолин-1,3-дион	489,2	D
203		(S)-6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	582,2	D
204		(R)-6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	582,2	D
205		6-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-2-метилбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	596,2	D

206		(R)-6-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-(фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	600,2	D
207		(S)-6-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-иламино)метил)-3-(фторбензил)пиперазин-1-ил)никотинамид	600,2	D
208		(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	536,2	D
209		(R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	535,6	D
210		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-морфолинопиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	546,6	C
211		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-((4-морфолинопиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	560,4	C
212		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-морфолинопиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	564,5	D
213		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	544,8	D

214		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-((4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	558,8	D
215		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-((4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	562,6	D
216		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	501,7	D
217		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-метил-4-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	515,8	D
218		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(2-фтор-4-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)изоиндолин-1,3-дион	519,7	D
219		4-(4-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-илметил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	503,2	D
220		4-(4-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-илметил)-3-метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	517,2	D
221		4-(4-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-илметил)-2-фтор)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	521,2	D
222		4-(4-((3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)-2-фтор)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	564,2	C

223		4-(4-((3-(8-окса-3-азабикакло[3.2.1]октан-3-ил)азетидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	558,3	D
224		4-(4-((3-(8-окса-3-азабикакло[3.2.1]октан-3-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	544,1	D
225		4-(4-((3-(8-окса-3-азабикакло[3.2.1]октан-3-ил)азетидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	562,2	D
226		4-(4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	493,2	C
227		4-(4-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	507,2	D
228		4-(4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	489,2	C
229		4-(4-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	503,2	B
230		4-(4-(5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	507,2	D

231		4-(4-(2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	535,2	D
232		4-(4-(5-окса-2-азаспиро[3,4]октан-2-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	503,2	D
233		4-(4-(2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	531,2	D
234		4-(4-(3-окса-9-азаспиро[5,5]ундекан-9-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	549,2	D
235		4-(4-((3-(2,2-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	546,2	B
236		4-(4-(3-окса-9-азаспиро[5,5]ундекан-9-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	545,2	D
237		4-(4-((3-(3,3-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	564,2	D
238		4-(4-((3-(3,3-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	560,1	D

239		4-(4-((3-(3,3-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	546,1	B
240		4-(4-((3-((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	560,1	C
241		4-(4-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	507,2	D
242		4-(4-((1,4-оксазепан-4-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	495,2	C
243		4-(4-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-илметил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	503,2	D
244		4-(4-((1,4-оксазепан-4-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	491,2	B
245		4-(4-((3-(2,2-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	564,3	D
246		4-(4-((3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	562,2	D
247		4-(4-((3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-ил)метил)-3-метилбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	558,3	D
248		4-(4-((3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-ил)метил)бензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	544,2	D
249		4-(4-((3-((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)азетидин-1-ил)метил)-2-фторбензиламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	564,3	D

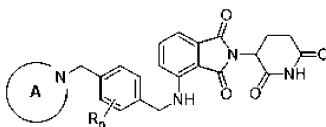
Был упомянут ряд ссылок, описание которых включено в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

Варианты осуществления, описанные выше предназначены только в качестве примеров и специалистам в данной области будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и методик. Подразумева-

ется, что такие эквиваленты включены в объем данного изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер,
где

Кольцо А представляет собой 3-10-членный неароматический гетероцикл, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, 8'-азаспиро[азетидин-3,3'-бицикло[3.2.1]октил] или 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканила;

где Кольцо А необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,

C_{1-6} алкила,

оксо,

OR^1 ,

$CON(R^2)_2$,

$SO_2(C_{1-4}$ алкила),

$N(R^2)SO_2(C_{1-4}$ алкила),

$-(C_{0-3}$ алкил)- $(C_{3-7}$ циклоалкила),

3-10-членного неароматического гетероцикла, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота,

C_{6-14} арила,

$O-(C_{6-14}$ арила),

$C(O)(C_{6-14}$ арила),

5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и

$O-(5-10-членного гетероарила)$, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота);

где алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN , оксо, $CONH_2$, $CONH(CH_3)$, $CON(CH_3)_2$ и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена;

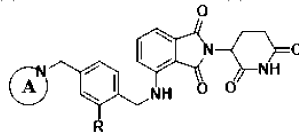
где R^1 представляет собой H , $-(C_{0-3}$ алкил)- $(C_{3-7}$ циклоалкил) или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более из галогена; и

каждый R^2 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R независимо представляет собой C_{1-3} алкил или галоген и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

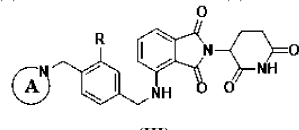
2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (II)



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

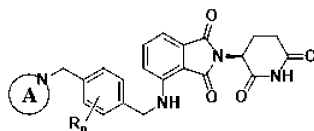
3. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (III)



(III),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

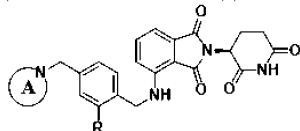
4. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IV)



(IV),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или изотополог.

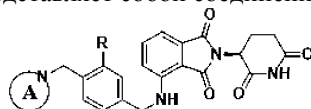
5. Соединение по п.4, которое представляет собой соединение формулы (V)



(V),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или изотополог.

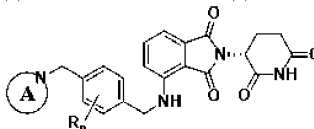
6. Соединение по п.4, которое представляет собой соединение формулы (VI)



(VI),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или изотополог.

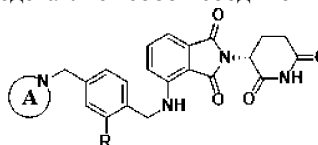
7. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (VII)



(VII),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или изотополог.

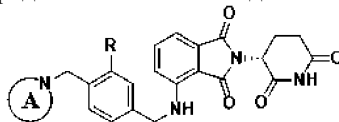
8. Соединение по п.7, которое представляет собой соединение формулы (VIII)



(VIII),

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или изотополог.

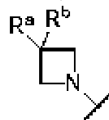
9. Соединение по п.7, которое представляет собой соединение формулы (IX)



(IX),

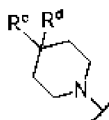
или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или изотополог.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где Кольцо А представляет собой



где R^a представляет собой H и R^b представляет собой C_{1-6} алкил, (3-10-членный неароматический гетероцикл, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), C_{6-14} арил, (5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота) или O-(C_{6-14} арил); где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более атомами галогена, C_{1-3} алкилами или CN.

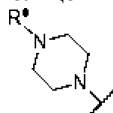
11. Соединение по любому из пп.1-9, где Кольцо А представляет собой



где R^c представляет собой H, галоген, OH или (C_{1-3} алкил) и

R^d представляет собой (C_{1-3} алкил), OR^1 , $C(O)N(R^2)_2$, $SO_2(C_{1-4}$ алкил), C_{3-7} циклоалкил, (3-10-членный неароматический гетероцикл, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), C_{6-14} арил, (5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота) или O-(5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота); и где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил являются необязательно замещенными одним или более атомами галогена, C_{1-3} алкилами или CN.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где Кольцо А представляет собой



где R^e представляет собой C_{1-6} алкил, $SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-(C_{0-3}$ алкил)-(C_{3-7} циклоалкил), C_{6-14} арил, (5-10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), или CO-(C_{6-14} арил); где указанный алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно являются замещенными одним или более из галогена C_{1-3} алкила или CN.

13. Соединение по любому из пп.1-9, где Кольцо А представляет собой неароматический гетероцикл, выбранный из списка, включающего азетидил; пиперидил; пиперазинил; морфолинил; 5-азаспиро[2,3]гексил; 2-азаспиро[3,3]гептил; 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептил; 2-азаспиро[3,4]октил; 5-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 6-окса-2-азаспиро[3,4]октил; 2-азаспиро[3,5]нонил; 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонил; октагидроциклопента[с]пирролил; 1,2,3,3a,4,6a-гексагидроциклопента[с]пирролил; 6-азаспиро[3,4]октил; 2-окса-6-азаспиро[3,4]октил; 6-азаспиро[2,5]октил; 7-азаспиро[3,5]нонил; 1-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2-окса-8-азаспиро[4,5]деканил; 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-онил; 3-окса-9-азаспиро[5,5]ундеканил; 1,4-оксазепанил; 8-азабицикло[3,2,1]октил и изоиндолинил, и где Кольцо А необязательно замещено, как определено в п.1.

14. Соединение по п.13, где Кольцо А является замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, OR^1 , $CON(R^2)_2$, $SO_2(C_{1-4}$ алкила), $N(R^2)SO_2(C_{1-4}$ алкила), $-(C_{0-3}$ алкил)-(C_{3-7} циклоалкила), (3-10-членного неароматического гетероцикла, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), C_{6-14} арила, (5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), O-(C_{6-14} арила), O-(5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), и $C(O)(C_{6-14}$ арила); где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены, как определено в п.1.

15. Соединение по п.13, где Кольцо А замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $CH(CH_3)CF_3$, $CH_2CH_2CF_3$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-изопропил, O-н-пропил, O-н-бутил, O-изобутил, O-трет-бутил, OCF_3 , O-циклопропил, O-циклобутил, OCH_2 -циклопропил, OCH_2 -циклобутил, $CONH_2$, $CONH(CH_3)$, $CON(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , $SO_2CH_2CH_3$, SO_2 -изопропил, циклопропил, циклобутил, CH_2 -циклопропил, CH_2 -циклобутил; (неароматический гетероцикл), выбранный из списка, включающего азетидил, пирролил, пирролидонил, изотиазолидил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH_3 , CH_2CH_3 или CF_3 ; фенил, O-фенил или $C(O)$ фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CH_3 , CN или $CONH_2$; гетероарил, выбранный из списка, включающего пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил или бензоизоксазолил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CF_3 , CN, $CONH_2$, $CONH(CH_3)_2$ или $CON(CH_3)_2$; O-пиридил и O-пиримидил.

16. Соединение по п.13, где Кольцо А замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, CH_3 , CH_2CH_3 , изопропил, трет-бутил, CH_2F , CF_3 , $CH(CH_3)CF_3$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-изопропил, O-н-пропил, O-изобутил, O-трет-бутил, OCF_3 , O-циклобутил, OCH_2 -циклопропил, $CON(CH_3)_2$, $SO_2CH_2CH_3$, SO_2 -изопропил, циклопропил, циклобутил, CH_2 -циклопропил; (неароматический гетероцикл), выбранный из списка, включающего пирролил, пирролидонил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, морфолинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более из CH_3 ; фенил, O-фенил или $C(O)$ фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CH_3 , CN или $CONH_2$; гетероарил, выбранный из списка, включающего пиразолил, оксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиразинил, пиримидил или бензоизоксазолил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или бо-

лее заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CF₃, CN, CONH₂, CON(CH₃)₂; O-пиридил и O-пиримидил.

17. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой азетидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, (3-10-членного неароматического гетероцикла, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), C₆₋₁₄ арила, (5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), O-(C₆₋₁₄ арила) и O-(5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота); где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил обязательно замещены, как определено в п.1.

18. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой азетидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH₂CH₃, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил; CF₃; пирролидил; пирролидонил; пиперидил; пиперазинил; морфолинил, обязательно замещенный одним или более CH₃; 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октил; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил; пиазолил; 2-пиридил; 3-пиридил; 4-пиридил, фенил; и O-фенил; где указанный фенил обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из F или CN.

19. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой пиперидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, OR¹, CON(R²)₂, SO₂(C₁₋₄ алкила), C₃₋₇ циклоалкила, (3-10-членного неароматического гетероцикла, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота), C₆₋₁₄ арила, (5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота) и O-(5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота); где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил являются обязательно замещенными, как определено в п.1.

20. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой пиперидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, O-н-пропил, O-изопропил, O-н-бутил, O-изобутил, O-трет-бутил, OCF₃, O-циклопропил, O-циклобутил, OCH₂-циклопропил, OCH₂-циклобутил, CONH₂, CONH(CH₃), CON(CH₃)₂, SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SO₂-изопропил, циклопропил, циклобутил, пирролидонил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, морфолинил; тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиазолил; оксадиазолил, обязательно замещенный CH₃; фенил, обязательно замещенный одним или более F; 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, O-2-пиридил, O-3-пиридил и O-4-пиридил.

21. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой пиперидил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего F, CH₃, CH₂CH₃, изопропил, трет-бутил, CHF₂, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, O-изопропил, O-изобутил, O-трет-бутил, OCF₃, O-циклобутил, OCH₂-циклопропил, CON(CH₃)₂, SO₂CH₂CH₃, SO₂-изопропил, циклопропил, пирролидонил, изотиазолидин 1,1-диоксидил, морфолинил; тетрагидропиранил, пиазолил, оксадиазолил, замещенный CH₃; фенил, замещенный одним или более F; 2-пиридил и O-2-пиридил.

22. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой пиперазинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранных из C₁₋₆ алкила, SO₂(C₁₋₄ алкила), -(C₀₋₃ алкил)-(C₃₋₇ циклоалкила), C₆₋₁₄ арила, (5-10-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота) и CO(C₆₋₁₄ арила); где указанный алкил, циклоалкил, арил или гетероарил обязательно замещены, как определено в п.1.

23. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой пиперазинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH₃, CH₂CH₃, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, CF₃, CH₂CF₃, CH(CH₃)CF₃, SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SO₂-изопропил, циклопропил, циклобутил, (CH₂)циклопропил, (CH₂)циклобутил, фенил, обязательно замещенный одним или более Cl, F, CN, CH₃, CONH₂; пиазолил, обязательно замещенный CH₃ или CH₂CH₃; оксазолил, обязательно замещенный CH₃ или CH₂CH₃; оксадиазолил, обязательно замещенный CH₃ или CH₂CH₃; тиadiaзолил, обязательно замещенный CH₃, CH₂CH₃ или CF₃; 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый обязательно замещенный Cl, F, CF₃, CN, CONH₂, CONH(CH₃) или CON(CH₃)₂; пиазинил, обязательно замещенный CH₃ или CH₂CH₃; пиримидил, обязательно замещенный OCH₃; бензоизоксазолил; и CO(фенил), где указанный фенил является обязательно фторированным.

24. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой пиперазинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, включающего CH₃, изопропил, трет-бутил, CH(CH₃)CF₃, SO₂CH₂CH₃, SO₂-изопропил, циклопропил, циклобутил, (CH₂)циклопропил, фенил, обязательно замещенный одним или более Cl, F, CN, CH₃, CONH₂; пиазолил, обязательно замещенный CH₃; оксазолил, обязательно замещенный CH₃; оксадиазолил, обязательно замещенный CH₂CH₃; тиadiaзолил, обязательно замещенный CH₃ или CH₂CH₃; 2-пиридил, обязательно замещенный Cl, F, CF₃, CN или CONH₂; 3-пиридил, обязательно замещенный CF₃, CN, CONH₂ или CON(CH₃)₂; 4-

пиридил, необязательно замещенный CONH_2 ; пиазинил, необязательно замещенный CH_3 ; пиримидил, необязательно замещенный OCH_3 ; бензоизоксазолил; и $\text{CO}(\text{фенил})$, где указанный фенил является необязательно фторированным.

25. Соединение по п.13, где Кольцо А представляет собой морфолинил, R представляет собой F или CH_3 , и n равно 1.

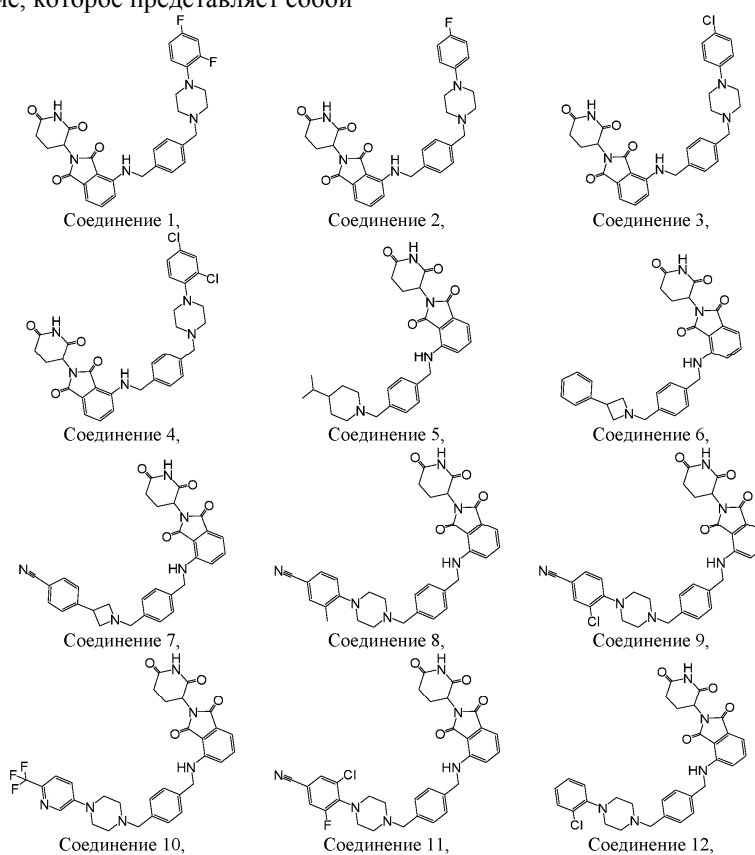
26. Соединение по п.13, где Кольцо А выбрано из списка, включающего 5-азаспиро[2,3]гексил; 2-азаспиро[3.3]гептил; 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил; 2-азаспиро[3.4]октил; 5-окса-2-азаспиро[3.4]октил; 6-окса-2-азаспиро[3.4]октил; 2-азаспиро[3.5]нонил; 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонил; октагидроциклопента[с]пирролил; 1,2,3,3а,4,6а-гексагидроциклопента[с]пирролил; 6-азаспиро[3.4]октил; 2-окса-6-азаспиро[3.4]октил; 6-азаспиро[2.5]октил; 7-азаспиро[3.5]нонил; 1-окса-8-азаспиро[4.5]деканил; 2-окса-8-азаспиро[4.5]деканил; 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-онил; 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканил; 1,4-оксазепанил; 8-азабицикло[3.2.1]октил и изоиндолинил; каждый из которых необязательно замещен одним или более CH_3 или F.

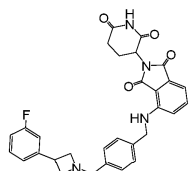
27. Соединение по любому из пп.1-26, где R представляет собой F.

28. Соединение по любому из пп.1-26, где R представляет собой CH_3 .

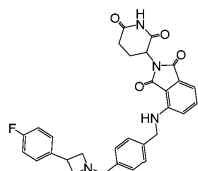
29. Соединение по любому из пп.1-28, где n равно 1.

30. Соединение, которое представляет собой

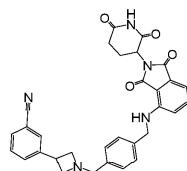




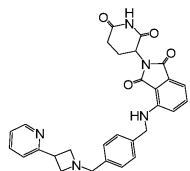
Соединение 13,



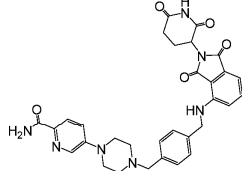
Соединение 14,



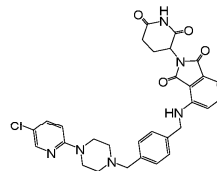
Соединение 15,



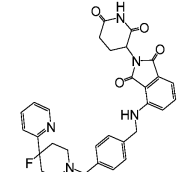
Соединение 16,



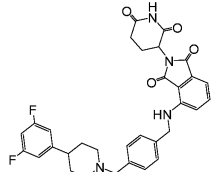
Соединение 17,



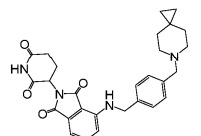
Соединение 18,



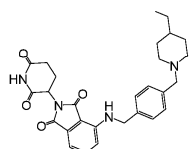
Соединение 19,



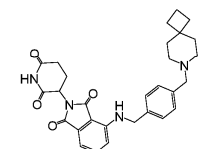
Соединение 20,



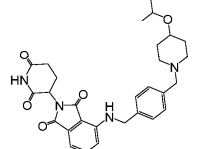
Соединение 21,



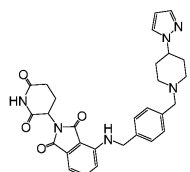
Соединение 22,



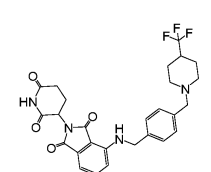
Соединение 23,



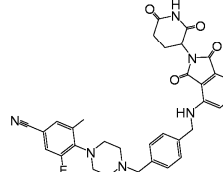
Соединение 24,



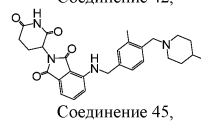
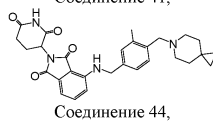
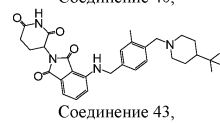
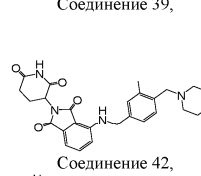
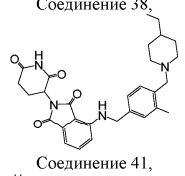
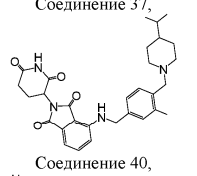
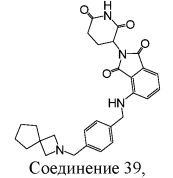
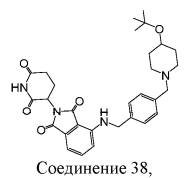
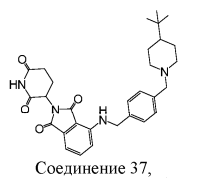
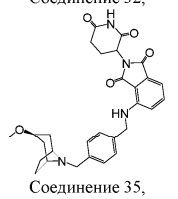
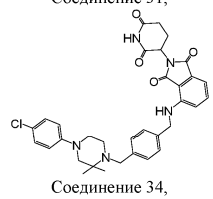
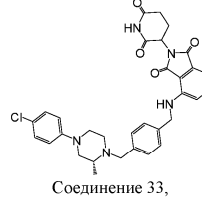
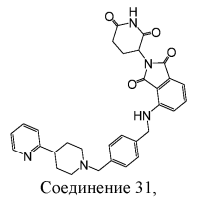
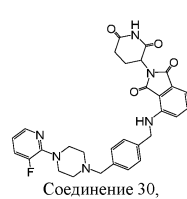
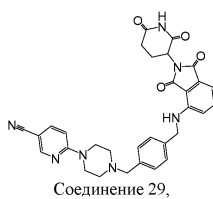
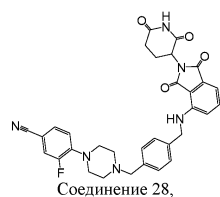
Соединение 25,

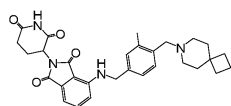


Соединение 26,

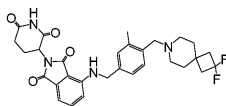


Соединение 27,

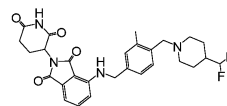




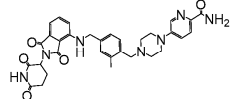
Соединение 46,



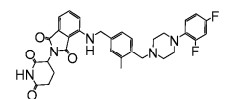
Соединение 47,



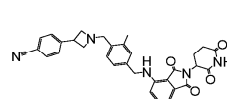
Соединение 48,



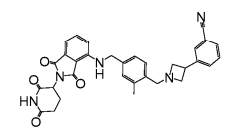
Соединение 49,



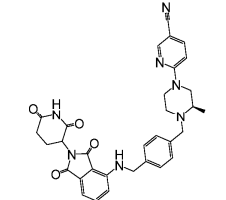
Соединение 50,



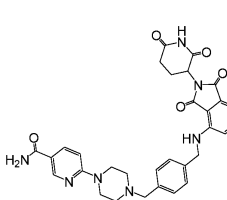
Соединение 51,



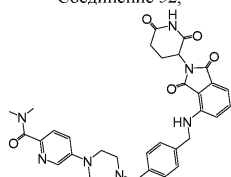
Соединение 52,



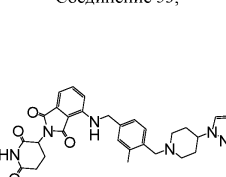
Соединение 53,



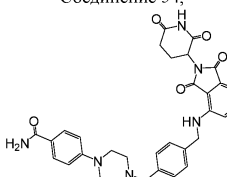
Соединение 54,



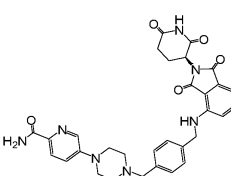
Соединение 55,



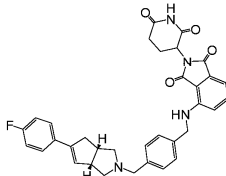
Соединение 56,



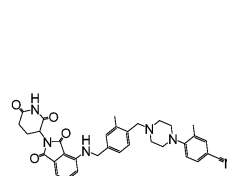
Соединение 57,



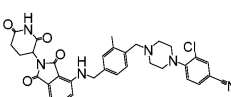
Соединение 58,



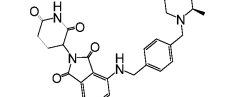
Соединение 59,



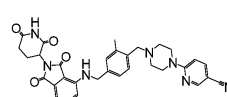
Соединение 60,



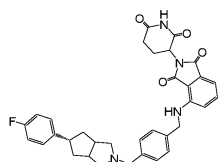
Соединение 61,



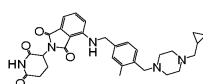
Соединение 62,



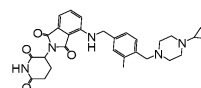
Соединение 63,



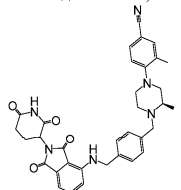
Соединение 64,



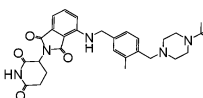
Соединение 65,



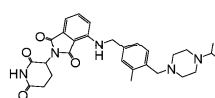
Соединение 66,



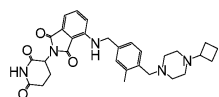
Соединение 67,



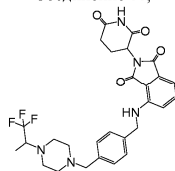
Соединение 68,



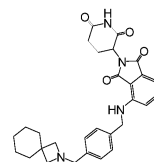
Соединение 69,



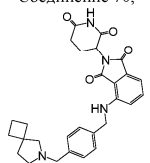
Соединение 70,



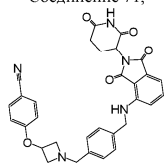
Соединение 71,



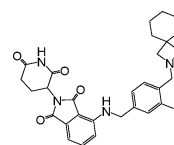
Соединение 72,



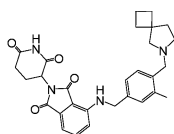
Соединение 73,



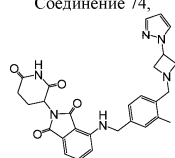
Соединение 74,



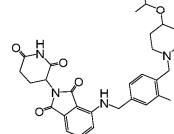
Соединение 75,



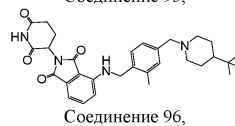
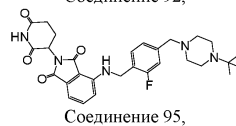
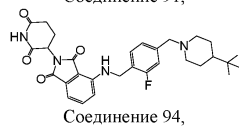
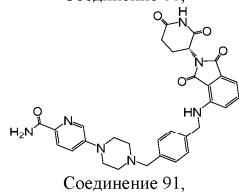
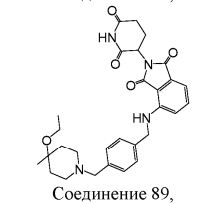
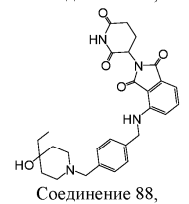
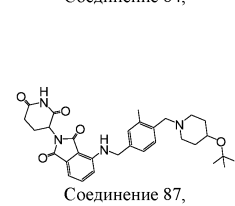
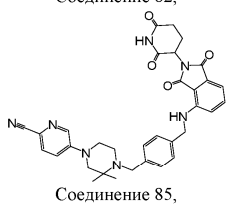
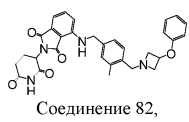
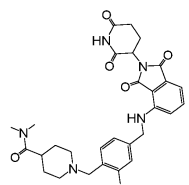
Соединение 76,

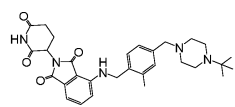


Соединение 77,

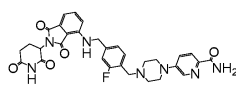


Соединение 78,

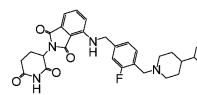




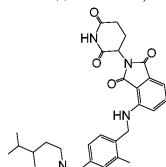
Соединение 97,



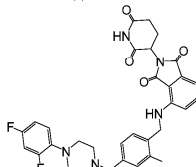
Соединение 98



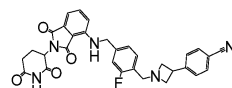
Соединение 99,



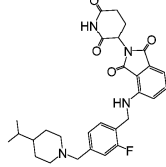
Соединение 100,



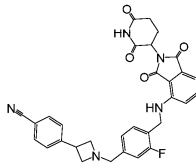
Соединение 101,



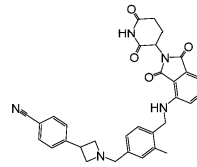
Соединение 102,



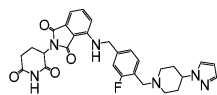
Соединение 103,



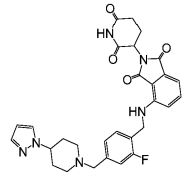
Соединение 104,



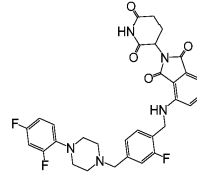
Соединение 105,



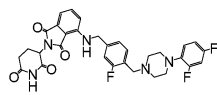
Соединение 106,



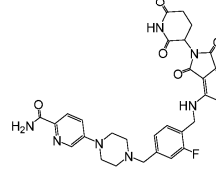
Соединение 107,



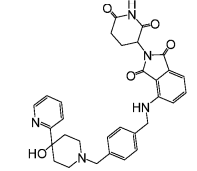
Соединение 108,



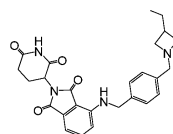
Соединение 109,



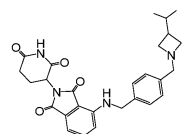
Соединение 110,



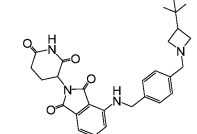
Соединение 111,



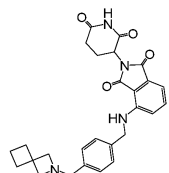
Соединение 112,



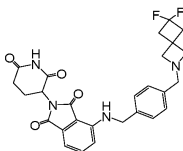
Соединение 113,



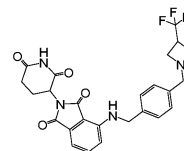
Соединение 114,



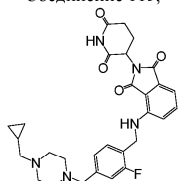
Соединение 115,



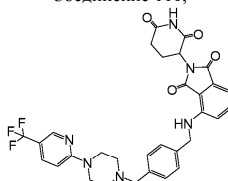
Соединение 116,



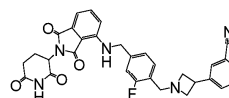
Соединение 117,



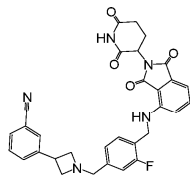
Соединение 118,



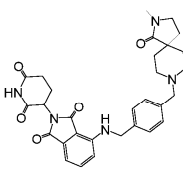
Соединение 119,



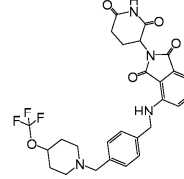
Соединение 120,



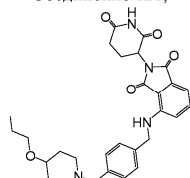
Соединение 121,



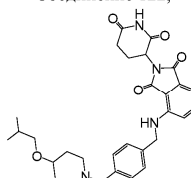
Соединение 122,



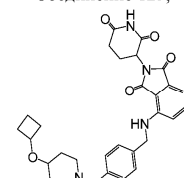
Соединение 123,



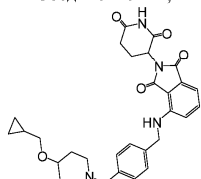
Соединение 124,



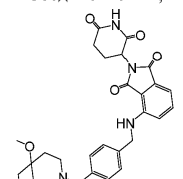
Соединение 125,



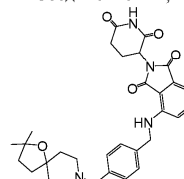
Соединение 126,



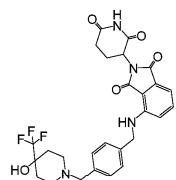
Соединение 127,



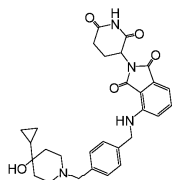
Соединение 128,



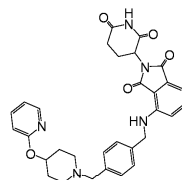
Соединение 129,



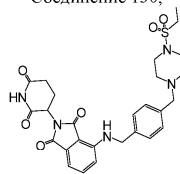
Соединение 130,



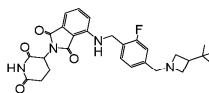
Соединение 131,



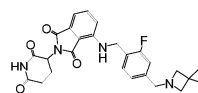
Соединение 132,



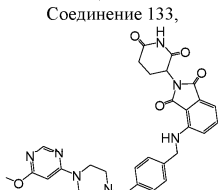
Соединение 133,



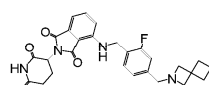
Соединение 134,



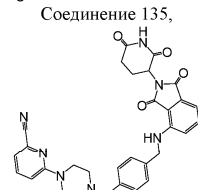
Соединение 135,



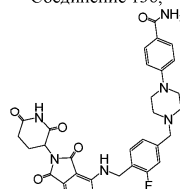
Соединение 136,



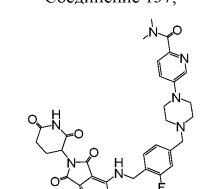
Соединение 137,



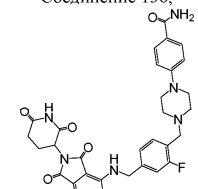
Соединение 138,



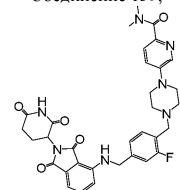
Соединение 139,



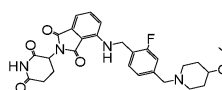
Соединение 140,



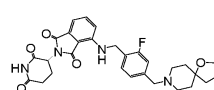
Соединение 141,



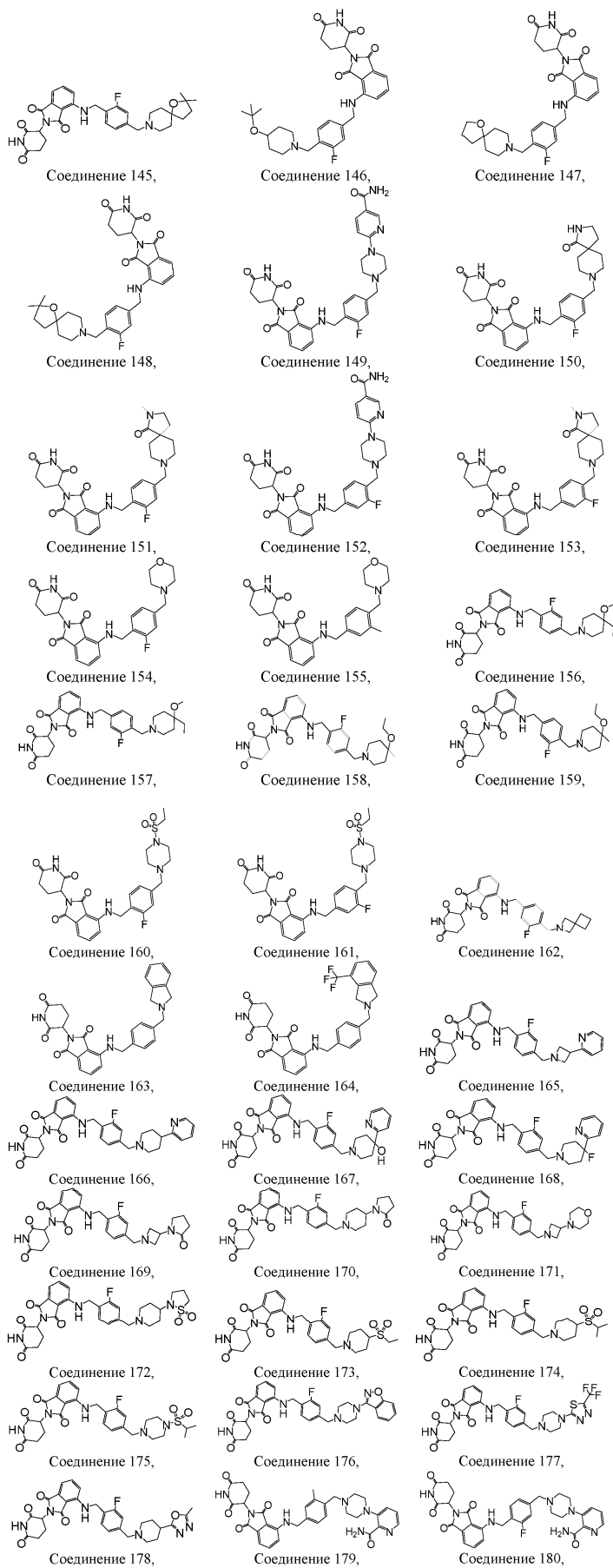
Соединение 142,

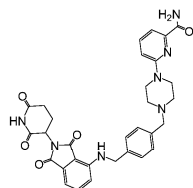


Соединение 143,

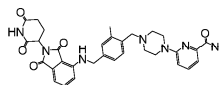


Соединение 144,

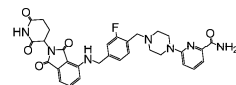




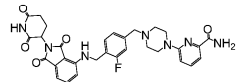
Соединение 181,



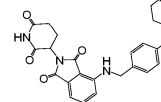
Соединение 182,



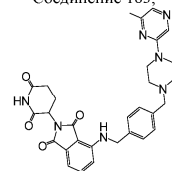
Соединение 183,



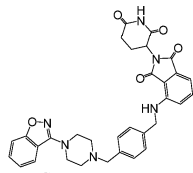
Соединение 184,



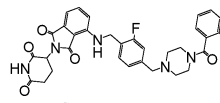
Соединение 185,



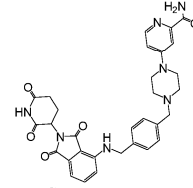
Соединение 186,



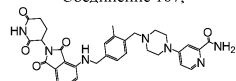
Соединение 187,



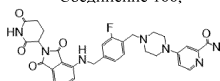
Соединение 188,



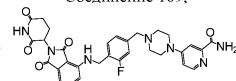
Соединение 189,



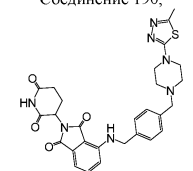
Соединение 190,



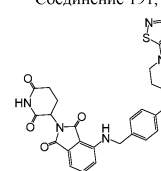
Соединение 191,



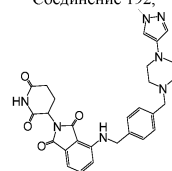
Соединение 192,



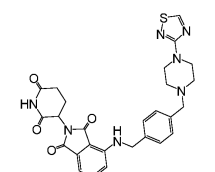
Соединение 193,



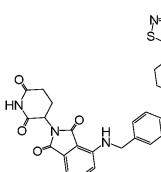
Соединение 194,



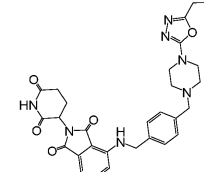
Соединение 195,



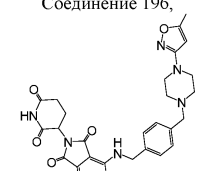
Соединение 196,



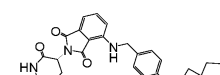
Соединение 197,



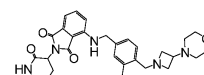
Соединение 198,



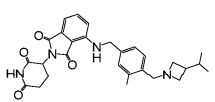
Соединение 199,



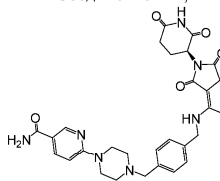
Соединение 200,



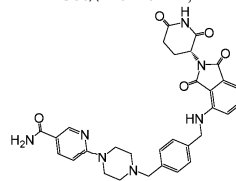
Соединение 201,



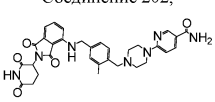
Соединение 202,



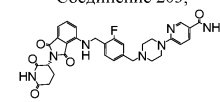
Соединение 203,



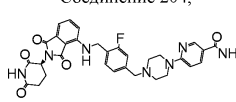
Соединение 204,



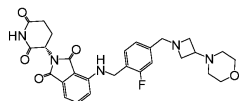
Соединение 205,



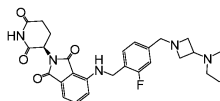
Соединение 206,



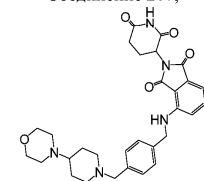
Соединение 207,



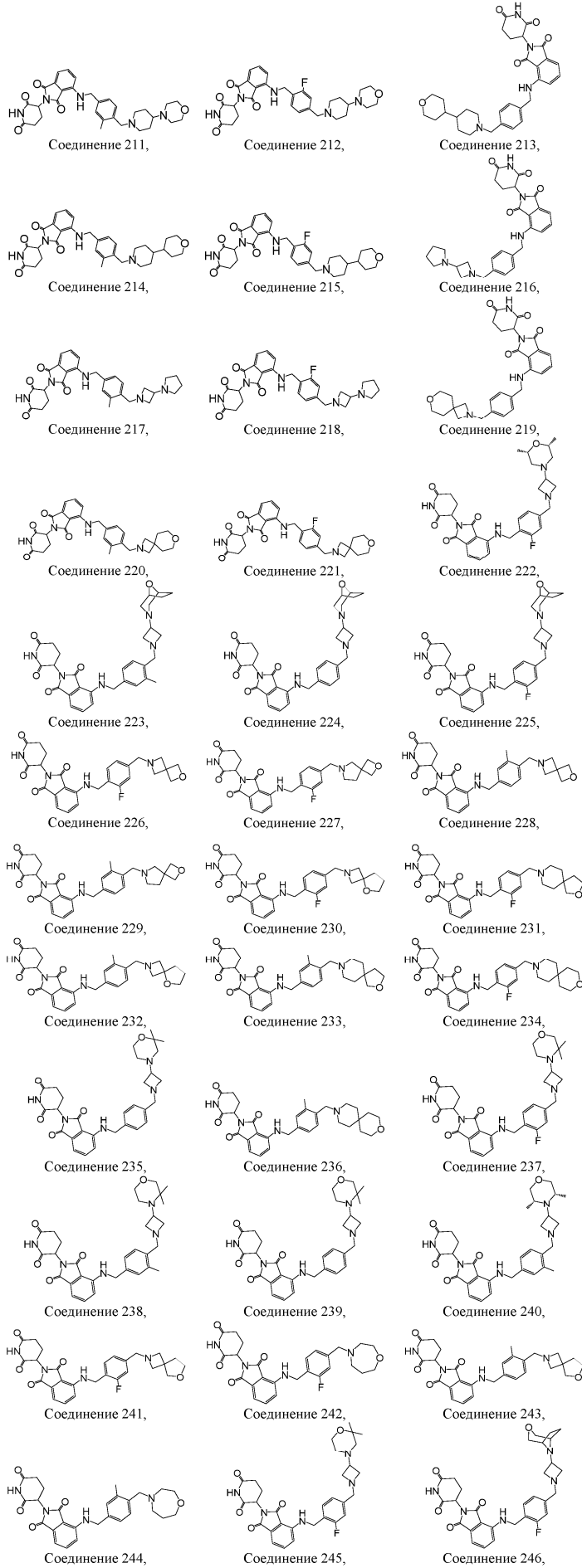
Соединение 208,

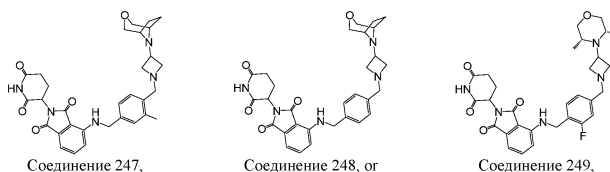


Соединение 209,



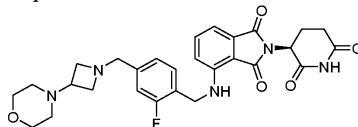
Соединение 210,





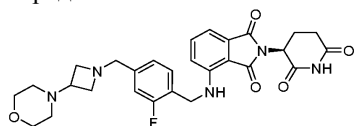
или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по п.30, которое представляет собой

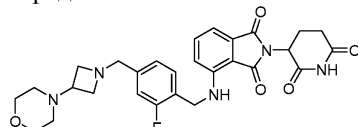


или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по п.31, которое представляет собой

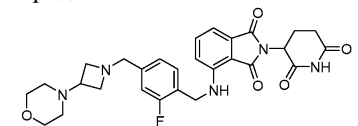


33. Соединение по п.30, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п.33, которое представляет собой



35. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изотополога или стереоизомера, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

36. Способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-34 или фармацевтической композиции по п.35.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что указанная ДВККЛ является рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанная ДВККЛ является рефрактерной к одному или более из ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина, леналидомида или гемцитабина.

39. Способ по п.36, отличающийся тем, что указанная ДВККЛ является впервые диагностированной ДВККЛ.

40. Способ по любому из пп.36-39, дополнительно включающий введение одного или более из ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина, леналидомида или гемцитабина.

41. Применение соединения по любому из пп.1-34 или фармацевтической композиции по п.35 в способе лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), включающем введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества указанного соединения или указанной фармацевтической композиции.

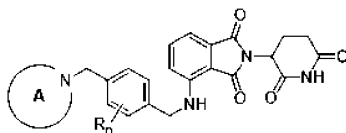
42. Применение по п.41, где указанная ДВККЛ является рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ.

43. Применение по п.42, где указанная ДВККЛ является рефрактерной к одному или более из ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина, леналидомида или гемцитабина.

44. Применение по п.41, где указанная ДВККЛ является впервые диагностированной ДВККЛ.

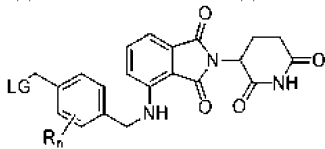
45. Применение по любому из пп.41-44, дополнительно включающее введение одного или более из ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина, преднизона, этопозида, бендамустина, леналидомида или гемцитабина.

46. Способ получения соединения формулы (I) по п.1



(I)

указанный способ включает приведение в контакт соединения формулы (Ia)



(Ia),



в присутствии основания в растворителе в условиях, пригодных для образования соединения формулы (I), где LG представляет собой OMs, OTs или галоген, и Кольцо А, R и n такие, как определено в п.1.

