

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393476 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.02

(22) Дата подачи заявки
2022.07.08

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ МОДУЛИРУЮТ IKZF2

(31) 63/220,323; 63/314,992

(32) 2021.07.09; 2022.02.28

(33) US

(86) PCT/US2022/036511

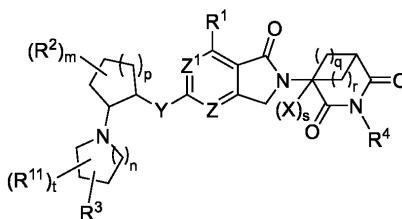
(87) WO 2023/283425 2023.01.12

(71) Заявитель:
ПЛЕКСИУМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ян Пэнгиу, Бэйли Саймон (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты соединения и их соли, которые связываются и модулируют активность цереблona. В некоторых вариантах осуществления связывание и модуляция цереблona приводит к разложению белков цинковых пальцев семейства IKAROS (например, IKZF2). Соединения имеют формулу I



A1

202393476

202393476

A1

АРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ МОДУЛИРУЮТ IKZF2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) на основании предварительных заявок на патент США № 63/220 323, поданной 9 июля 2021 г., и 63/314 992, поданной 28 февраля 2022 г., которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Область изобретения

[0002] В данном изобретении предложены соединения и их соли, которые связываются с церебллоном, модулируя тем самым активность церебллона. В некоторых вариантах осуществления некоторые соединения, описанные в данном документе, связываются с церебллоном, что приводит к снижению клеточных уровней белка цинкового пальца семейства IKAROS (IKZF). В некоторых вариантах осуществления некоторые соединения, описанные в данном документе, связываются с церебллоном, но не приводят к снижению уровней клеточного белка IKZF. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, связываются с церебллоном, тем самым инициируя разложение белков IKZF (например, IKZF2). Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединения или их соли (например, фармацевтически приемлемую соль), и способы применения таких соединений и/или их солей при лечении различных IKZF2-опосредованных заболеваний или расстройств.

Уровень техники

[0003] Цинковый палец 2 семейства IKAROS (IKZF2) (также известный как Helios) является одним из пяти членов семейства факторов транскрипции Ikaros, обнаруженных у млекопитающих. IKZF2 является критическим регулятором активности и функции Т-клеток. Генетическая делеция Helios привела к усилению противоопухолевого иммунного ответа (Kim et al., *Science* 350:334-339 (2015)). Примечательно, что Helios высоко экспрессируется в регуляторных Т-клетках (Tregs) (Elkord et al., *Expert Opin. Biol. Ther.* 12:1423-1425 (2012)), субпопуляции Т-клеток, которая ограничивает активность эффекторных Т-клеток. Селективная делеция Helios в регуляторных Т-клетках приводила как к потере супрессивной активности, так и к приобретению эффекторных функций Т-клеток (Najagawa et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113:6248-6253 (2016); Yates et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115:2162-2167 (2018)). Таким образом, Helios является критическим фактором ограничения эффекторной функции Т-клеток в Tregs.

[0004] Сообщалось также, что экспрессия Helios усиливается в «истощенных» Т-клетках при хронических вирусных инфекциях (Crawford et al., *Immunity* 40:289-302 (2014), Doering et al., *Immunity* 37:1130-1144 (2012); Scott-Browne et al., *Immunity* 45:1327-1340 (2016)) и опухолях (Martinez et al., *Immunity* 42:265-278 (2015); Mognol et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114:E2776-E2785 (2017); Pereira et al., *J. Leukoc. Biol.* 102:601-615 (2017); Singer et al., *Cell* 166:1500-1511 (2016); Schietinger et al., *Immunity* 45:389-401 (2016)), а также в Т-клетках с дисфункциональными химерными антигенными рецепторами (CAR) (Long et al., *Nat. Med.* 21:581-590 (2015)) 16).

Сообщалось о сверхэкспрессии или aberrантной экспрессии Helios и различных изоформ сплайсинга при некоторых гематологических злокачественных новообразованиях, включая Т-клеточные лейкозы и лимфомы (Nakase et al., Exp. Hematol. 30:313-317 (2002); Tabayashi et al., Cancer Sci. 98:182-188 (2007); Asanuma et al., Cancer Sci. 104:1097-1106 (2013)). Более того, нокдаун Helios в модели миелолейкоза, вызванного смешанным лейкозом (MLL), мощно подавлял пролиферацию и увеличивал гибель клеток (Park et al., J. Clin. Invest. 125:1286-1298 (2015); Park et al., Cell Stem Cell 24:153-165 (2019)).

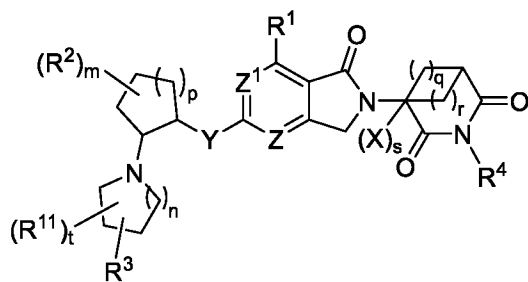
[0005] В настоящее время антитела против CTLA4 используются в клинике для воздействия на Treg в опухолях. Однако воздействие на CTLA4 часто вызывает системную активацию Т-эффекторных клеток, что приводит к чрезмерной токсичности и ограничению терапевтического благоприятного эффекта. До 75% пациентов, получавших комбинацию анти-PD1 и анти-CTLA4, сообщили о нежелательных явлениях 3 степени или выше (National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & diagnosis, Common Terminology for Adverse Events (CTCAE), https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

[0006] Существует потребность в терапии, которая могла бы воздействовать на Treg в опухолях, не вызывая системной активации Т-эффекторных клеток. Соответственно, IKZF2-специфичный модулятор или деградатор может иметь потенциал для фокусировки усиленного иммунного ответа на областях внутри или вблизи опухолей, обеспечивая потенциально более переносимую и менее токсичную терапию для лечения заболеваний, опосредованных IKZF2.

Краткое описание сущности изобретения

[0007] Раскрыты соединения, которые связываются с церебelloм, модулируя тем самым активность церебелона. В некоторых вариантах осуществления некоторые соединения, описанные в данном документе, связываются с церебelloм, что приводит к снижению клеточных уровней белка цинкового пальца семейства IKAROS (IKZF). В некоторых вариантах осуществления некоторые соединения, описанные в данном документе, связываются с церебelloм, но не приводят к снижению уровней клеточного белка IKZF. В некоторых вариантах осуществления определенные соединения, раскрытые в данном документе, связываются с церебelloм, тем самым инициируя разложение белков IKZF (например, IKZF2). Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединения или их соли (например, фармацевтически приемлемую соль), и способы применения таких соединений и/или их солей при лечении различных IKZF2-опосредованных заболеваний или расстройств, включая раковые заболевания.

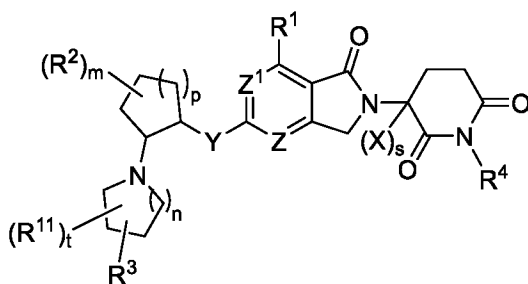
[0008] В одном варианте осуществления раскрыты соединения, которые связываются с церебelloм и модулируют его, а в некоторых случаях разрушают IKZF2, представлены формулой I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, n, p, q, r, s и t формулы I определены в подробном описании и во всем описании.

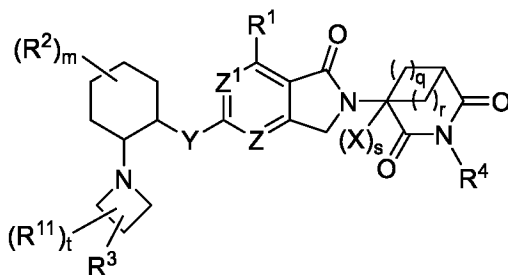
[0009] В одном варианте осуществления раскрытые соединения, которые связываются с церебллоном и модулируют его, а в некоторых случаях разрушают IKZF2, представлены формулой II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, n, p, s и t формулы II определены в подробном описании и во всем описании.

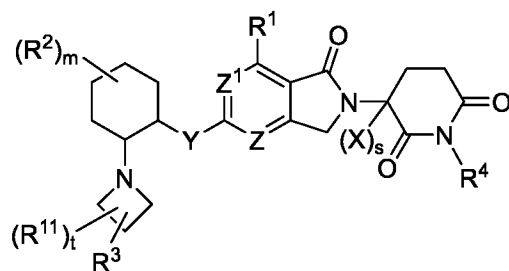
[0010] В одном варианте осуществления раскрытые соединения, которые связываются с церебллоном и модулируют его, а в некоторых случаях разрушают IKZF2, представлены формулой III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, q, r, s и t формулы III определены в подробном описании и во всем описании.

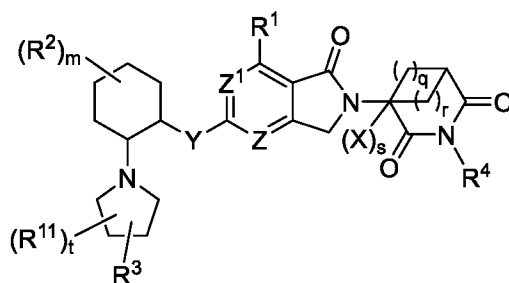
[0011] В одном варианте осуществления раскрытые соединения, которые связываются с церебллоном и модулируют его, а в некоторых случаях разрушают IKZF2, представлены формулой IV:



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, s и t формулы IV определены в подробном описании и во всем описании.

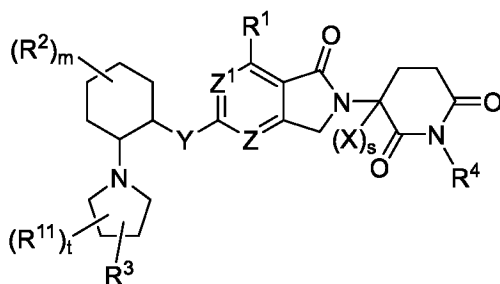
[0012] В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения, которые связываются с церебллоном и модулируют его, а в некоторых случаях разрушают IKZF2, представлены формулой V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, q, r, s и t формулы V определены в подробном описании и во всем описании.

[0013] В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения, которые связываются с церебллоном и модулируют его, а в некоторых случаях разрушают IKZF2, представлены формулой VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, s и t формулы VI определены в подробном описании и во всем описании.

[0014] В одном варианте осуществления предложено соединение формулы I или его подформулы, которое селективно модулирует IKZF (например, через фактор терминации трансляции GSPT1 (белок 1 фазового перехода G1 в S)). В одном варианте осуществления предложено соединение

формулы I или его подформулы, которое избирательно модулирует IKZF2 по отношению к GSPT1.

[0015] В одном варианте осуществления предложена композиция, содержащая соединение формулы I или любой его подформулы, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или таутомер соединения формулы I или любой его подформулы. «Соединение формулы I и его подформулы» относится к соединениям формулы I, II или их подформул, III, IV, V и VI, как определено в данном документе.

[0016] В одном варианте осуществления в данном изобретении предложен способ модуляции цереблona, который включает приведение цереблona в контакт с эффективным количеством соединения формулы I, II или его подформулы, III, IV, V или VI или фармацевтически приемлемой соли, его сольвата, стереоизомера или таутомера в условиях, когда модулируется цереблон.

[0017] В одном варианте осуществления в данном изобретении предложен способ разложения IKZF2, который включает приведение IKZF2 в контакт с эффективным количеством соединения формулы I, II или его подформулы, III, IV, V или VI или фармацевтически приемлемой соли, его сольвата, стереоизомера или таутомера в условиях, когда разлагается IKZF2.

[0018] В одном варианте осуществления предложен способ разложения IKZF2 у субъекта, который включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I, II или его подформулы, III, IV, V или VI, или фармацевтически его приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или таутомера, или введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый наполнитель и эффективное количество соединения формулы I, II или его подформулы, III, IV, V или VI, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или таутомера.

[0019] Кроме того, предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, который включает выбор субъекта, у которого рак, по меньшей мере частично, опосредован IKZF2, и введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I, II или его подформулы III, IV, V или VI, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера, или введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксципиент и эффективное количество соединения формулы I, II или его подформулы, III, IV, V или VI, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или таутомера.

Подробное описание

[0020] Данное изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам применения таких соединений и композиций для лечения заболеваний, расстройств или состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, транскрипционными факторами IKZF2. Однако перед предоставлением подробного описания изобретения сначала будут определены следующие термины. Если они не определены, термины, используемые в данном документе, имеют общепринятое научное значение.

Определения

[0021] Используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения раскрытия.

Используемые в данном документе формы единственного числа также предназначены для включения форм множественного числа, если из контекста явно не указано иное.

[0022] Тире («-»), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединяется через атом углерода. Тире в начале или конце химической группы — это вопрос удобства; химические группы могут быть изображены с одной или более черточками или без них, не теряя при этом своего обычного значения. Волнистая линия или пунктирная линия, проведенная через линию структуры, указывает заданную точку присоединения группы. Если это не требуется химически или структурно, порядок написания или названия химической группы не указывает и не подразумевает никакой направленности или стереохимии.

[0023] Приставка «C_{u-v}» указывает на то, что следующая группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, «C₁₋₆ алкил» означает, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

[0024] Термин «около», когда он используется перед числовым обозначением, например, температурой, временем, количеством, концентрацией и т. д., включая диапазон, указывает на приближения, которые могут варьироваться в зависимости от (+) или (-) 10%, 5%, 1% или любого поддиапазона или подзначения между ними. В одном варианте осуществления термин «около», когда он используется в отношении количества дозы, означает, что доза может варьироваться на +/- 10%.

[0025] «Содержащий» или «содержит» означает, что композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают другие.

[0026] «Состоящий по существу из» при применении для определения композиций и способов означает исключение других элементов, имеющих какое-либо существенное значение из комбинации для заявленной цели. Таким образом, композиция, состоящая по существу из элементов, как определено в данном документе, не будет исключать другие материалы или этапы, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленного изобретения.

[0027] «Состоящий из» означает исключение более чем микроэлементов из других ингредиентов и существенных этапов способа. Варианты осуществления, определенные каждым из данных терминов перехода, находятся в пределах объема данного раскрытия.

[0028] «Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Используемый в данном документе алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т.е., C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е., C₁₋₁₂ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е., C₁₋₈ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е., C₁₋₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е., C₁₋₄ алкил). Примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода,

назван по химическому названию или идентифицирован по молекулярной формуле, могут быть охвачены все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т.е., $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), втор-бутил (т.е., $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил (т.е., $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) и трет-бутил (т.е., $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); и «пропил» включает н-пропил (т.е., $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) и изопропил (т.е., $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0029] Могут использоваться некоторые часто используемые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа, двухвалентная гетероарильная группа и т.д., также может называться «алкиленовой» группой или «алкиленильной» группой (например, метиленил, этиленил и пропиленил), «ариленовой» группой или «ариленильной» группой (например, фениленил или натиленил, или хинолинил для гетероарилена), соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда комбинации групп обозначаются в данном документе как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, с помощью которого фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

[0030] «Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну (например, 1-3 или 1) двойную связь углерод-углерод и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C_{2-20} алкенил), от 2 до 12 атомов углерода (т.е., C_{2-12} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C_{2-8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C_{2-6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[0031] «Алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну (например, 1-3 или 1) тройную связь углерод-углерод и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C_{2-20} алкинил), от 2 до 12 атомов углерода (т.е., C_{2-12} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C_{2-8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C_{2-6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C_{2-4} алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

[0032] «Алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

[0033] «Алкилтио» относится к группе «алкил-S-». «Алкилсульфинил» относится к группе «алкил-S(O)-». «Алкилсульфонил» относится к группе «алкил-S(O)₂-». «Алкилсульфонилалкил» относится к -алкилу-S(O)₂-алкилу.

[0034] «Ацил» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0035] «Амидо» относится как к группе «С-амидо», которая относится к группе $-C(O)NR^yR^z$, так и к группе «N-амидо», которая относится к группе $-NR^yC(O)R^z$, где R^y и R^z представляют собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе, или R^y и R^z вместе образуют циклоалкил или гетероциклил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0036] «Амино» относится к группе $-NR^yR^z$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0037] «Амидино» относится к группе $-C(NR^y)(NR^z_2)$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0038] «Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическое) или несколько колец (например, бициклическое или трициклическое), включая конденсированные системы. Используемый в данном документе арил имеет от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-20} арил), от 6 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-12} арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, однако, не охватывает и не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп конденсируются с гетероарилом, образующаяся кольцевая система является гетероарильной независимо от точки присоединения. Если одна или более арильных групп конденсируются с гетероциклилом, образующаяся кольцевая система является гетероциклильной независимо от точки присоединения. Если одна или более арильных групп конденсируются с циклоалкилом, образующаяся кольцевая система является циклоалкильной независимо от точки присоединения.

[0039] «Карбамоил» относится как к «О-карбамоильной» группе, которая относится к группе $-O-C(O)NR^yR^z$, так и к «N-карбамоильной» группе, которая относится к группе $-NR^yC(O)OR^z$, где R^y и R^z представляют собой независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0040] «Карбоксильный эфир» или «сложный эфир» относятся к обоим $-OC(O)R^x$ и $-C(O)OR^x$, где R^x представляет собой алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0041] «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или более колец, включая конденсированные,

мостиковые и спирокольцовые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один атом углерода sp^3 (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). Используемый в данном документе циклоалкил имеет от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 14 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-14} циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-8} циклоалкил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-6} циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норбонил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и тому подобное. Кроме того, термин циклоалкил охватывает любое неароматическое кольцо, которое может быть конденсировано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил», когда имеется два положения для замещения на одном и том же атоме углерода, например спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил или спиро[5.5]ундеканил.

[0042] «Имино» относится к группе $-C(NR^y)R^z$, где каждый из R^y и R^z независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0043] «Имидо» относится к группе $-C(O)NR^yC(O)R^z$, где каждый из R^y и R^z независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0044] «Галоген» относится к атомам, занимающим группу VIIA периодической таблицы, таким как фтор, хлор, бром или иод.

[0045] «Галоалкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, как определено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены галогеном. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, его можно обозначить с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных галогенных фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогеновыми группами, которые могут представлять собой, но не обязательно, один и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромметил и т.п.

[0046] «Галоалкокси» относится к алкоксигруппе, определенной выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены галогеном.

[0047] «Гидроксиалкил» относится к алкильной группе, определенной выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены гидроксильной группой.

[0048] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные с ним атомы водорода), за исключением любого концевых атома(ов) углерода, каждый из них независимо замещен одной и той же или другой гетероатомной группой, при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы осуществляется через атом углерода. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одной и той же или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, $-NR^y$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - и тому подобное, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, и т. д.), тиоэфиры (например, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, и т. д.), сульфоны (например, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$, и т.д.) и амины (например, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$, и т.д., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе). Используемый в данном документе гетероалкил содержит от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 8 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

[0049] «Гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, более колец или более конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Используемый в данном документе гетероарил включает от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-12} гетероарил), или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-8} гетероарил) и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В определенных случаях гетероарил включает 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридил, карбазолил,

циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или более конденсированных колец, содержащее хотя бы один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает в себя арил, как определено выше, и не перекрывается с ним.

[0050] «Гетероцикл» – используется взаимозаменяемо с «гетероциклоалкилом» – относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин «гетероцикл» включает гетероциклоалкильные группы (т.е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероцикл может представлять собой одно кольцо или несколько колец, причем несколько колец могут быть конденсированы, соединены мостиком или спирогруппой, и могут содержать один или более (например, от 1 до 3) оксо (=O) или N-оксидных (-O⁻) фрагментов. Любое неароматическое кольцо, содержащее хотя бы один гетероатом, считается гетероциклом независимо от способа присоединения (т.е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин «гетероцикл» охватывает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем данное кольцо может быть конденсировано с циклоалкильным, арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы.

Используемый в данном документе гетероцикл имеет от 2 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₂₀ гетероцикл), от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₁₂ гетероцикл), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₁₀ гетероцикл), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₈ гетероцикл), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C₃₋₁₂ гетероцикл), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C₃₋₈ гетероцикл) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е., C₃₋₆ гетероцикл); содержит от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы или кислорода. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксилил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил,

имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тританил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т. е. тиенил), тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Термин «гетероцикл» также включает «спирогетероцикл», когда имеется два положения для замещения на одном и том же атоме углерода. Примеры спирогетероциклических колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как оксабицикло[2.2.2]октанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где гетероцикл может быть связанным через любое кольцо конденсированной системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил может быть замещен оксогруппой(ами) на гетероатоме (например, S=O, S(=O)₂).

[0051] «Оксим» относится к группе $-CR^y(=NOH)$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0052] «Оксо» относится к фрагменту $=O$.

[0053] «Сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе. Примерами сульфонил являются метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

[0054] «Сульфинил» относится к группе $-S(O)R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе. Примерами сульфинил являются метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

[0055] «Сульфонамидо» относится к группе $-SO_2NR^yR^z$ и $-NR^ySO_2R^z$, где каждый из R^y и R^z независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, означает алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть незамещенным или замещенным, как определено в данном документе.

[0056] Термины «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» относится к любому одному или более (например, от 1

до 5 или от 1 до 3) атомам водорода на указанном атоме или группе, которые могут быть заменены или не заменены фрагментом, отличным от водорода.

[0057] Термин «замещенный», используемый в данном документе, означает любую из вышеуказанных групп (т.е. алкил, алкенил, алкинил, алкилен, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил и/или гетероалкил), где по меньшей мере один (например, 1-5 или 1-3) атом водорода заменен связью с неводородным атомом, таким как, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, амино, амидино, арил, аралкил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный эфир, циано, циклоалкил, циклоалкилалкил, гуанадино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксиалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, $-NHNH_2$, $=NNH_2$, имино, имидо, гидрокси, оксо, оксим, нитро, сульфонил, сульфинил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиоцианат, $-S(O)OH$, $-S(O)_2OH$, сульфонамидо, тиол, тиоксо, N-оксид или $-Si(R^y)_3$, где каждый R^y независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил.

[0058] В некоторых вариантах осуществления «замещенный» включает любую из вышеуказанных алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, гетероциклильных, арильных или гетероарильных групп, в которых один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода независимо заменены дейтерием, галогеном, циано, нитро, азидо, оксо, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(O)R^h$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-NR^gC(O)OR^h$, $-NR^gS(O)_{1-2}R^h$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-C(O)NR^gR^h$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(O)R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-OS(O)_{1-2}R^g$, $-S(O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$ или $-OCF_3$. В некоторых вариантах осуществления «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$ или $-CH_2SO_2NR^gR^h$. В вышеизложенном R^g и R^h означают одинаковые или разные и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил. В некоторых вариантах осуществления «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены связью с амино, циано, гидрокси, имино, нитро, оксо, тиоксо, галоген, алкил, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил, или два из R^g и R^h взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклильного кольца, незамещенного или замещенного оксо, галогеном или алкилом, незамещенным или замещенным оксо, галогеном, амино, гидрокси или алкокси.

[0059] Полимеры или подобные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединенными до бесконечности (например,

замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.), не предназначены для включения сюда. Если не указано иное, максимальное количество серийных замен в соединениях, описанных в данном документе, составляет три. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничиваются ((замещенный арил)замещенный арил) замещенным арилом. Аналогичным образом, приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых шаблонов замещения (например, метил, замещенный 5 фторами, или гетероариловые группы, имеющие два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При использовании для модификации химической группы термин «замещенный» может относиться к другим химическим группам, определенным в данном документе.

[0060] В некоторых вариантах осуществления изобретения фраза «один или более» относится к от одного до пяти. В некоторых вариантах осуществления изобретения фраза «один или более» относится к от одного до трех.

[0061] Любое соединение или структура, приведенная в данном документе формула также предназначена для обозначения немеченых форм, а также меченых изотопами форм соединений. Данные формы соединений также можно называть «изотопно-обогащенными аналогами». Соединения, меченные изотопами, имеют структуры, изображенные в данном документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Различные меченые изотопами соединения по данному изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C . Такие меченые изотопами соединения могут быть пригодны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакции, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов.

[0062] Термин «изотопно-обогащенные аналоги» включает «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в данном документе, в которых один или более атомов водорода заменен/заменены дейтерием, например, водородом на атоме углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, пригодны для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируются способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

[0063] Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения по данному изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарств), касающиеся абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME). Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, увеличения периода полураспада *in vivo*, снижения требований к дозировке и/или улучшения терапевтического индекса. ^{18}F , ^3H или ^{11}C меченое соединение может быть пригодным для ПЕТ или СПЕКТ или других визуализирующих исследований. Соединения по настоящему описанию, меченые изотопами, и их пролекарства могут быть по существу получены путем проведения процедур согласно схемам или примерам и способам получения, описанным ниже, путем замены реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, на доступный реагент с меченными изотопами атомами. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в описанном в данном документе соединении.

[0064] Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. В соединениях по данному изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как «Н» или «водород», подразумевается, что данное положение содержит водород с его естественным изотопным составом. Соответственно, в соединениях по данному изобретению любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), означает дейтерий.

[0065] Во многих случаях соединения по данному изобретению способны образовывать с кислотами и/или основаниями соли благодаря присутствию amino- и / или карбокси-групп или групп, им подобных.

[0066] Предложены также фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, дейтерированный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров и пролекарства соединений, описанных в данном документе. «Фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относятся к соединениям, солям, композициям, дозированным формам и другим материалам, которые подходят для приготовления фармацевтической композиции, пригодной для фармацевтического применения в ветеринарии или у человека.

[0067] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органическими кислотами. Кроме того, если соединения, описанные в данном документе, получены в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом

растворителе и обработки раствором кислоты в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены из неорганических или органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Соли, полученные из органических кислот, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, p-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогично, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических или органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е., $\text{HN}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т.е., $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенные алкил)амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е., $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е., $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенные алкенил)амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенные алкенил)амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или три-ариламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$), или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(n-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п..

[0068] Некоторые соединения существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидовой кислоты. Независимо от того, какой таутомер изображен, и независимо от природы равновесия между таутомерами, соединения, как понимает специалист в данной области техники, включают таутомеры как амида, так и имидовой кислоты. Таким образом, понимают, что амидсодержащие соединения включают их таутомеры имидовой кислоты. Аналогично, соединения, содержащие имидовую кислоту, включают их амидные таутомеры.

[0069] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли включают асимметрический центр и, таким образом, могут давать начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным

формам, которые можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или, так и (*D*)- или (*L*)- для аминокислот). Данное изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием традиционных методик, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики для получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают и *E*, и *Z* геометрические изомеры.

[0070] «Стереоизомеры» относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но имеющим разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Данное изобретение рассматривает различные стереоизомеры или их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых представляют собой не накладываемые зеркальные отображения друг друга.

[0071] «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга.

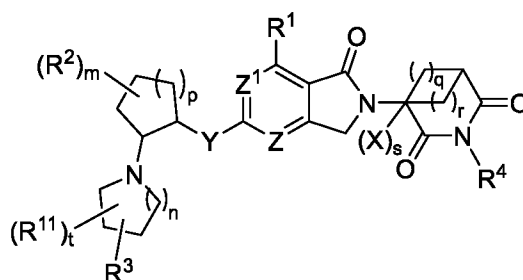
[0072] Относительные центры соединений, изображенных в данном документе, обозначены графически с использованием стиля «толстой связи» (жирные или параллельные линии), а абсолютная стереохимия изображена с использованием клиновых связей (жирные или параллельные линии).

[0073] «Пролекарства» означает любое соединение, которое высвобождает активное исходное лекарство в соответствии со структурой, описанной в данном документе, *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства соединения, описанного в данном документе, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, описанном в данном документе, таким образом, что модификации могут быть расщеплены *in vivo* с высвобождением исходного соединения. Пролекарства могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в данном документе, в которых гидроксильная, амино, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в данном документе, связана с любой группой, которая может быть расщеплена *in vivo* с регенерацией свободной гидроксильной, амино или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, производные ацетата, формиата и бензоата), амиды, гуанидины, карбаматы (например, *N,N*-диметиламинокарбонил) гидроксифункциональных групп в соединениях, описанных в данном

документе, и т.п.. Получение, выбор и применение пролекарств обсуждаются в Т. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," том 14 из A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," изд. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; а в Bioreversible Carriers in Drug Design, изд. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

Соединения

[0074] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2 формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где:

m, n и p независимо равны нулю, единице, двум или трем;

q равно одному, двум или трем;

r равно нулю, одному или двум;

s равно нулю, когда r не равно нулю и равно одному, когда r равно нулю;

t равно нулю или одному;

X представляет собой водород, дейтерий или фтор;

Y представляет собой кислород или NR, где R представляет собой водород или C₁-C₄ алкил;

каждый Z и Z¹ независимо представляет собой CR¹ или N;

каждый R¹ независимо выбран из водорода, amino, (C₁-C₄ алкил)amino, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵, ди-(C₁-C₄ алкил)amino, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵ на каждой алкильной группе, циано, галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵, и C₁-C₄ алкокси, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵; или

когда Z¹ представляет собой CR¹, два соседних R¹ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₇ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 4-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем каждый из указанного циклоалкила, гетероциклоалкенила, арила и гетероарила независимо замещен от одной до трех группами R⁶;

каждый R^2 независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, amino, C_1 - C_4 алкиламино, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R^5 , ди- $(C_1$ - C_4 алкил)амино, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R^5 на каждой алкильной группе, C_1 - C_4 алкила, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R^5 , и C_1 - C_4 алкокси, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R^5 ;

R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил, незамещенный или замещенный 1-3 заместителями R^7 ;

R^4 выбран из водорода и $-CH_2-OR^8$ где R^8 представляет собой $C(O)-R^9$ или $-P(O)(OR^{10})_2$, где R^9 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси, и где каждый R^{10} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

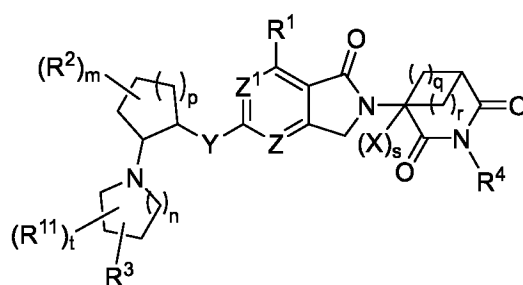
каждый R^5 независимо представляет собой водород, amino, $(C_1$ - C_4 алкил)амино, ди- $(C_1$ - C_4 алкил)амино, циано, галогена, гидроксила или C_1 - C_4 алкокси;

каждый R^6 независимо выбран из amino, $(C_1$ - C_4 алкил)амино, ди- $(C_1$ - C_4 алкил)амино, циано, галогена, гидроксила и оксо;

каждый R^7 независимо выбран из amino, C_1 - C_4 алкила, незамещенного или замещенного 1-3 галогенами, C_1 - C_4 алкокси, незамещенного или замещенного 1-3 галогенами, $(C_1$ - C_4 алкил)амино, ди- $(C_1$ - C_4 алкил)амино, циано, галогена, гидроксила, нитро, оксо, C_5 - C_6 гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из O, NR и/или S, 4-7-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и/или серы, и $-C(O)CH_3$; и

R^{11} представляет собой гидроксил, галоген или циано.

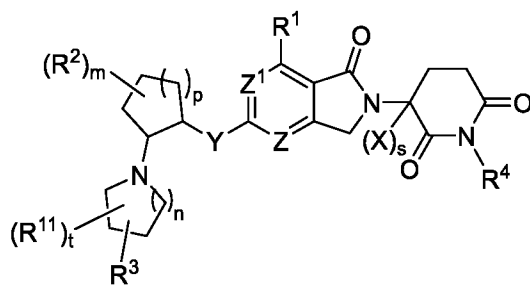
[0075] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2 формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, n, p, q, r, s и t такие, как определено в данном документе.

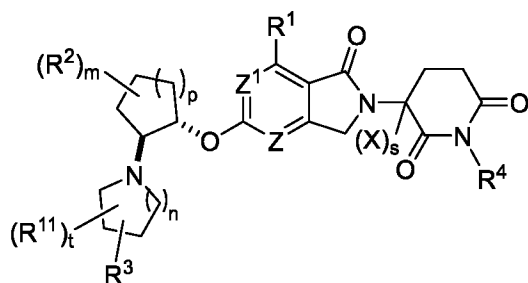
[0076] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, n, p, s и t такие, как определено в данном документе.

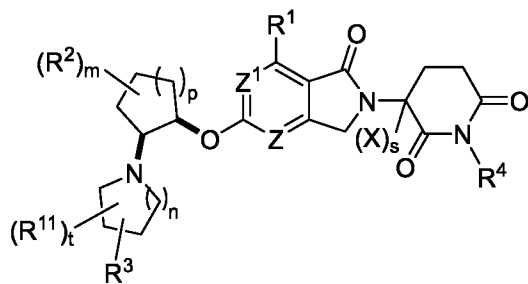
[0077] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебelloм и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-1:



II-1

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, n, p, s и t такие, как определено в данном документе.

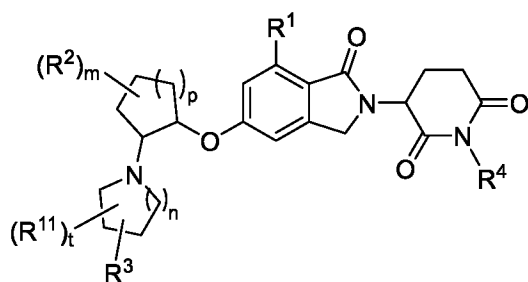
[0078] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебelloм и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-2:



II-2

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, n, p, s и t такие, как определено в данном документе.

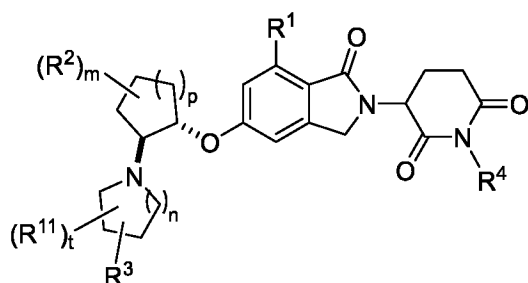
[0079] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебelloм и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-A:



II-A

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m , n , p и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

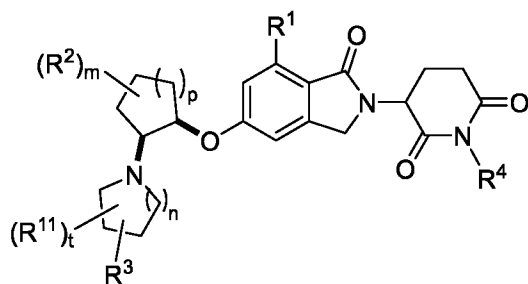
[0080] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-A1:



II-A1

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m , n , p и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

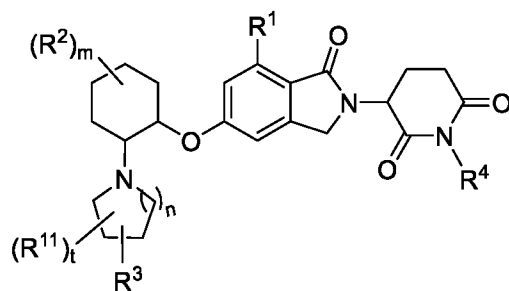
[0081] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-A2:



II-A2

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m , n , p и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

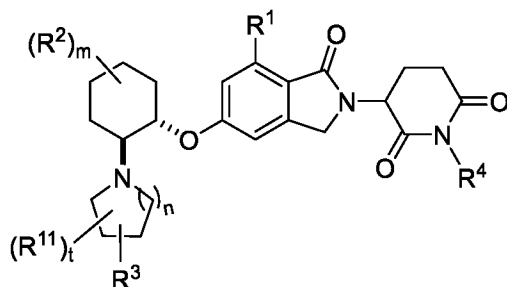
[0082] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-B:



II-B

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m , n и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

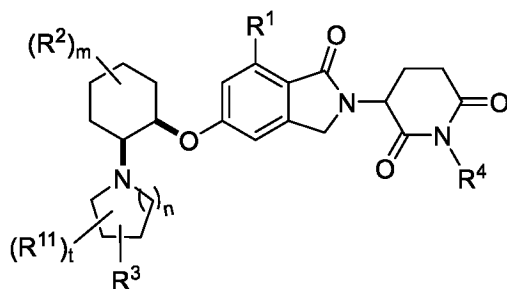
[0083] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебelloном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-B1:



II-B1

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m , n и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

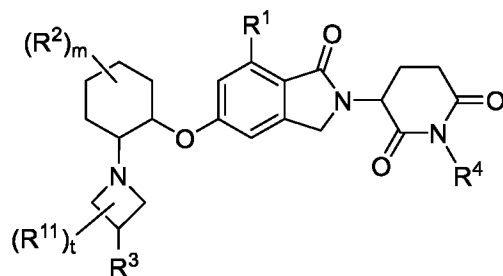
[0084] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебelloном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-B2:



II-B2

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m , n и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

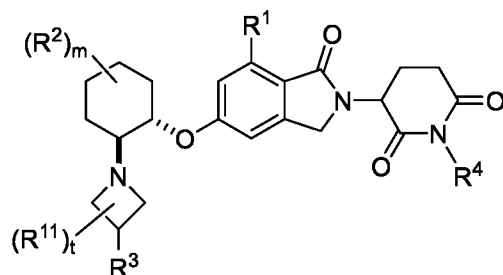
[0085] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-C:



II-C

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

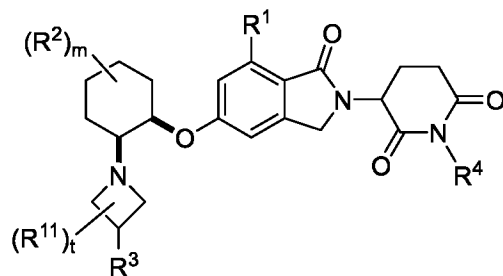
[0086] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-C1:



II-C1

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

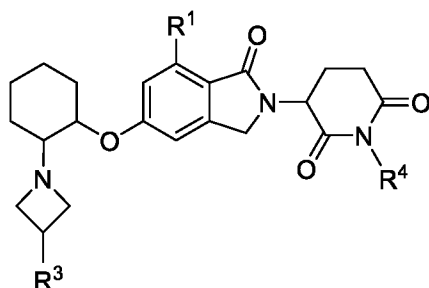
[0087] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-C2:



II-C2

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , m и t , каждый является таким, как определено в данном документе.

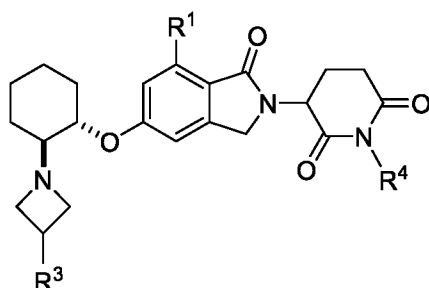
[0088] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-D:



II-D

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^3 и R^4 , каждый является таким, как определено в данном документе.

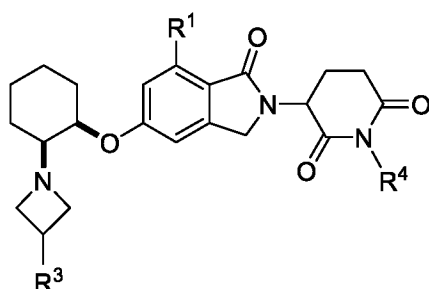
[0089] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-D1:



II-D1

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^3 и R^4 , каждый является таким, как определено в данном документе.

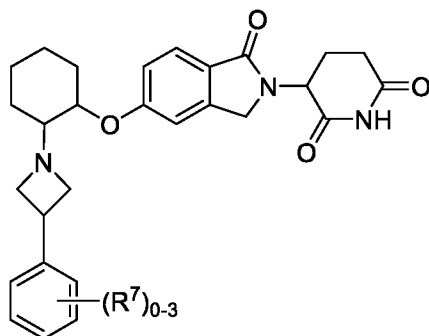
[0090] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-D2:



II-D2

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^3 и R^4 , каждый является таким, как определено в данном документе.

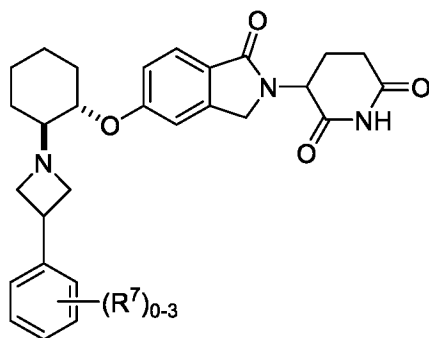
[0091] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-E:



II-E

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^7 является таким, как определено в данном документе.

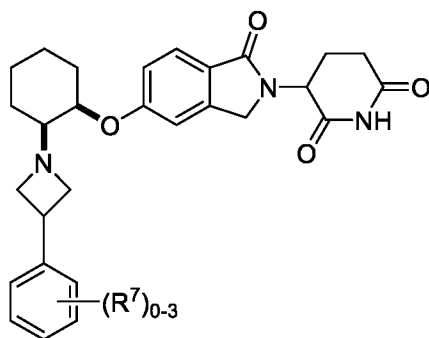
[0092] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-E1:



II-E1

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^7 является таким, как определено в данном документе.

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разлагает IKZF2, имеет структуру формулы II-E2:



II-E2

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^7 является таким, как определено в данном документе.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере X представляет собой водород или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой тритий.

[0095] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере X представляет собой фтор.

[0096] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере p равно 1. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере p равно 2. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере p равно 3.

[0097] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или любой их подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере p равно 0. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере n равно 1. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере n равно 2. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере n равно 3.

[0098] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или любой их подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, R^4 представляет собой $-CH_2-O-C(O)-R^9$ или $-CH_2-O-P(O)(OR^{10})_2$. В некоторых

вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, R^4 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или любой его подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, R^4 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ или $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$.

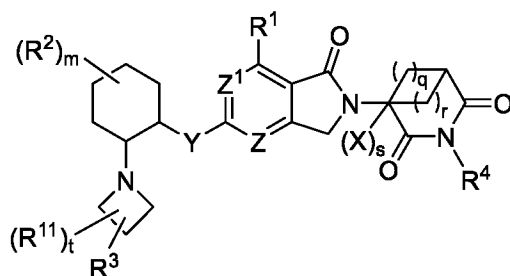
[0099] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, каждый Z и Z^1 представляет собой C- R^1 . В некоторых из таких вариантов осуществления, каждый Z и Z^1 представляет собой C-H. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, каждый Z и Z^1 представляет собой C- R^1 , причем один R^1 представляет собой галоген, такой как бром, фтор или хлор, а другой R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, каждый Z и Z^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, один из Z или Z^1 представляет собой C- R^1 , а другой из Z или Z^1 представляет собой N. В некоторых из таких вариантов осуществления, один из Z или Z^1 представляет собой C-H, а другой из Z или Z^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, один R^1 представляет собой H, а другой R^1 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере, один R^1 представляет собой H, а другой R^1 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления каждый Z и Z^1 представляет собой CH, а R^1 представляет собой водород.

[0100] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или любой их подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере m равно нулю. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере m равно 1. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере m равно 2.

[0101] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере q равно 1, а r равно 1. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или формулы II или его

фармацевтически приемлемой соли, сольвате, стереоизомере и/или таутомере q равно 1, а r равно 0.

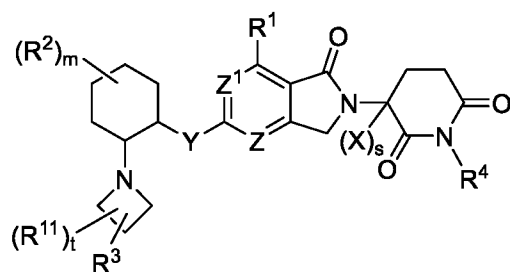
[0102] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разрушает IKZF2, имеет структуру формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, q, r, s и t такие, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы III, Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления формулы III, Y представляет собой NR. В некоторых вариантах осуществления формулы III, каждый Z и Z^1 представляет собой C-H.

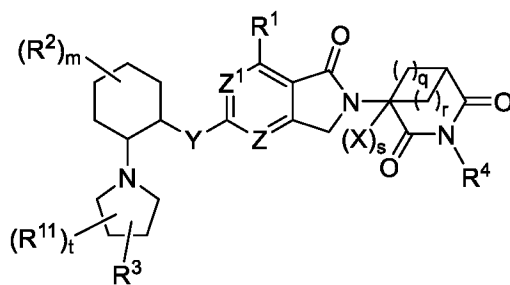
[0103] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разрушает IKZF2, имеет структуру формулы IV:



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, s и t такие, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы IV, Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления формулы IV, Y представляет собой NR. В некоторых вариантах осуществления формулы IV, каждый Z и Z^1 представляет собой C-H.

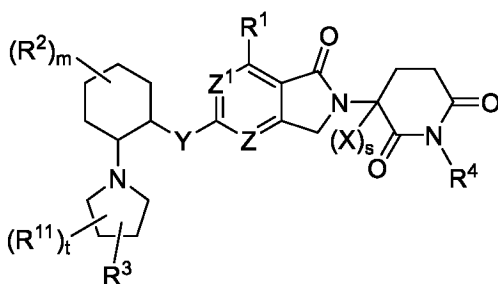
[0104] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, которое связывается с церебллоном и модулирует его, а в некоторых случаях разрушает IKZF2, имеет структуру формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, q, r, s и t такие, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы V, Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления формулы V, Y представляет собой NR. В некоторых вариантах осуществления формулы V, каждый Z и Z^1 представляет собой C-H.

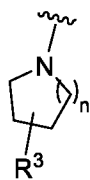
[0105] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы V, которое связывается с церебеллом и модулирует его, а в некоторых случаях разрушает IKZF2, имеет структуру формулы VI



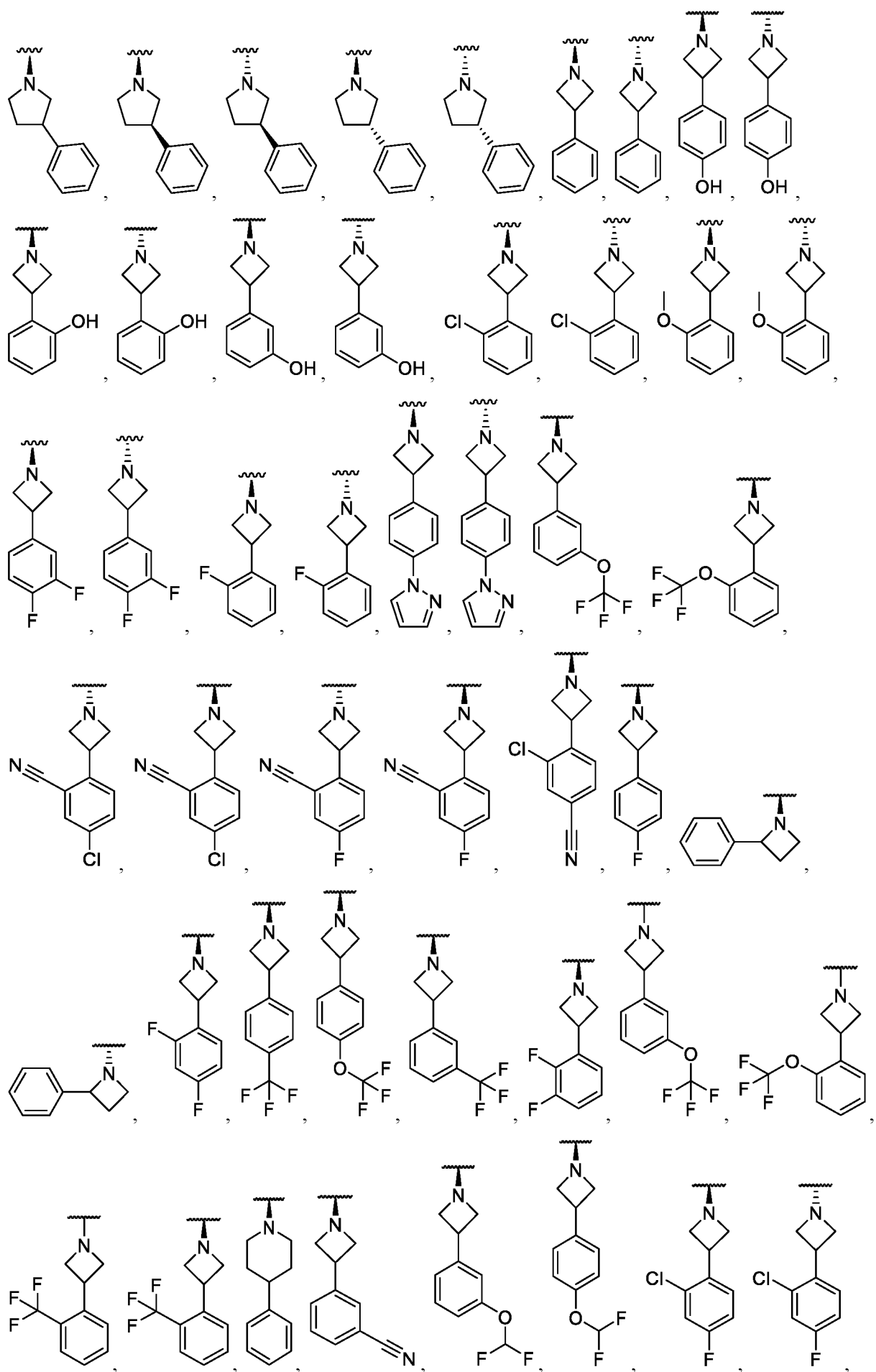
VI

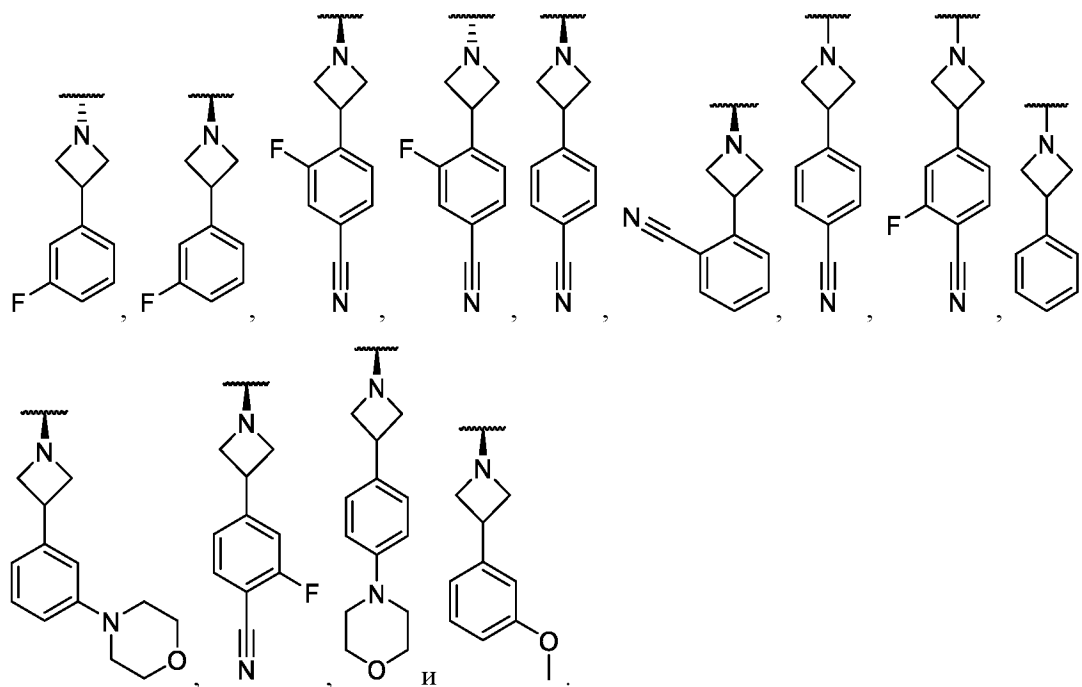
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, s и t такие, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы VI, Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления формулы VI, Y представляет собой NR. В некоторых вариантах осуществления формулы VI, каждый Z и Z^1 представляет собой C-H.

[0106] В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера,



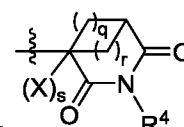
выбран из



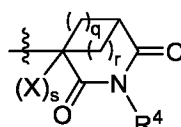


[0107] Следует понимать, что заместитель R^3 может находиться в любом положении гетероциклоалкильного кольца, кроме азота.

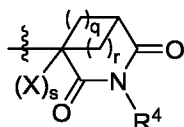
[0108] В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера,



где q равно одному, двум или трем, а r равно одному или двум, фрагмент мостиковую кольцевую систему. В некоторых из таких вариантов осуществления, q равно



единице, r равно единице и s равно нулю, а фрагмент кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или



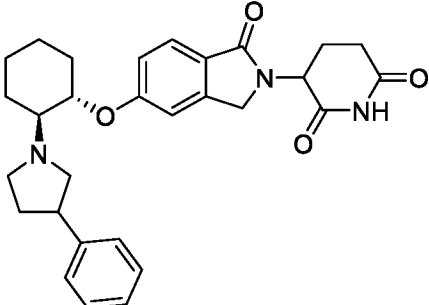
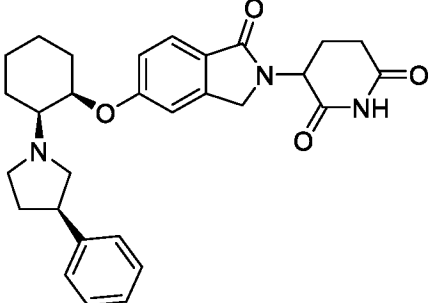
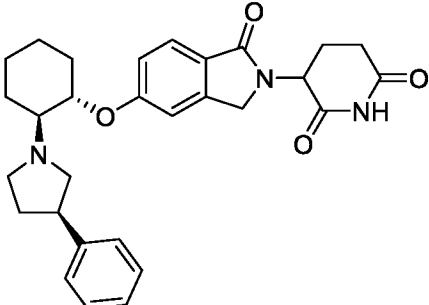
таутомера, где r равно нулю, фрагмент содержит моноциклическое кольцо, а s равно одному.

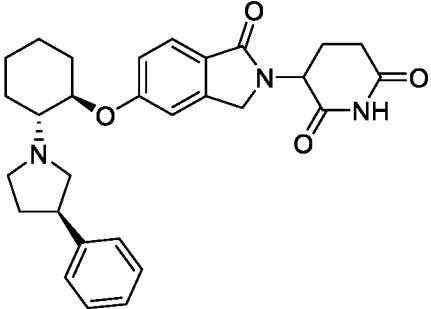
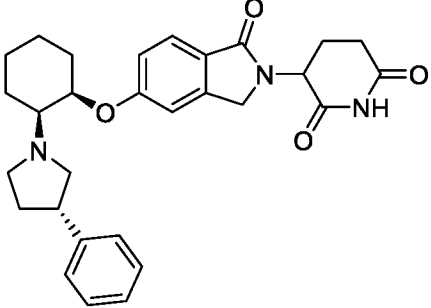
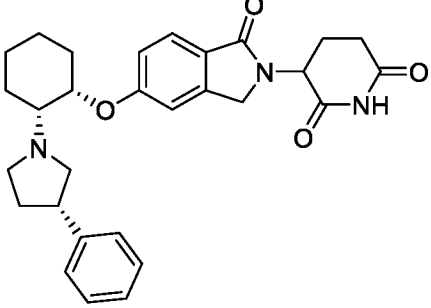
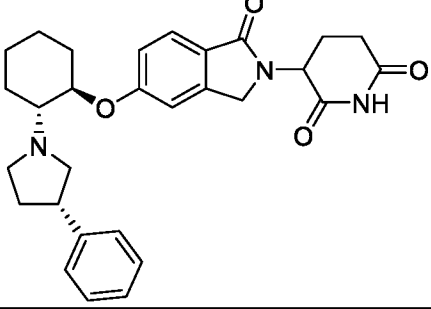
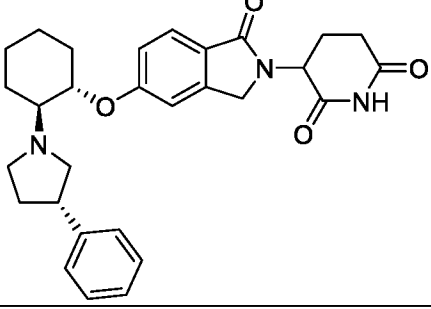
[0109] В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформулы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера Y представляет собой O . В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформулы его формулы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера Y представляет собой NR . В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформулы или его фармацевтически приемлемой соли,

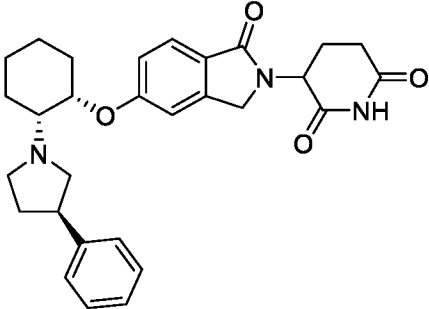
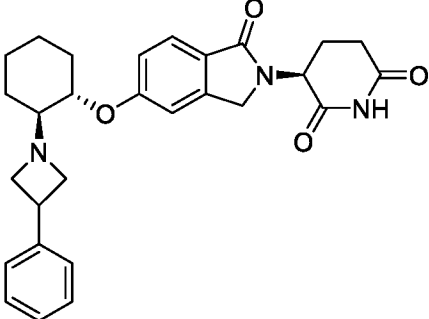
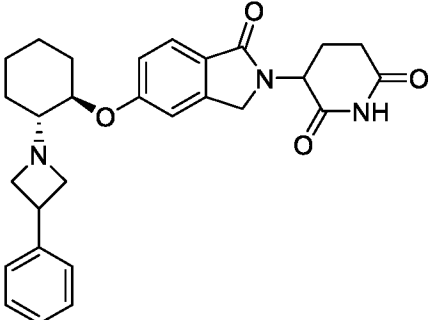
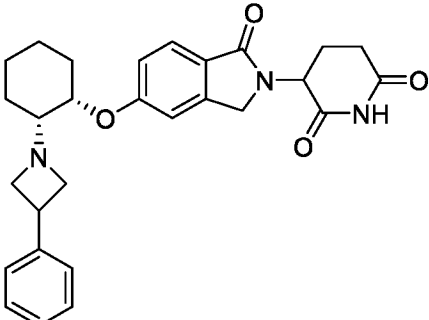
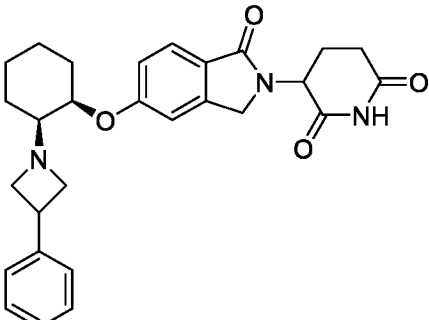
сольвата, стереоизомера и/или таутомера, R² представляет собой галоген, например, фтор. В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформул или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера, R² представляет собой C₁-C₄ алкил, например, метил. В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформул или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера, t равно нулю. В некоторых вариантах осуществления для любого соединения формулы I или его подформул или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера, t равно 1, а R¹¹ представляет собой гидроксил.

[0110] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер.

Таблица 1

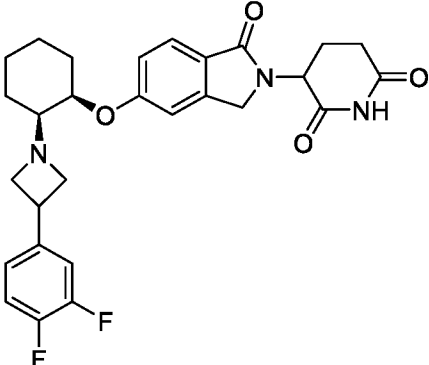
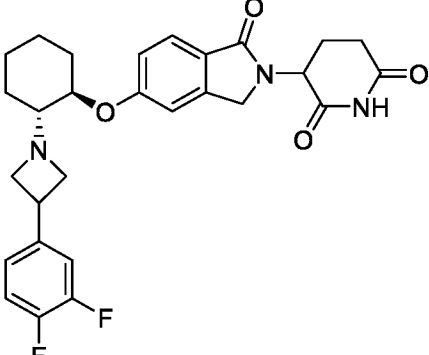
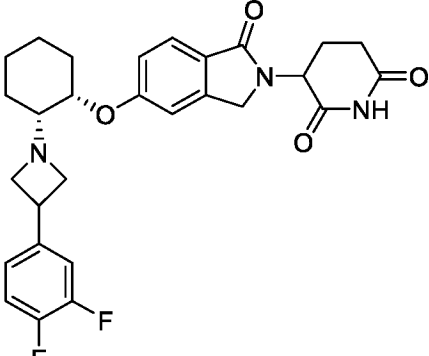
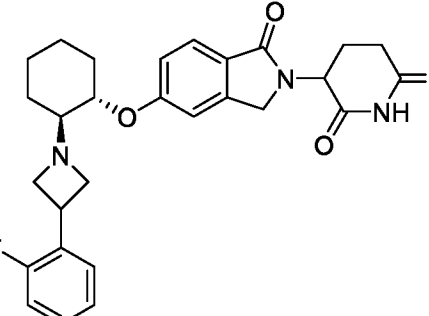
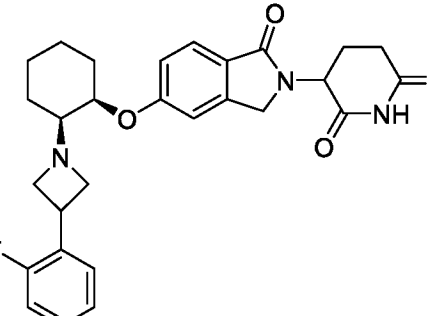
№	Структура	Номенклатура
1		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
2		3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((R)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
3		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((R)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

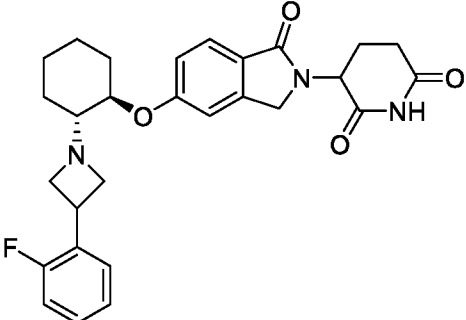
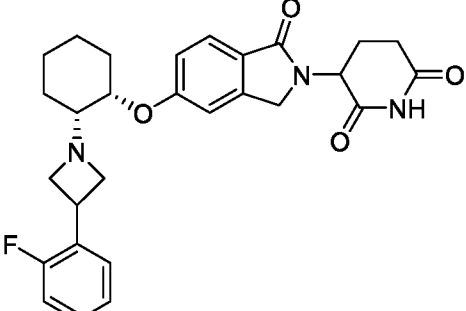
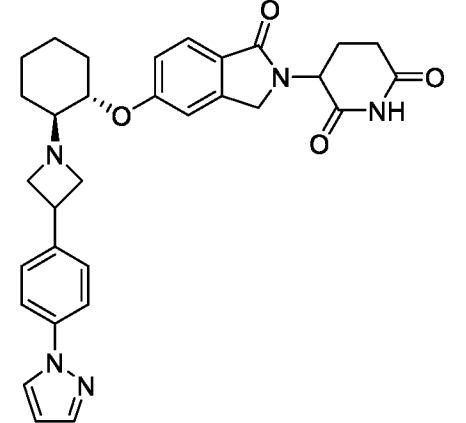
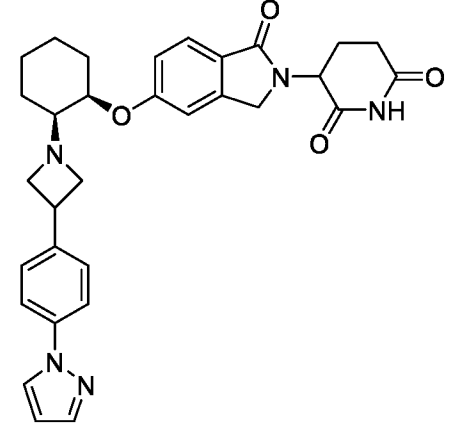
4		3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((R)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
5		3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-((S)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
6		3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((S)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
7		3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-((S)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
8		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-((S)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

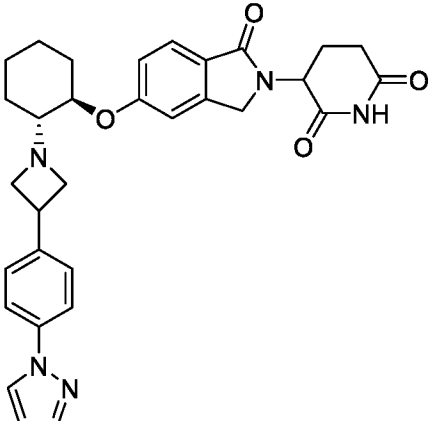
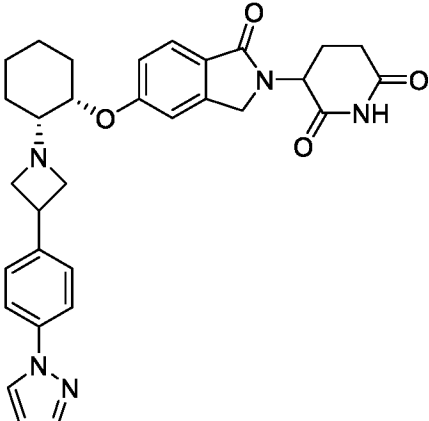
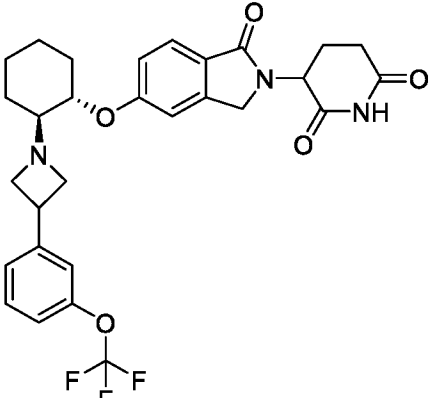
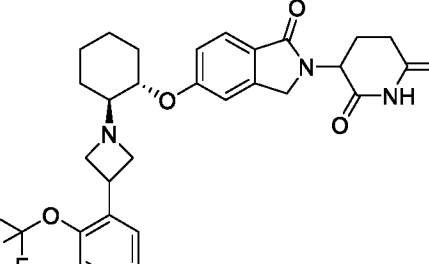
9		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-((R)-3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
10		<p>(S)-3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
11		<p>3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
12		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
13		<p>3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

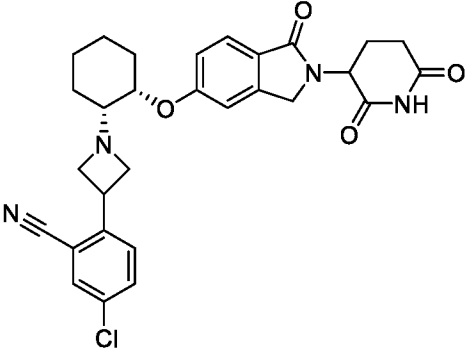
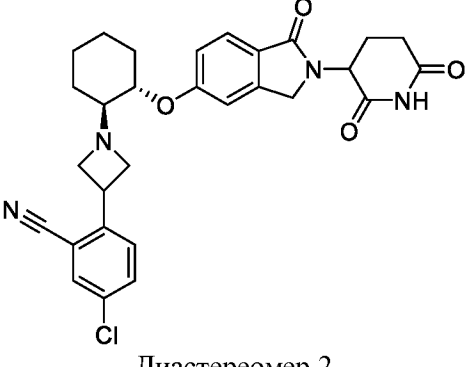
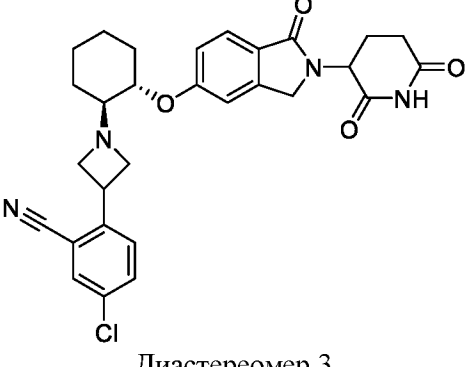
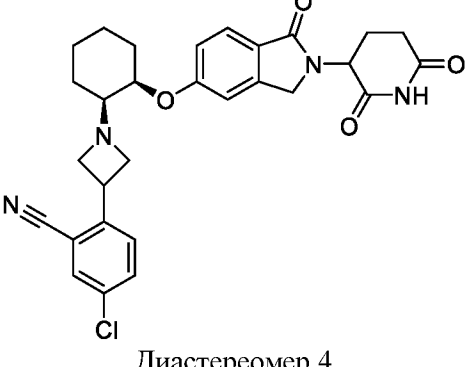
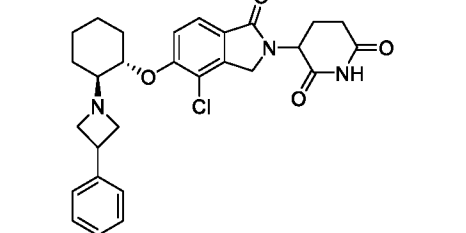
14		<p>(S)-3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
15		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
16		<p>3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
17		<p>3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
18		<p>3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

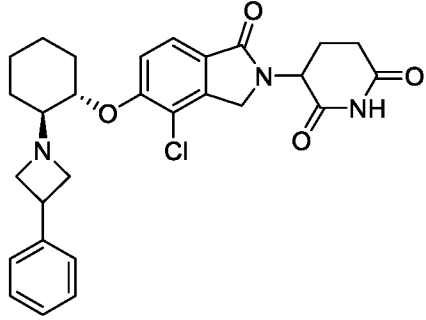
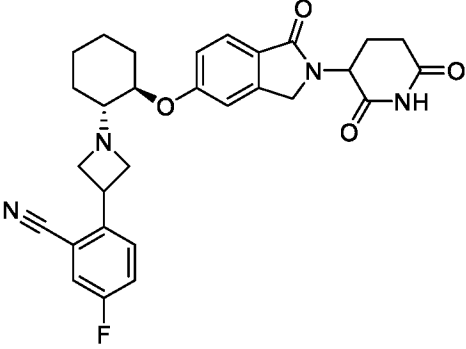
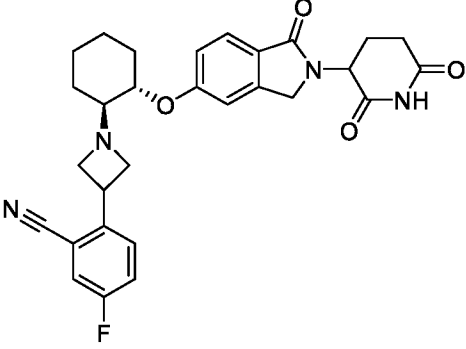
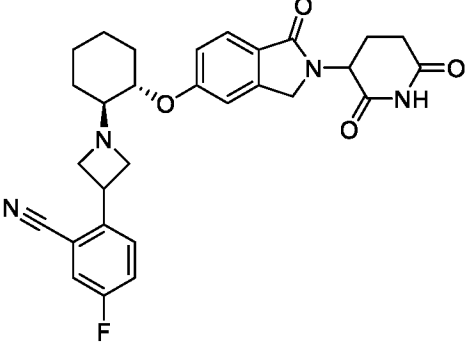
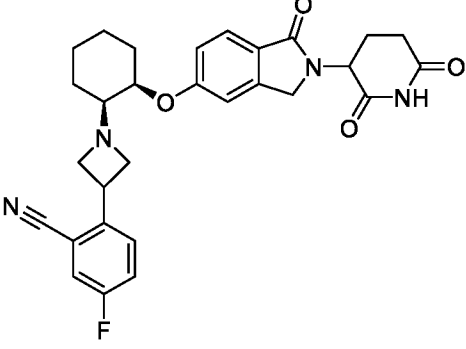
19		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-метоксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
20		<p>3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-метоксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
21		<p>3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-метоксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
22		<p>3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-метоксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
23		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

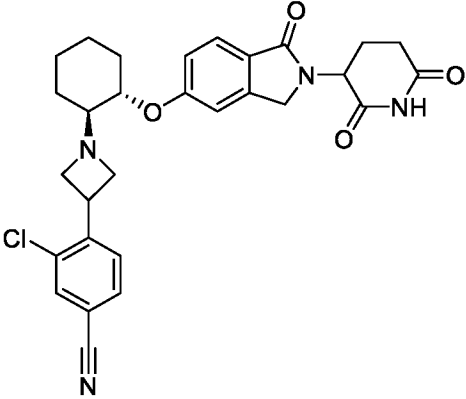
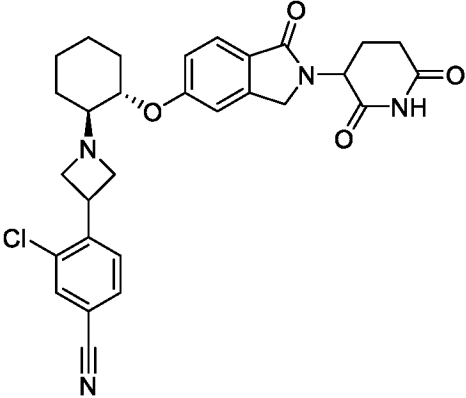
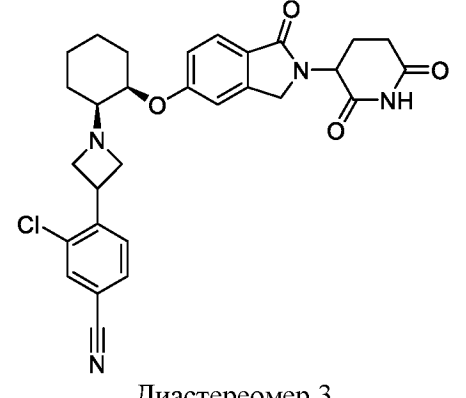
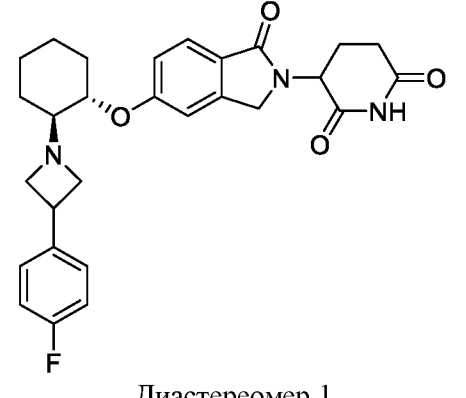
24		3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
25		3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
26		3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
27		3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
28		3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

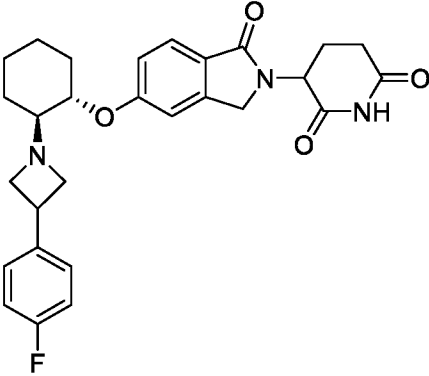
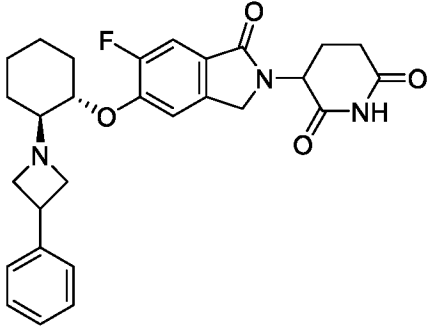
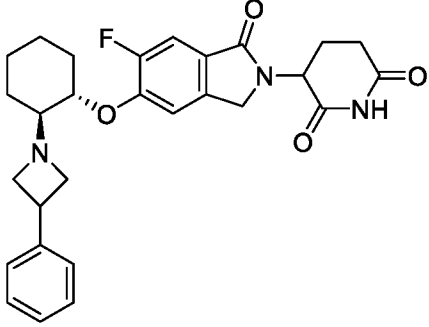
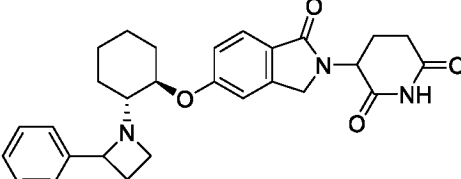
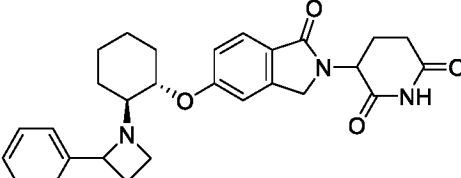
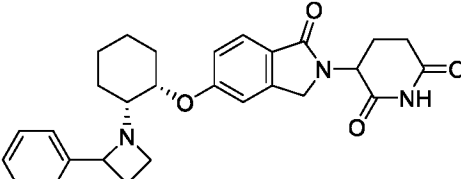
29		3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
30		3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
31		3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
32		3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

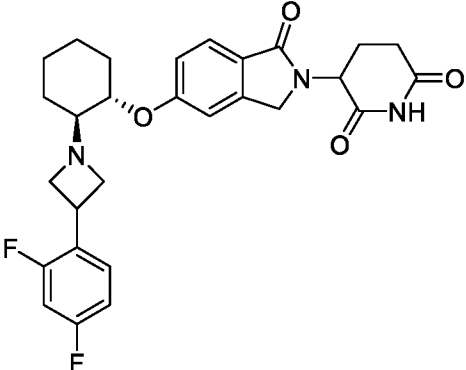
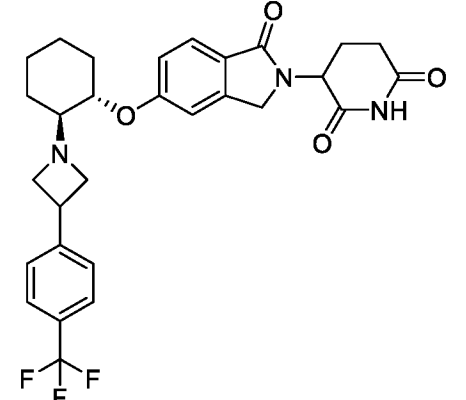
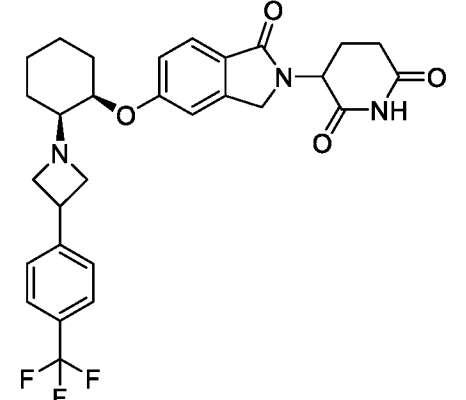
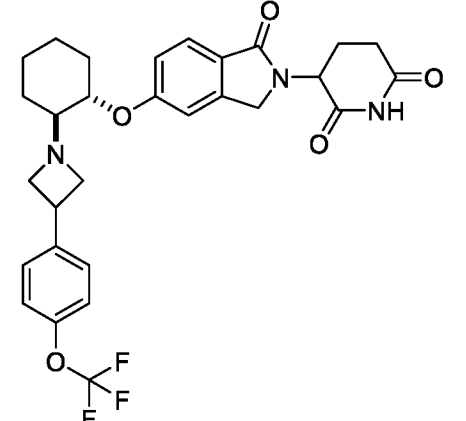
33		3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
34		3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
35		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(3-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
36		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

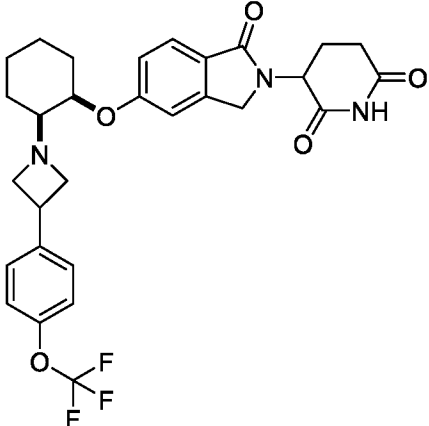
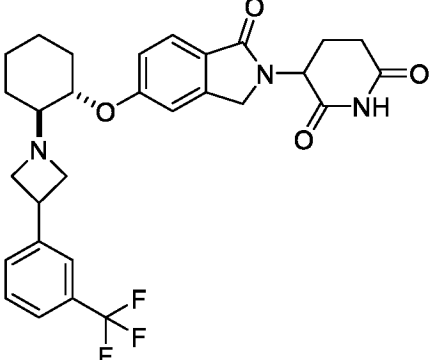
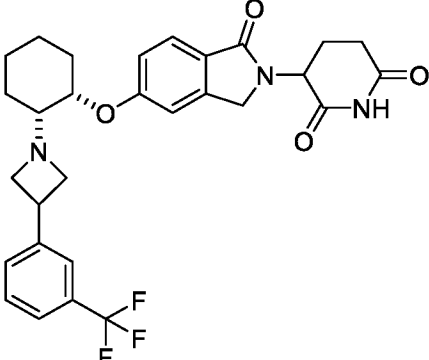
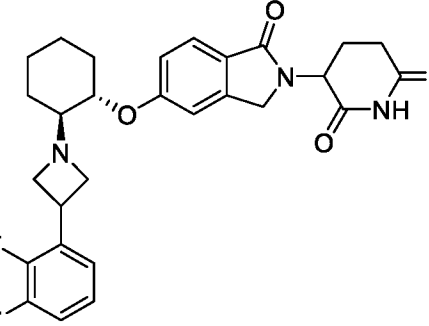
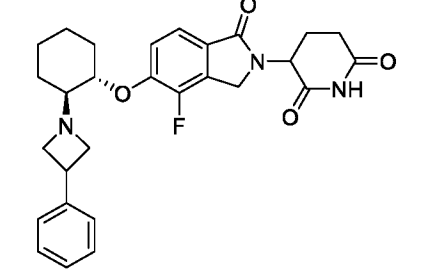
37	 <p>Диастереомер 1</p>	5-хлор-2-(1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил
38	 <p>Диастереомер 2</p>	5-хлор-2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил
39	 <p>Диастереомер 3</p>	5-хлор-2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил
40	 <p>Диастереомер 4</p>	5-хлор-2-(1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил
41	 <p>Диастереомер 1</p>	3-(4-хлор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

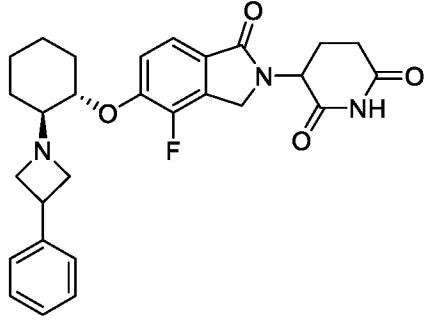
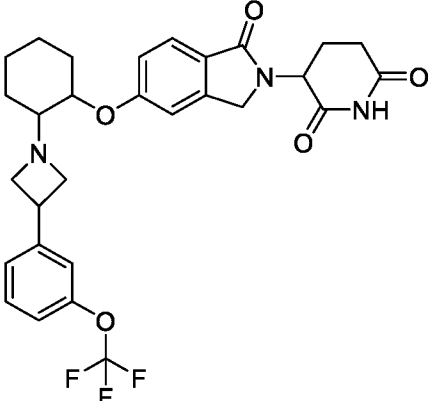
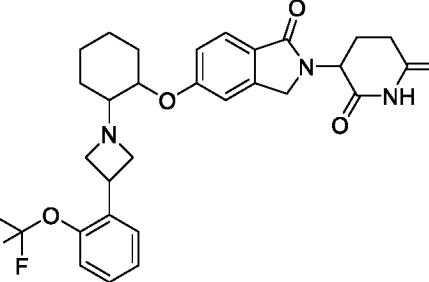
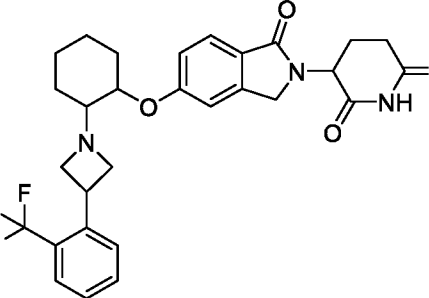
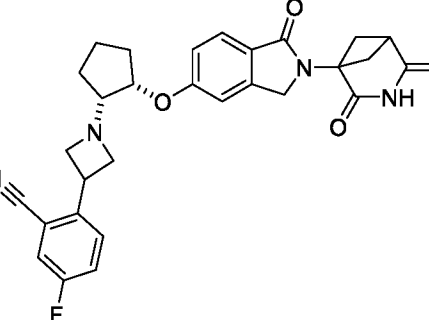
42	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 2</p>	3-(4-хлор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
43	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 1</p>	2-(1-((1R,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил
44	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 2</p>	2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил
45	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 3</p>	2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил
46	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 4</p>	2-(1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил

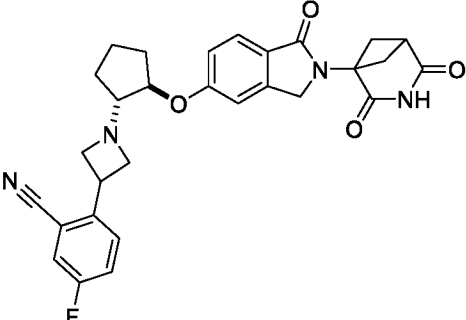
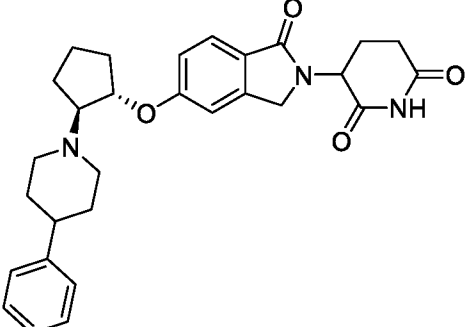
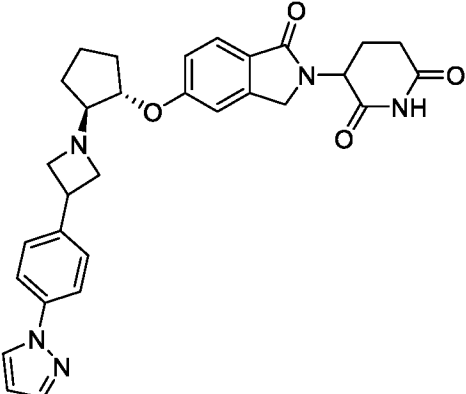
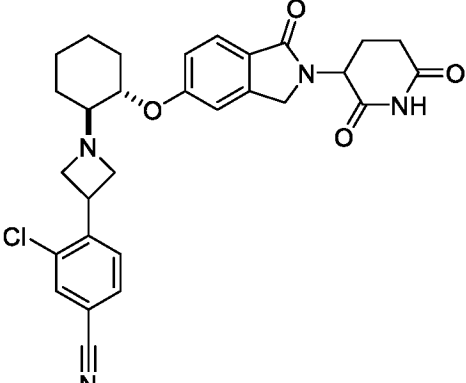
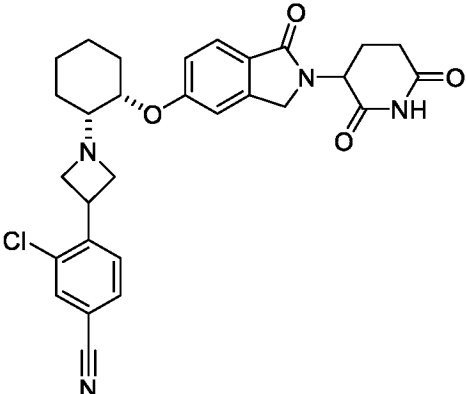
47	 <p>Диастереомер 1</p>	3-хлор-4-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил
48	 <p>Диастереомер 2</p>	3-хлор-4-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил
49	 <p>Диастереомер 3</p>	3-хлор-4-(1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил
50	 <p>Диастереомер 1</p>	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

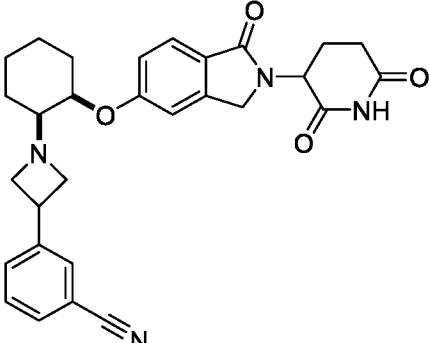
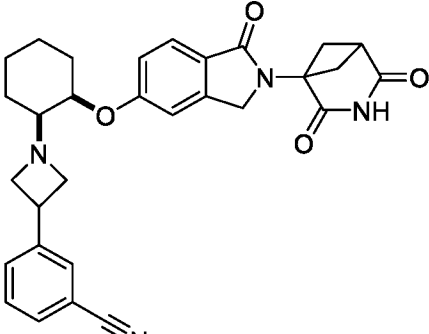
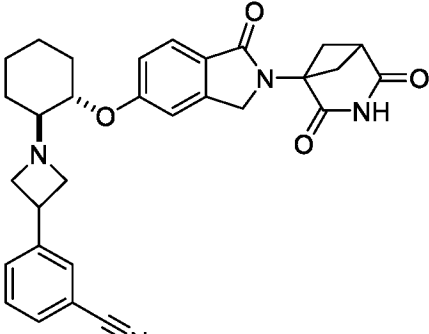
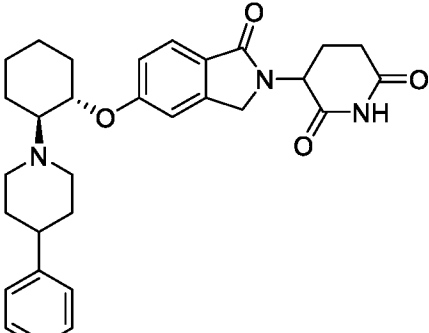
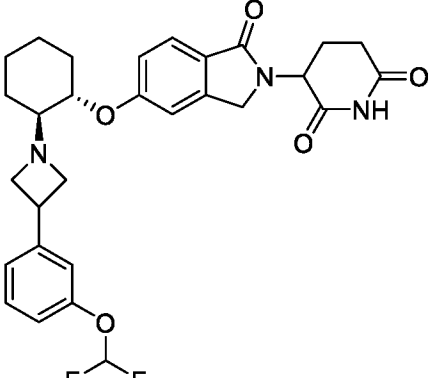
51	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 2</p>	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
52	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 1</p>	3-(6-фтор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
53	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 2</p>	3-(6-фтор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
54		3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(2-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
55		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(2-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
56		3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(2-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

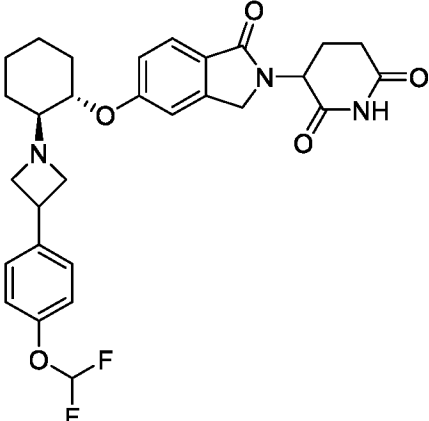
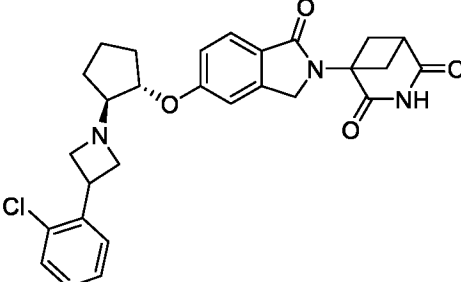
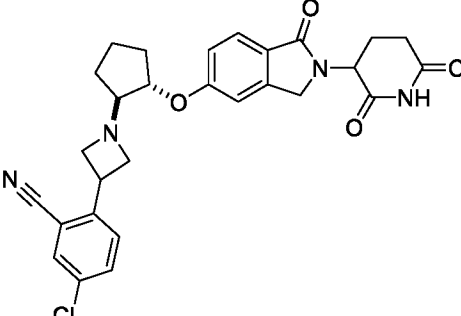
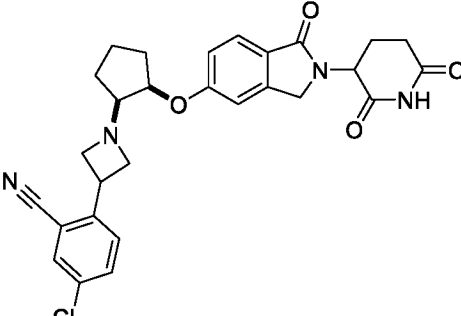
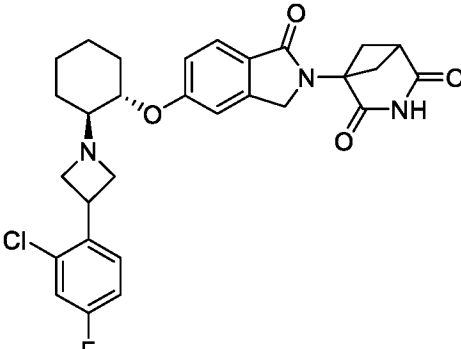
57		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
58		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
59		<p>3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
60		<p><i>Рац</i>-3-(1-оксо-5-(((<i>транс</i>)-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

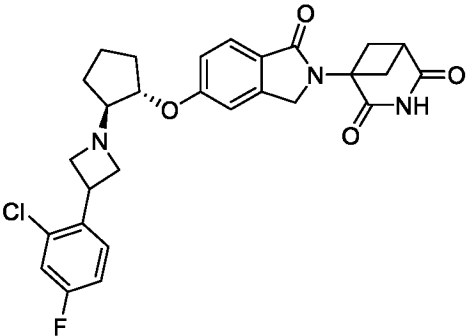
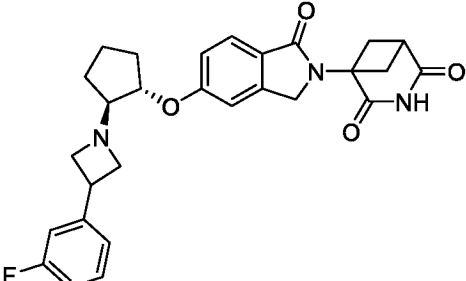
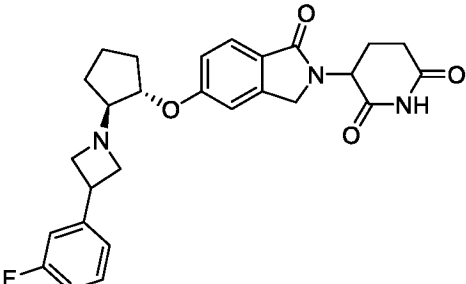
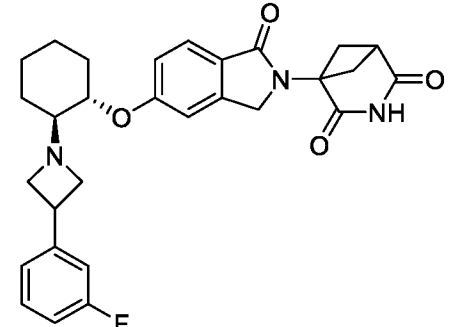
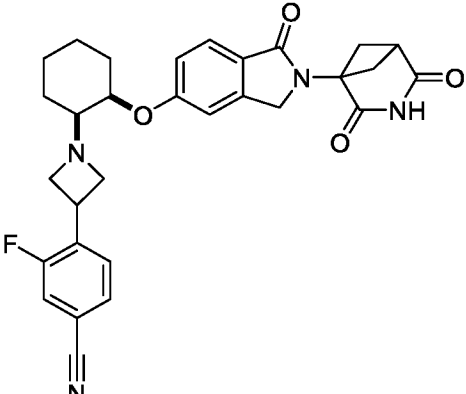
61		<p><i>Рац</i>-3-(1-оксо-5-(((<i>цис</i>)-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
62		<p><i>Рац</i>-3-(1-оксо-5-(((<i>транс</i>)-2-(3-(3-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
63		<p><i>Рац</i>-3-(1-оксо-5-(((<i>цис</i>)-2-(3-(3-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
64		<p>3-(5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-(2,3-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
65	 <p>Диастереомер 1</p>	<p>3-(4-фтор-1-оксо-5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

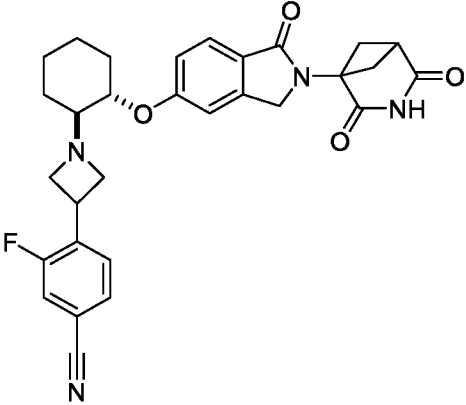
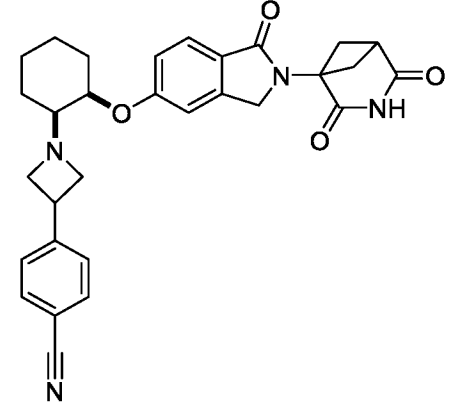
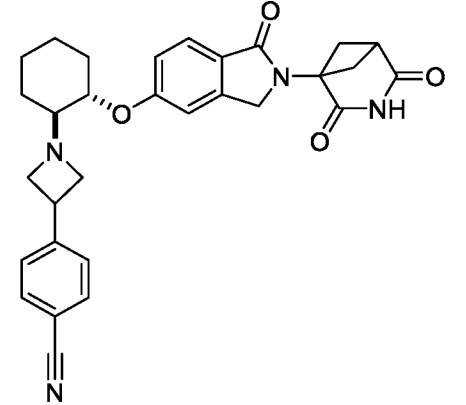
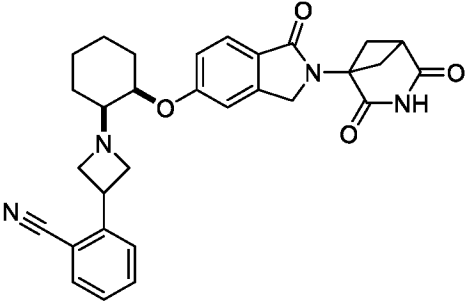
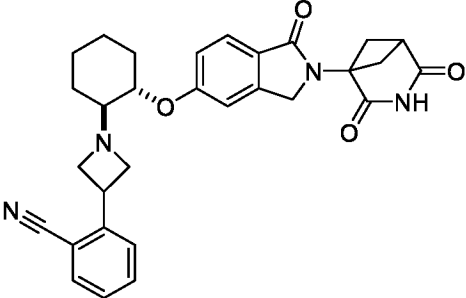
66	 <p style="text-align: center;">Диастереомер 2</p>	3-(4-фтор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
67		3-(1-оксо-5-((2-(3-(3-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
68		3-(1-оксо-5-((2-(3-(2-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
69		3-(1-оксо-5-((2-(3-(2-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
70		Рац-2-(1-((цис)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил

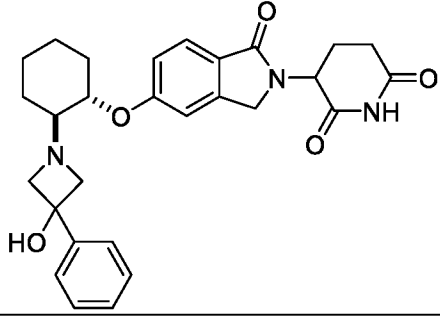
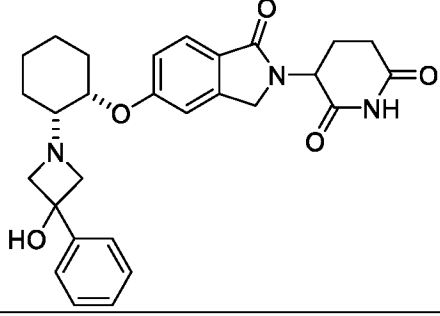
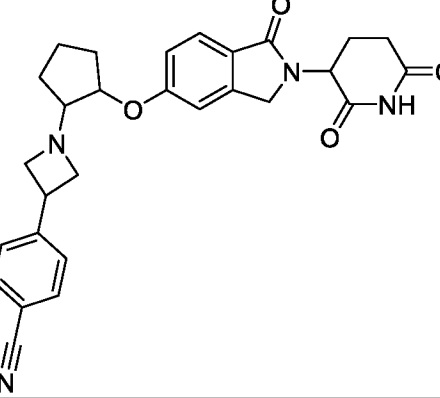
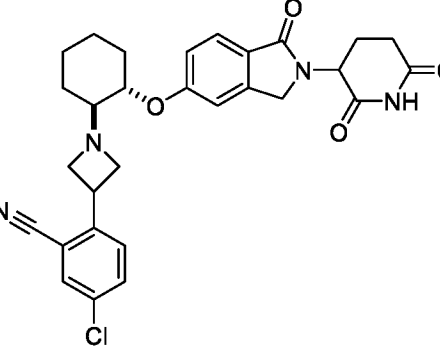
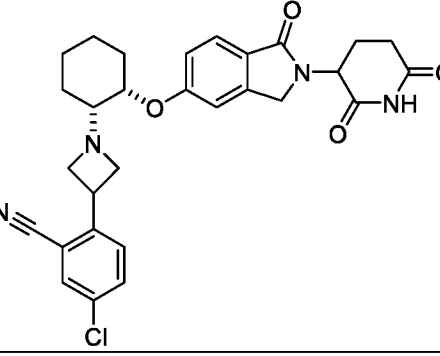
71		<p><i>Рац</i>-2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2,4-диоксо-3-азабисцикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил</p>
72		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(4-фенилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
73		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
74		<p><i>Рац</i>-3-хлор-4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
75		<p><i>Рац</i>-3-хлор-4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>

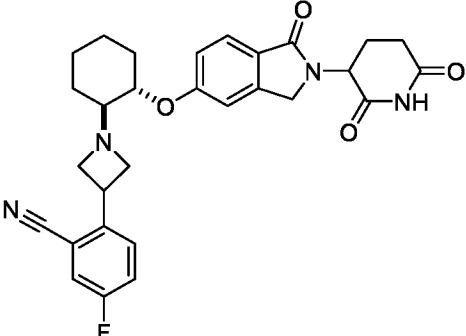
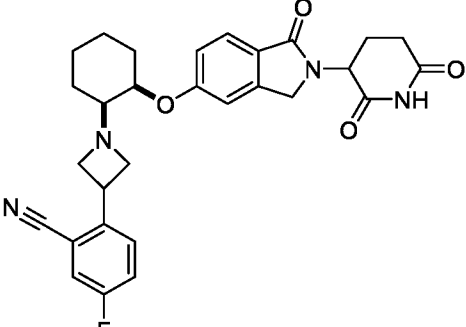
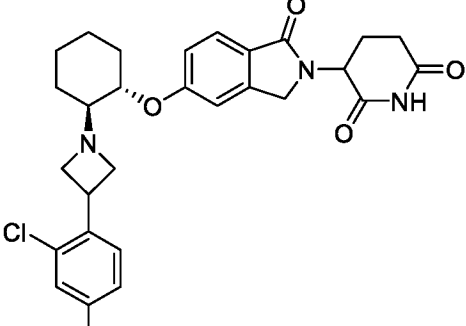
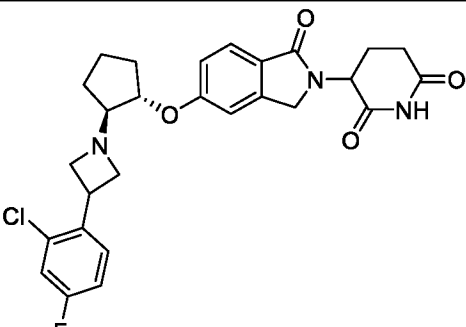
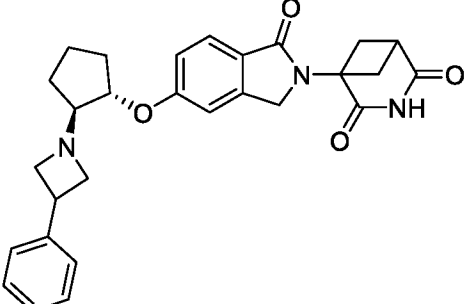
76		<p><i>Рац</i>-3-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
77		<p><i>Рац</i>-3-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
78		<p><i>Рац</i>-3-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
79		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(4-фенилпиперидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
80		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-(дифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

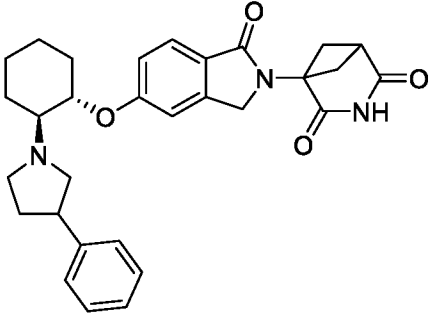
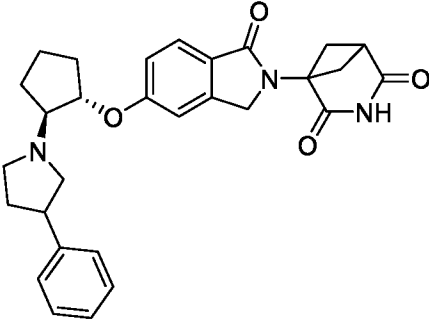
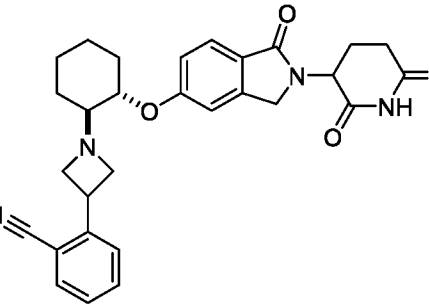
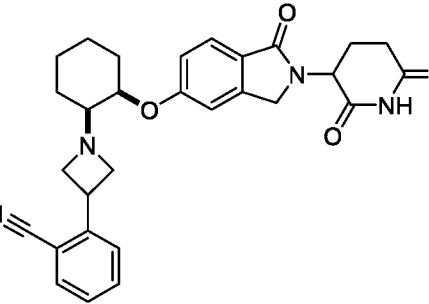
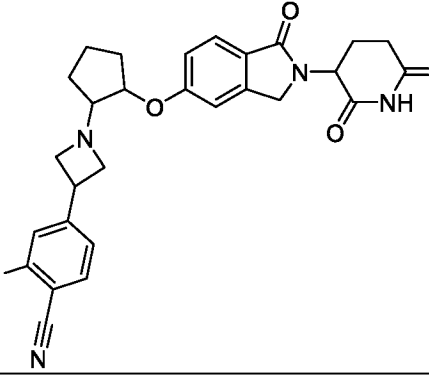
81		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(дифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
82		<p>1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>
83		<p><i>Рац</i>-5-хлор-2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
84		<p><i>Рац</i>-5-хлор-2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
85		<p>1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>

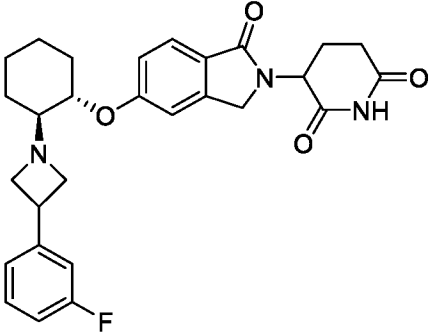
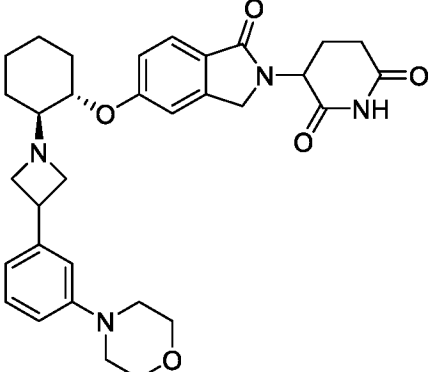
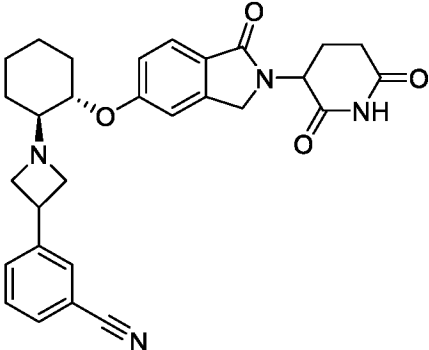
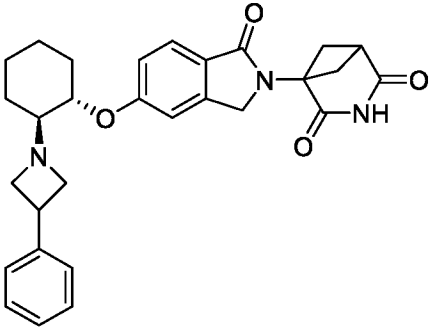
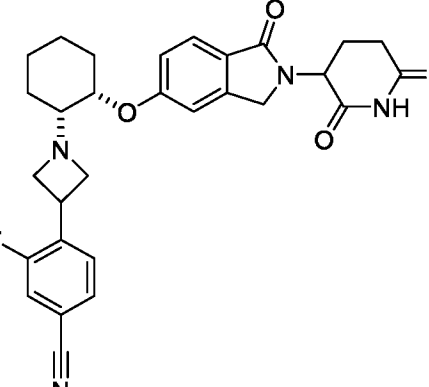
86		<p>1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>
87		<p>1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>
88		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
89		<p>1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>
90		<p><i>Рац</i>-4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил</p>

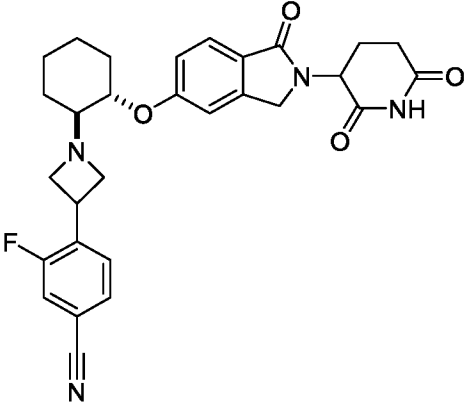
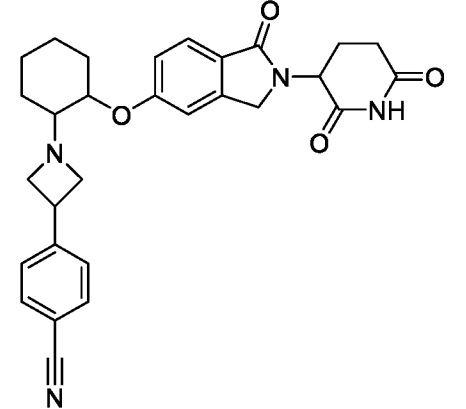
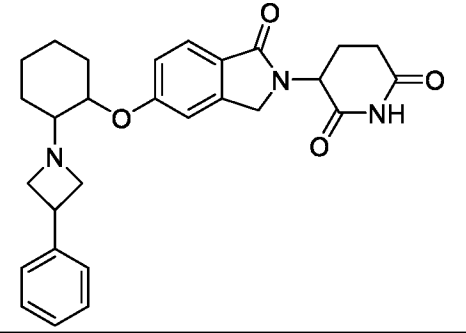
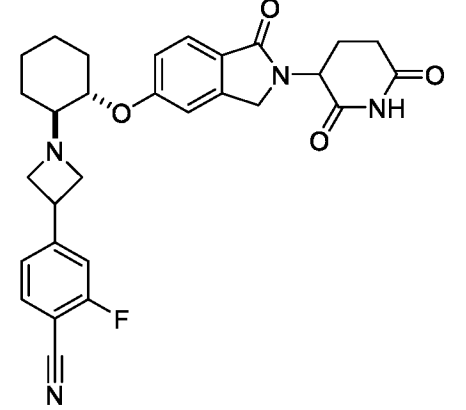
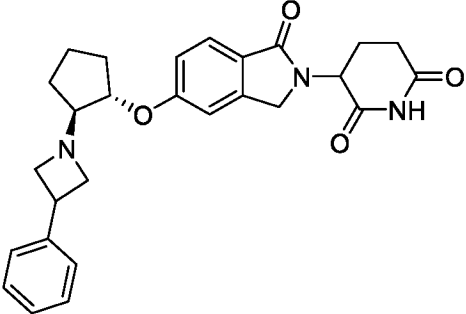
91		<p><i>Рац</i>-4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил</p>
92		<p><i>Рац</i>-4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
93		<p><i>Рац</i>-4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
94		<p><i>Рац</i>-2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
95		<p><i>Рац</i>-2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>

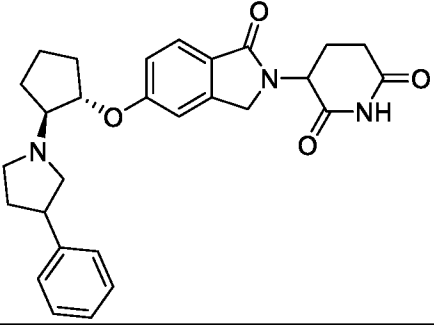
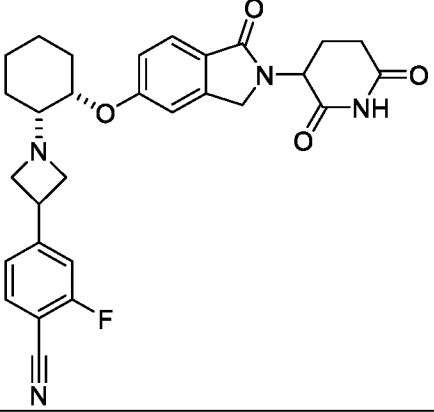
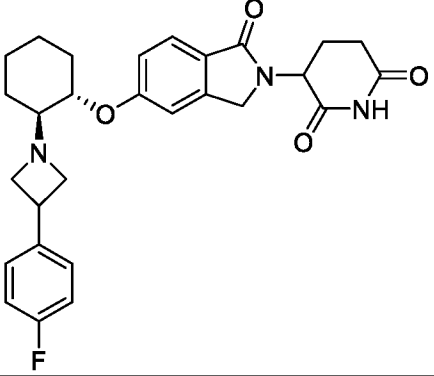
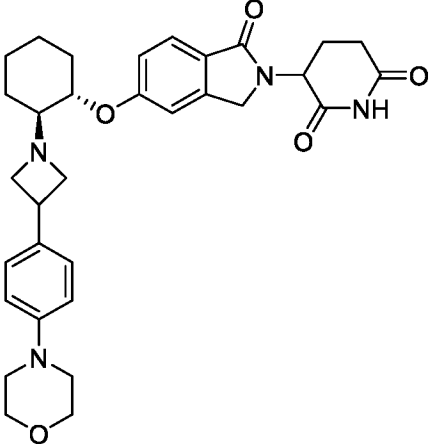
96		<p><i>Рац</i>-3-(5-(((<i>транс</i>)-2-(3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
97		<p><i>Рац</i>-3-(5-(((<i>цис</i>)-2-(3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
98		<p>4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
99		<p><i>Рац</i>-5-хлор-2-(1-(((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
100		<p><i>Рац</i>-5-хлор-2-(1-(((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>

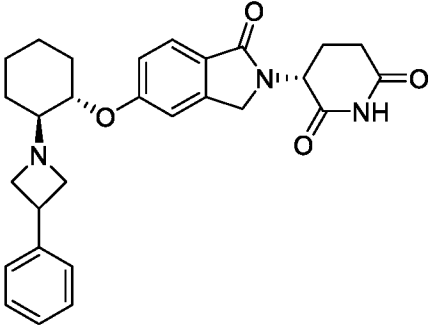
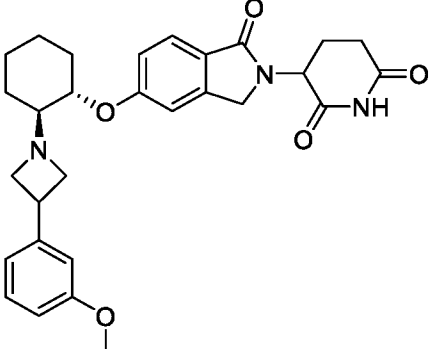
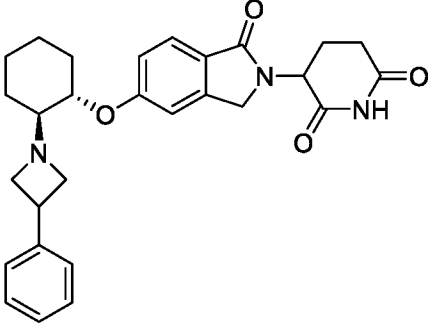
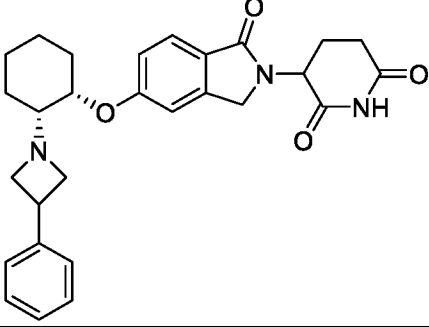
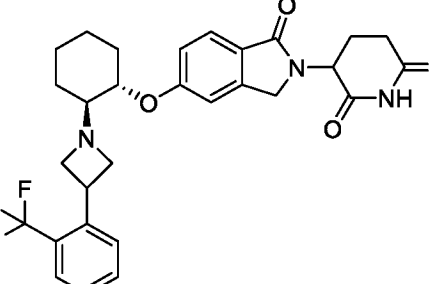
101		<p><i>Рац</i>-2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил</p>
102		<p><i>Рац</i>-2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил</p>
103		<p>3-(5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
104		<p>3-(5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
105		<p>1-(1-оксо-5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>

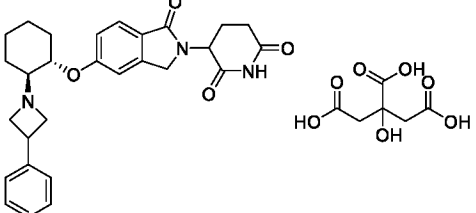
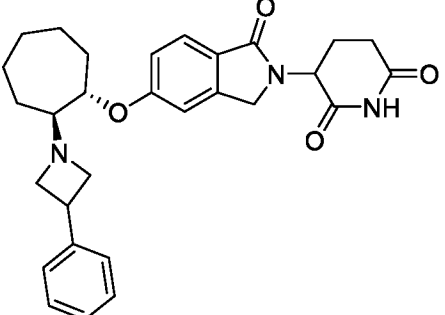
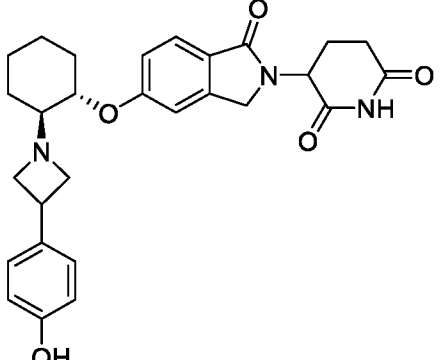
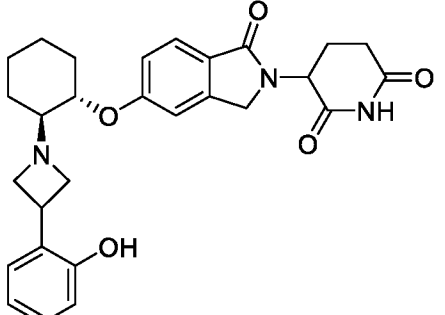
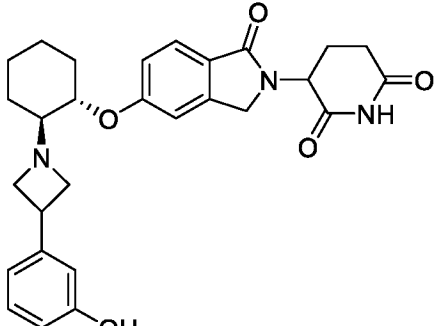
106		<p>1-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>
107		<p>1-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>
108		<p><i>Рац</i>-2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
109		<p><i>Рац</i>-2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
110		<p>4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил</p>

111		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
112		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-морфолинофенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
113		<p>3-(1-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
114		<p>1-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион</p>
115		<p><i>Рац</i>-4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил</p>

116		<p><i>Рац</i>-4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил</p>
117		<p>4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил</p>
118		<p>3-(1-оксо-5-((2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
119		<p><i>Рац</i>-4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил</p>
120		<p>3-(1-оксо-5-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

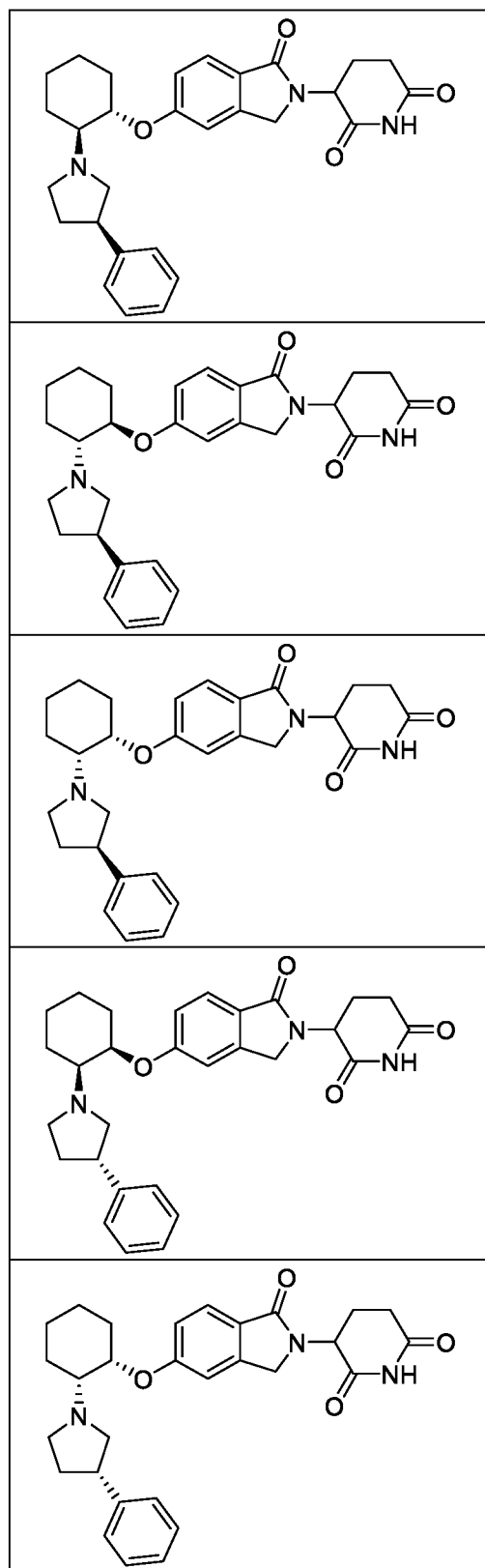
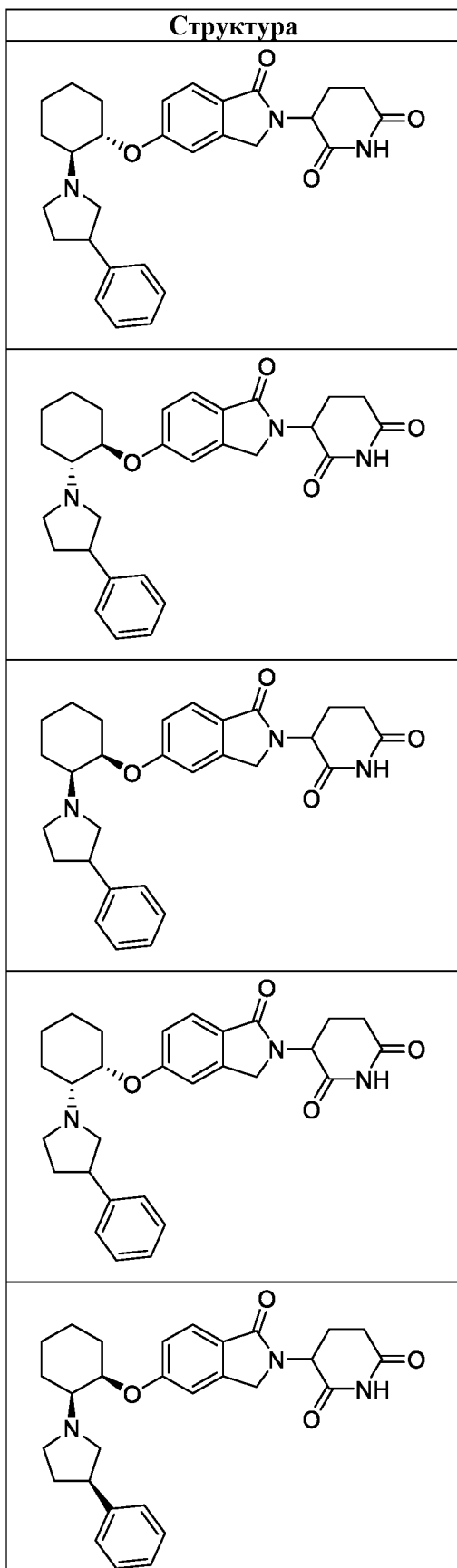
121		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
122		<p>Рац-4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил</p>
123		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
124		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-морфолинофенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

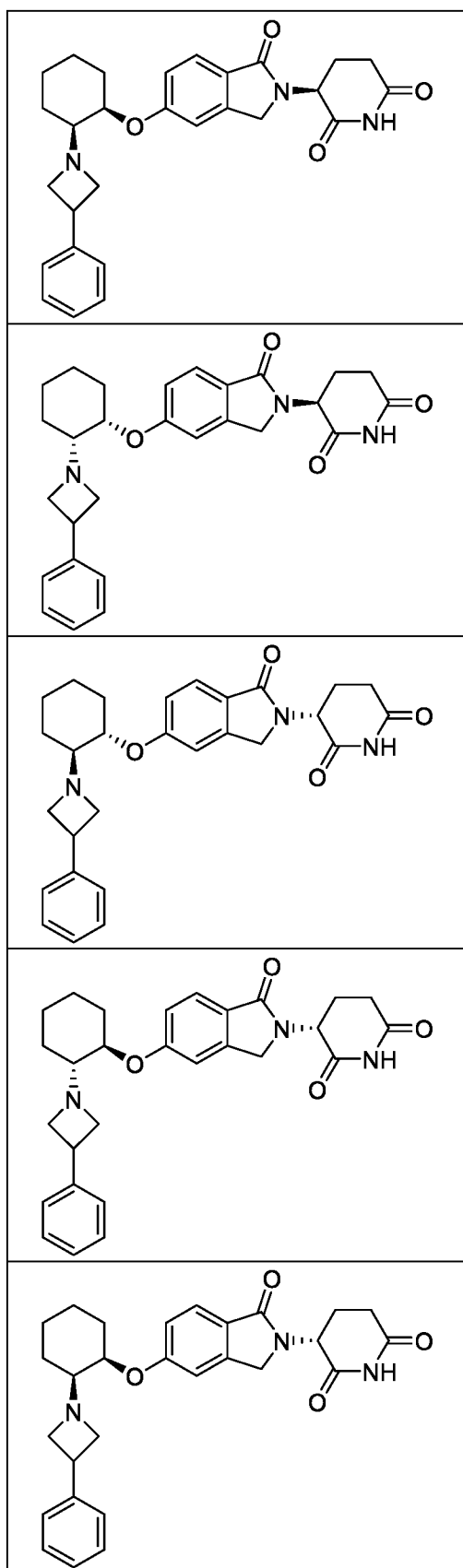
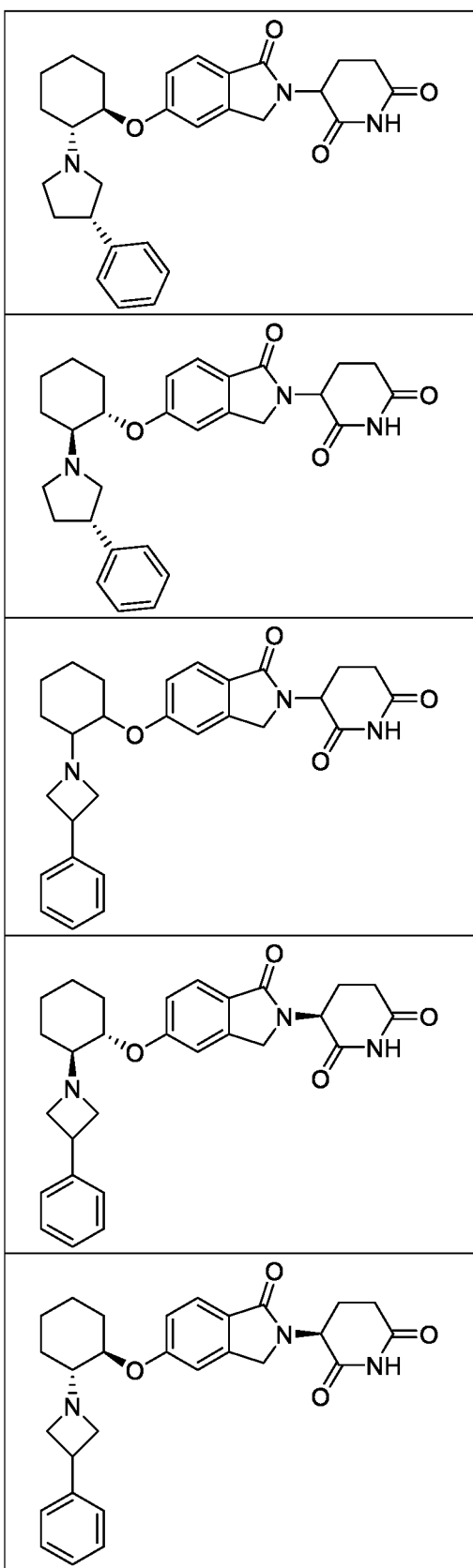
125		<p>(R)-3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
126		<p>3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-метоксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
127		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
128		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
129		<p>3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

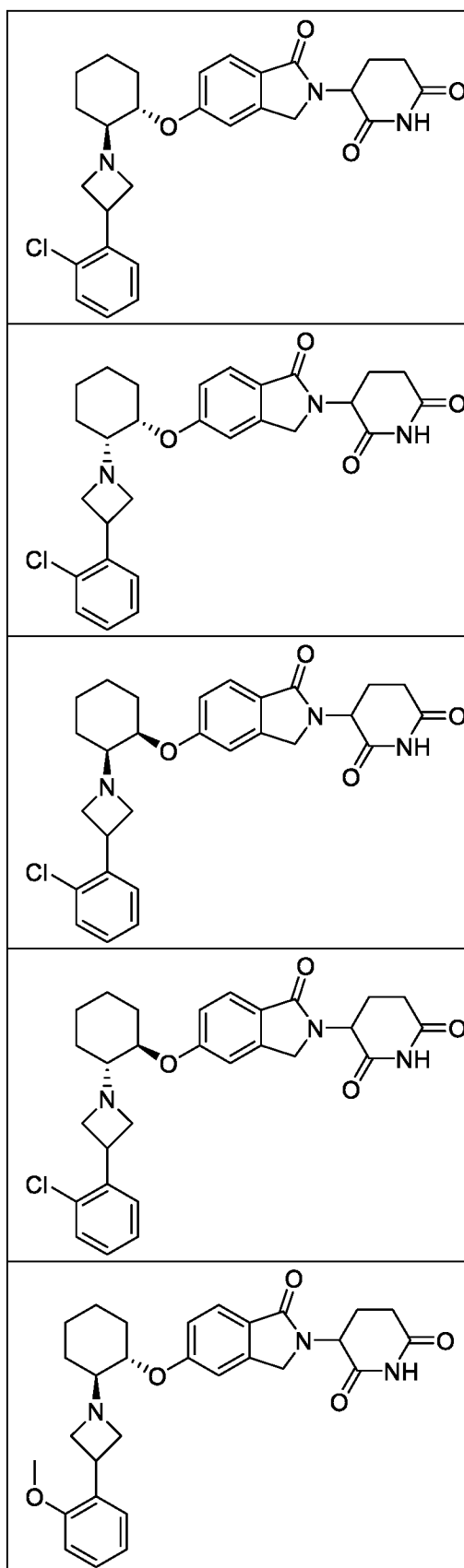
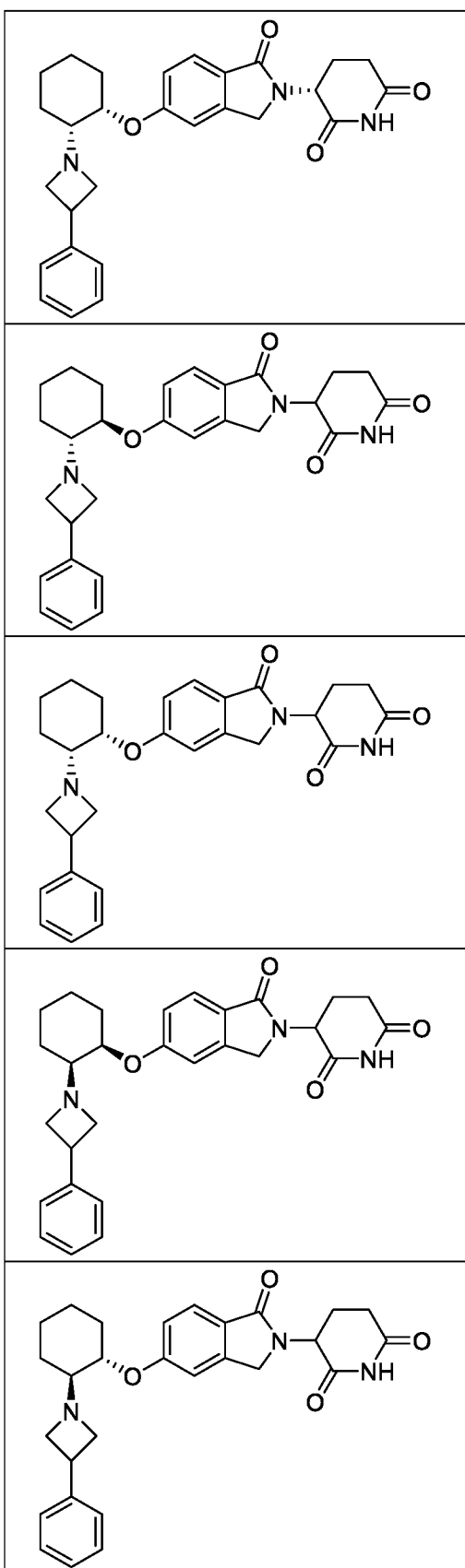
130		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат
131		3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
132		3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-гидроксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
133		3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-гидроксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
134		3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-гидроксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

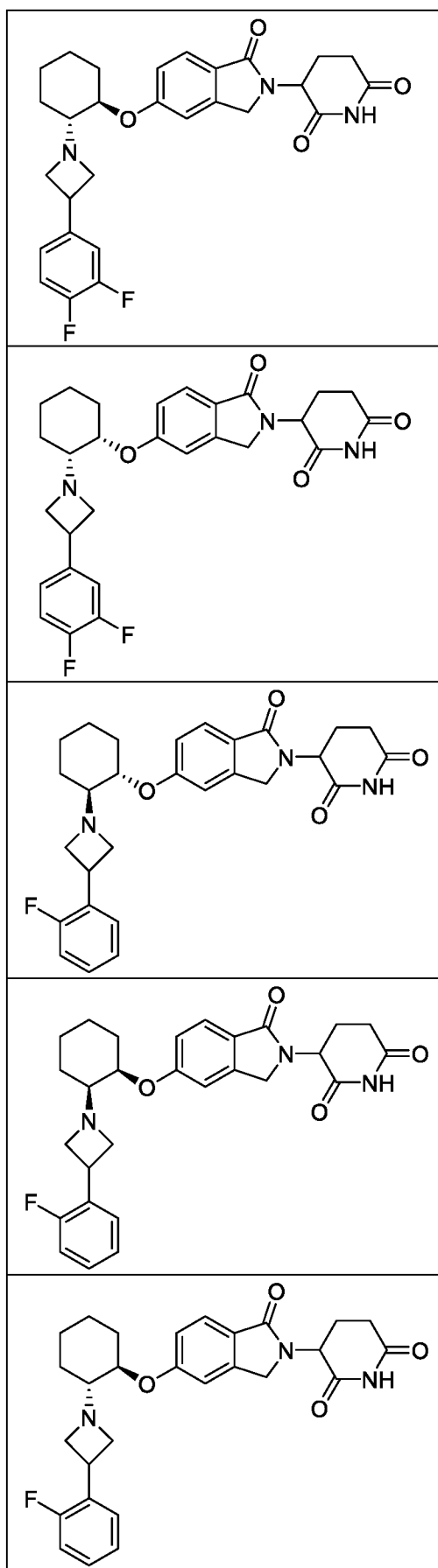
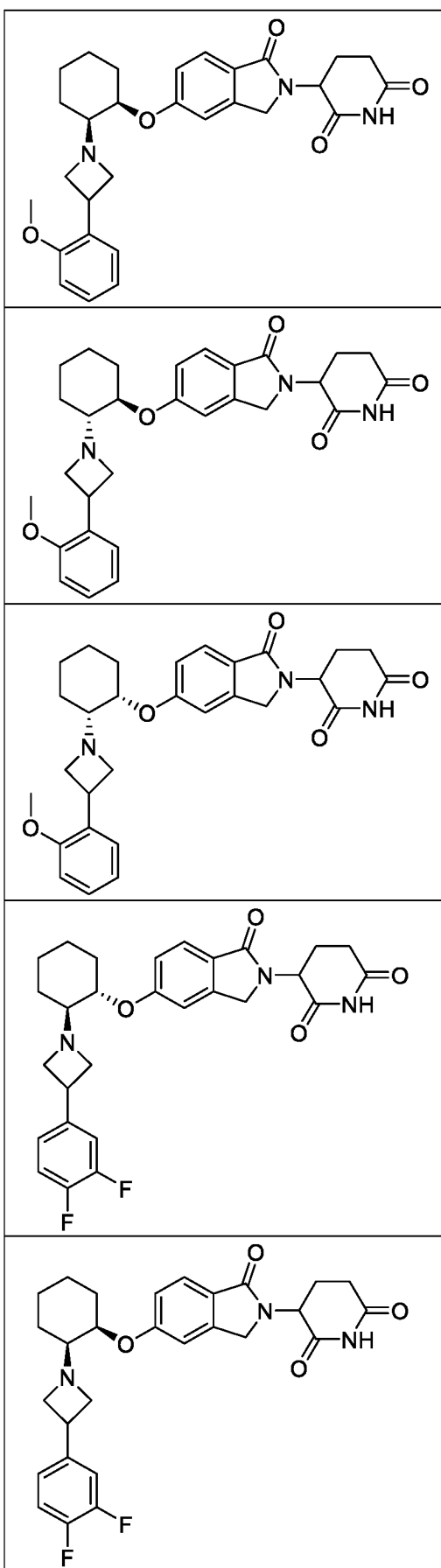
[0111] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, которое связывает цереблон, выбранное из таблицы 1А, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер.

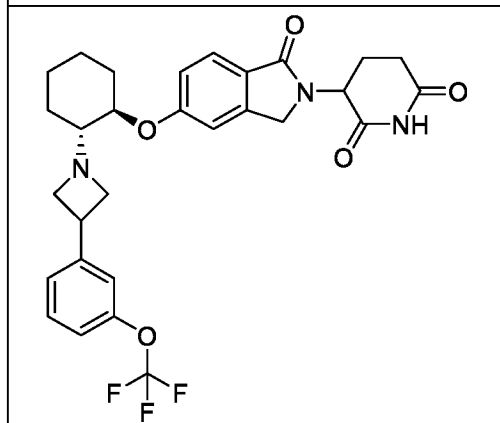
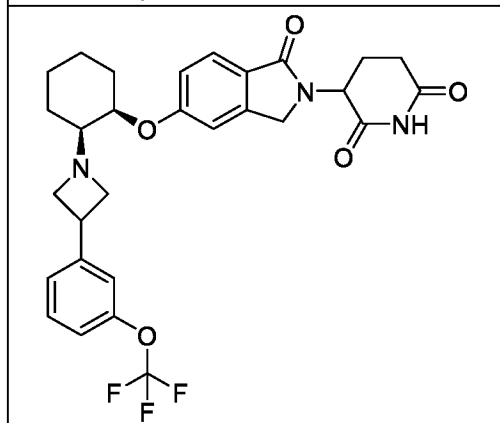
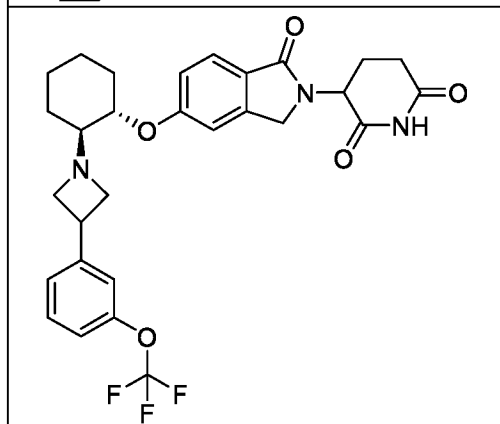
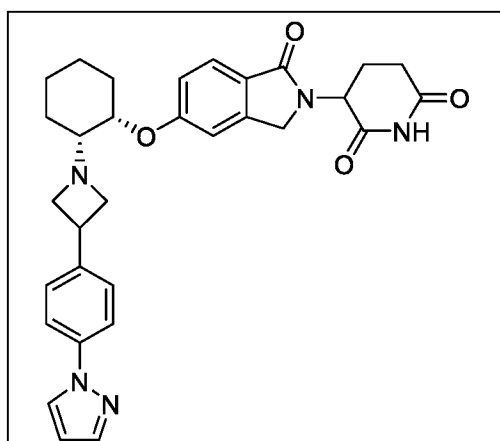
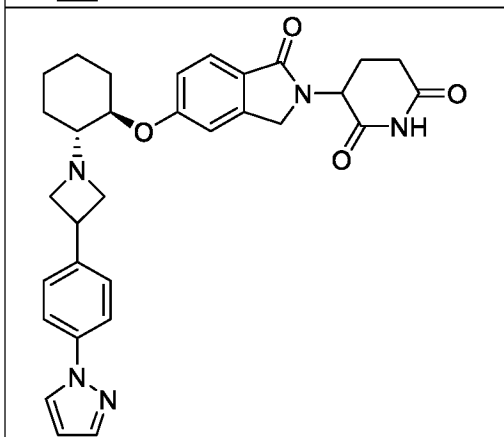
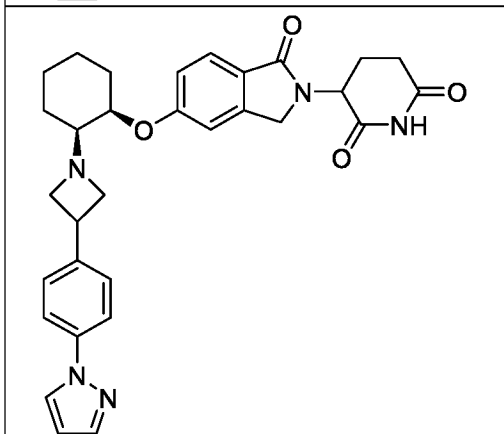
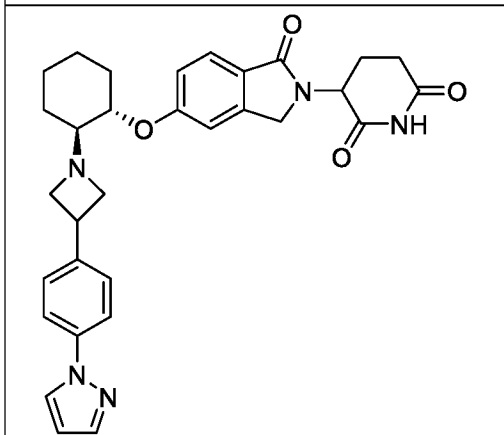
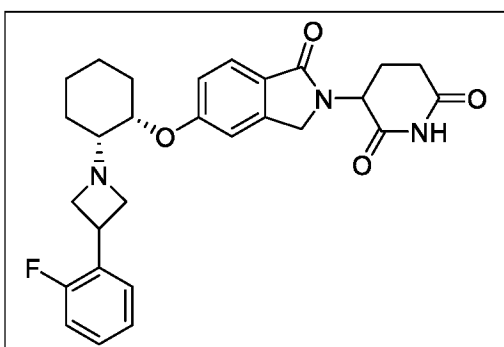
ТАБЛИЦА 1А

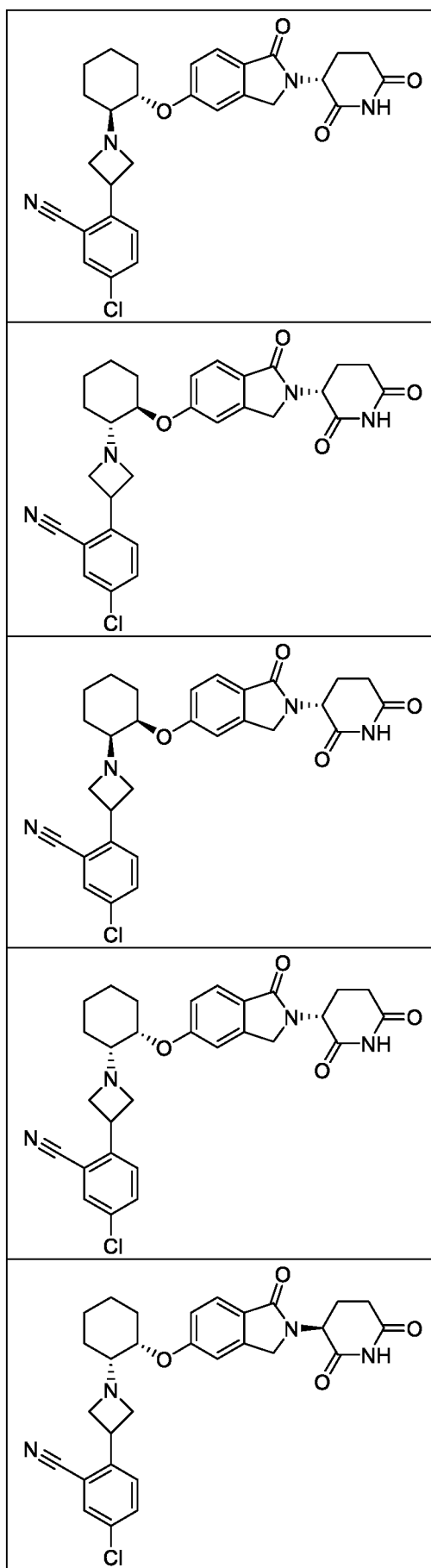
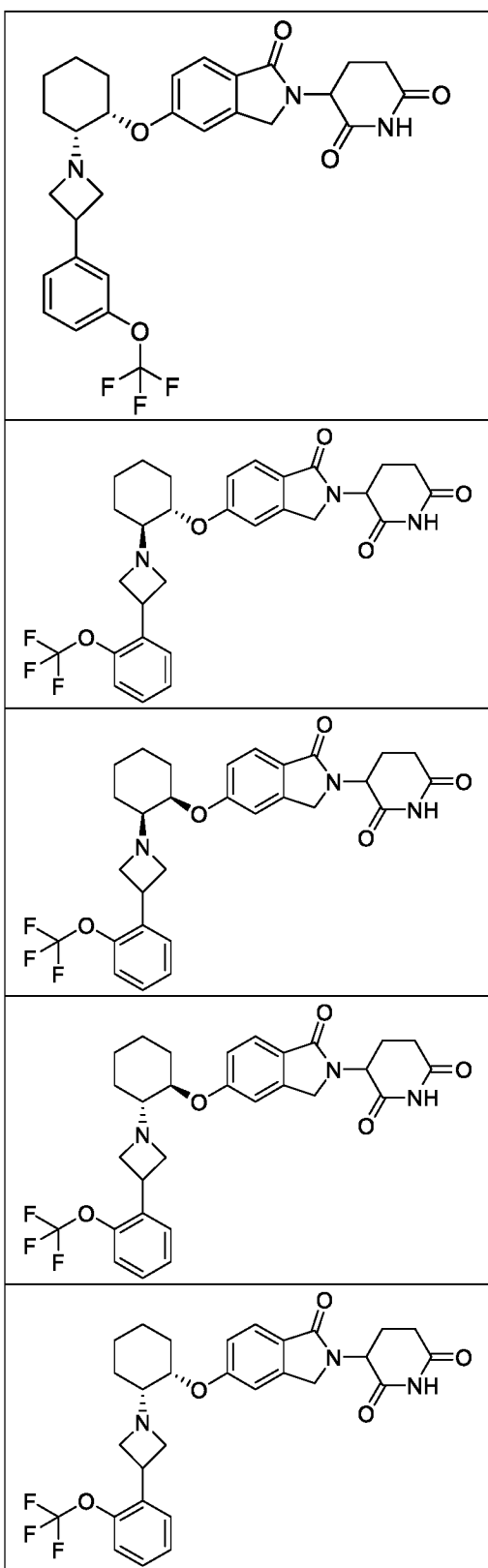


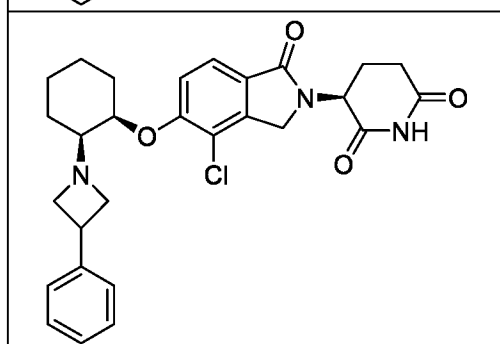
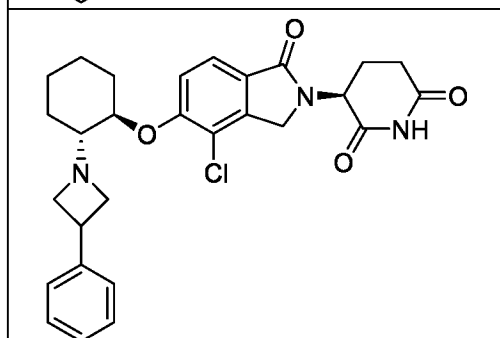
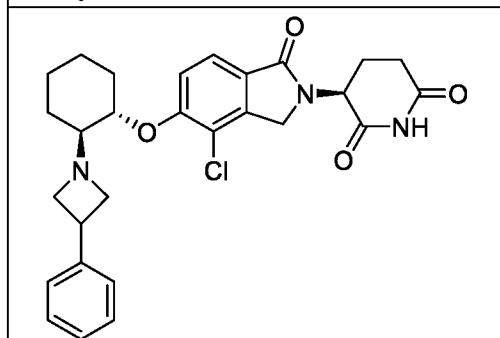
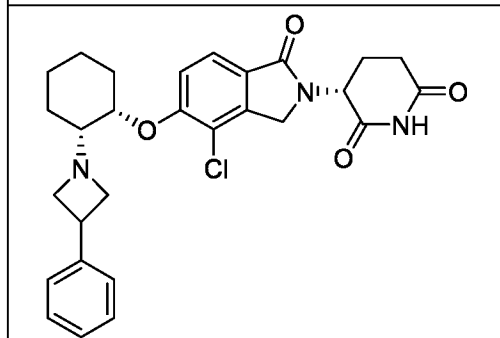
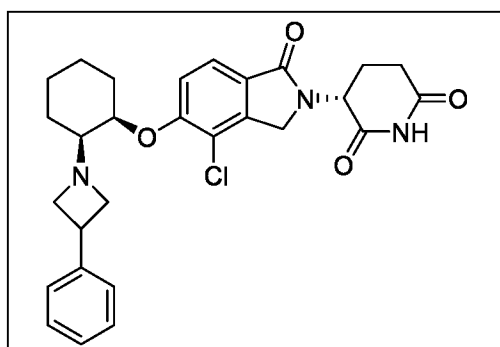
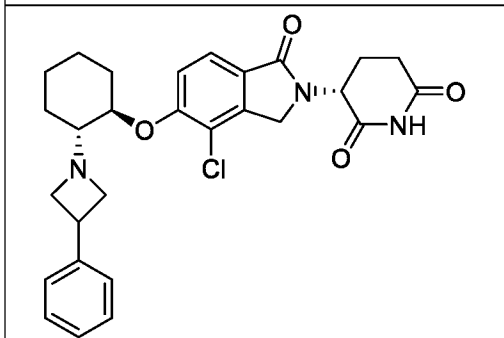
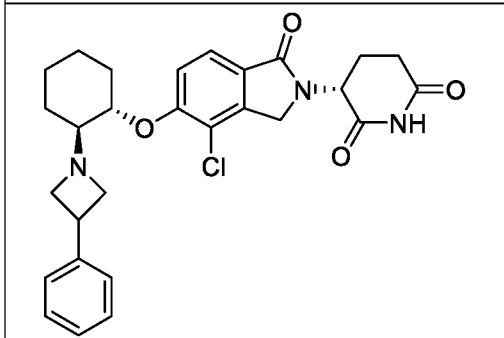
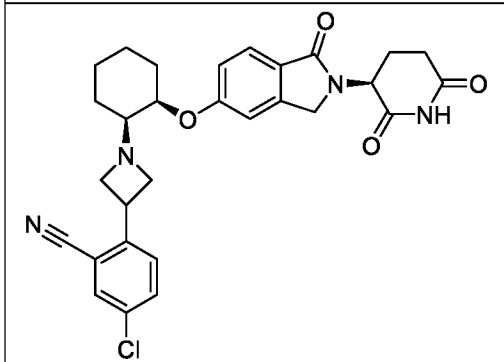
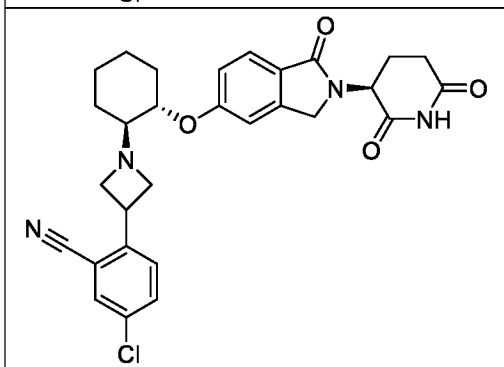
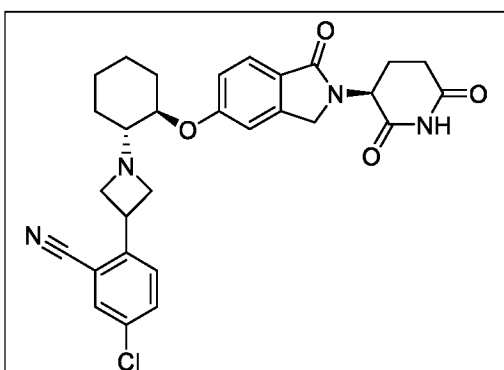


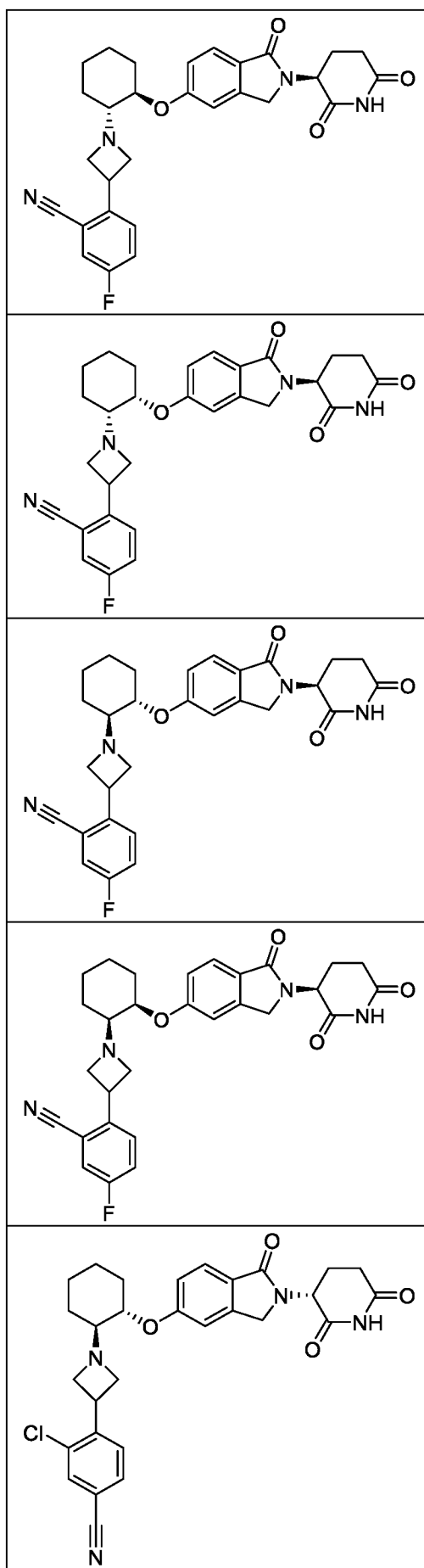
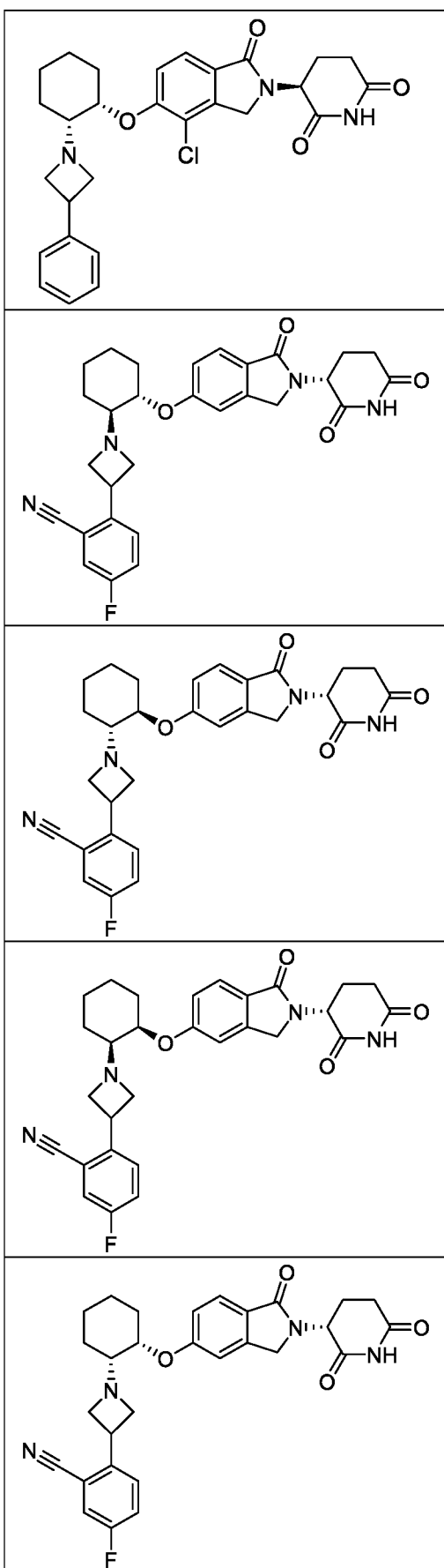


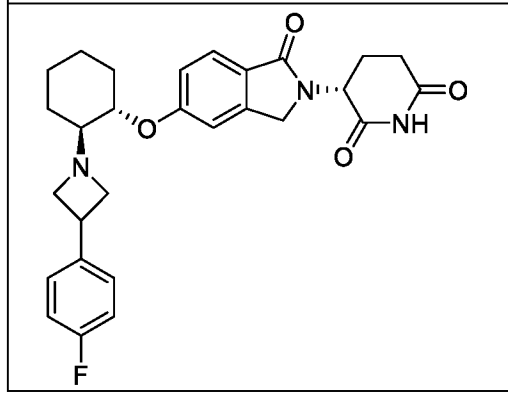
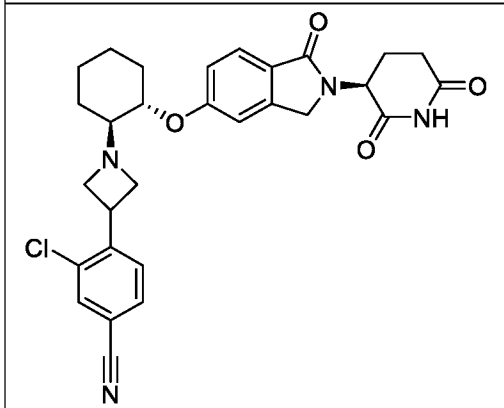
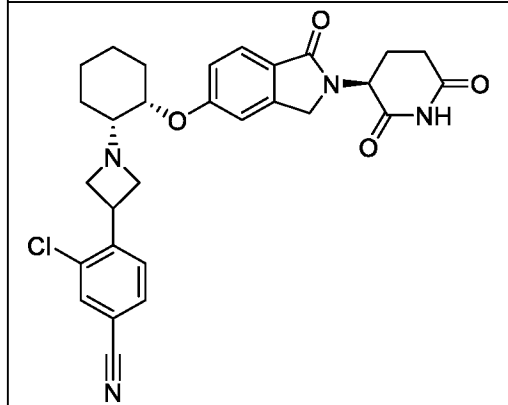
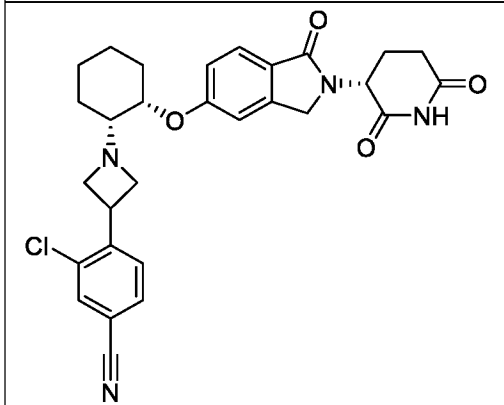
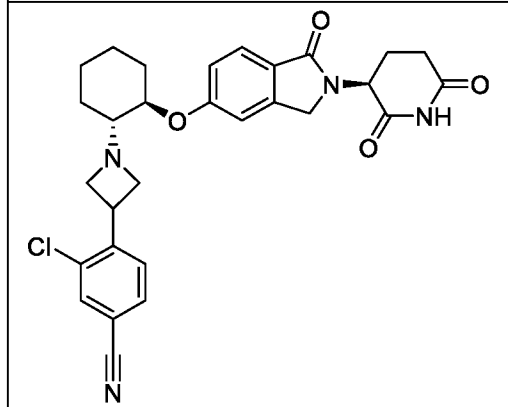
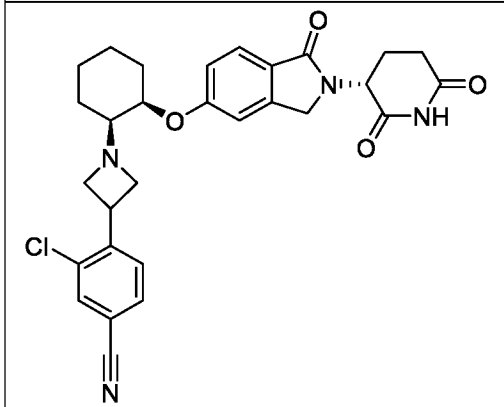
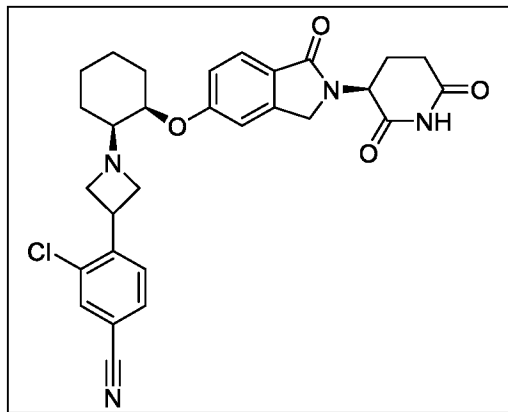
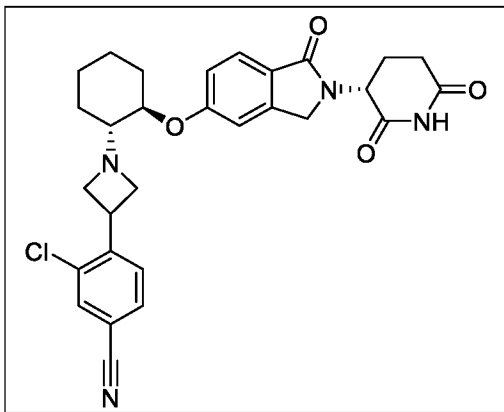


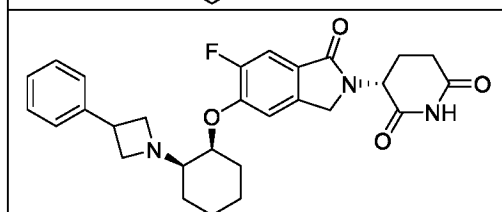
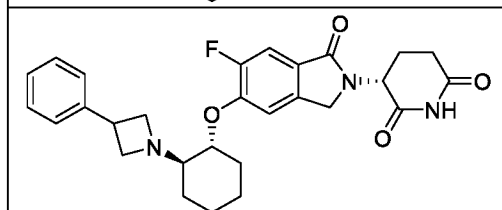
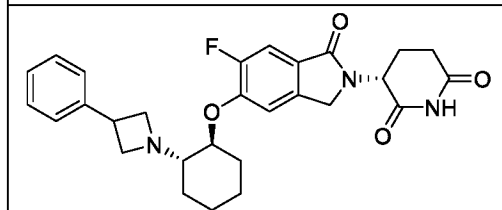
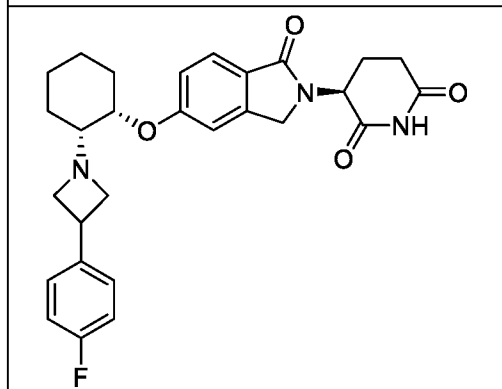
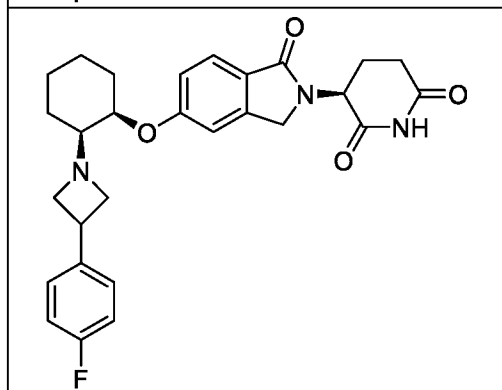
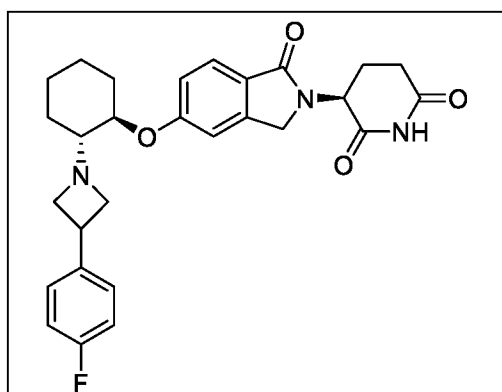
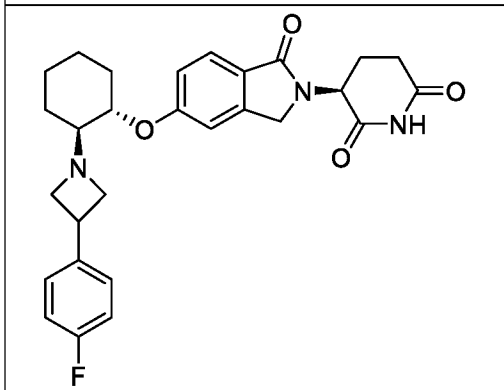
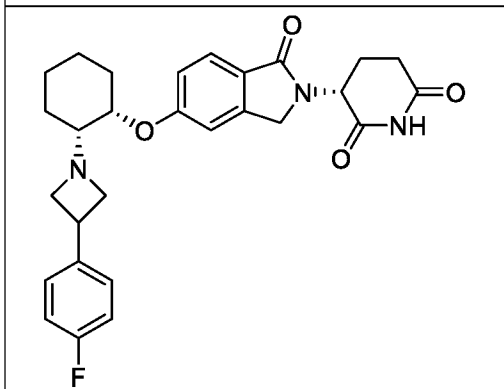
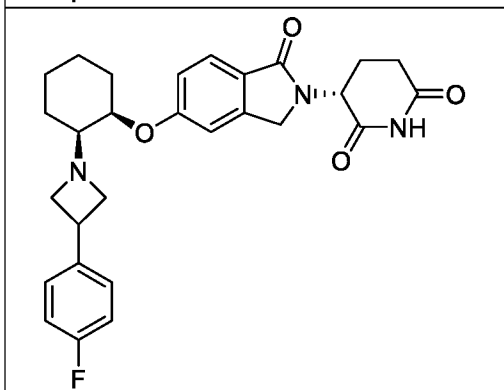
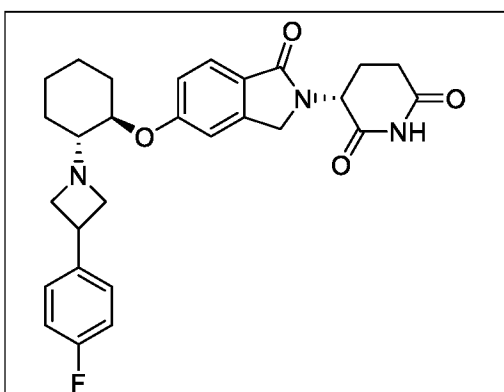


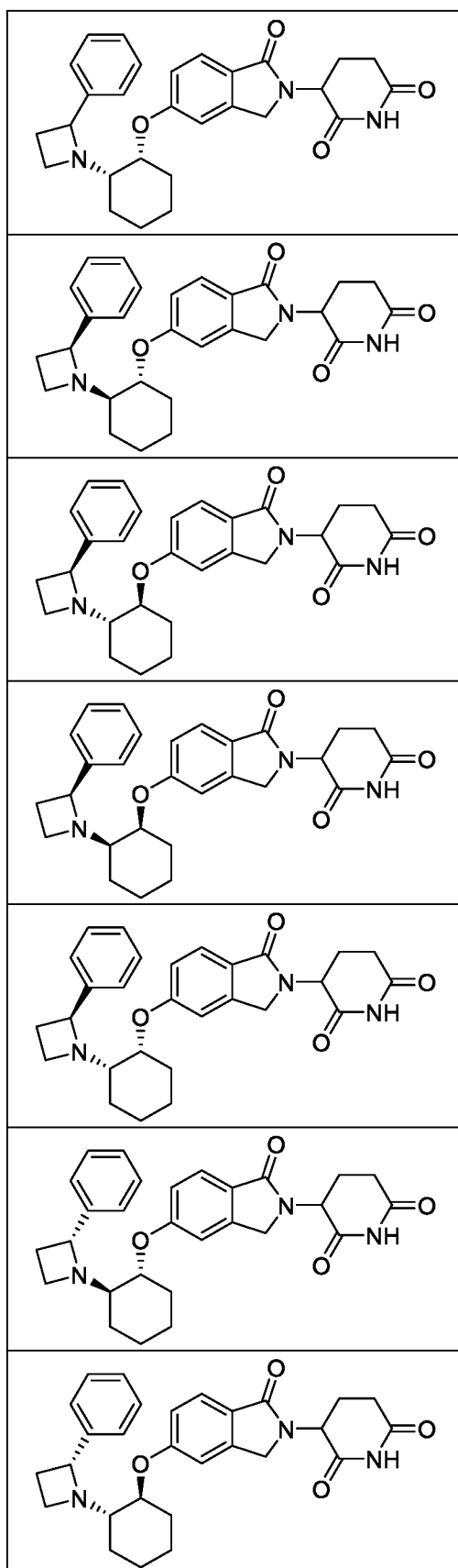
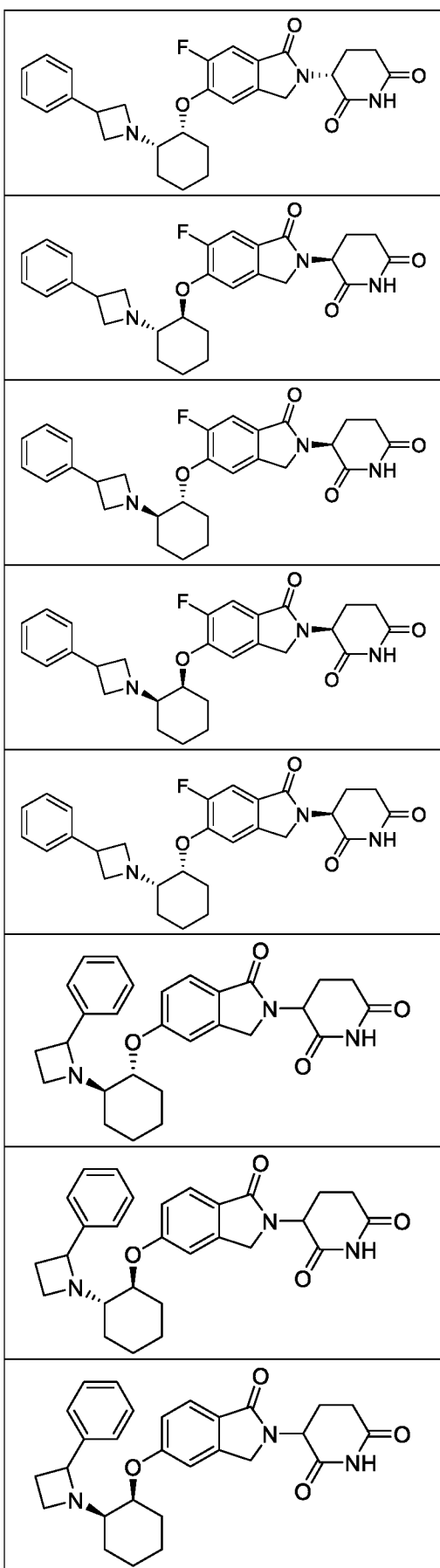


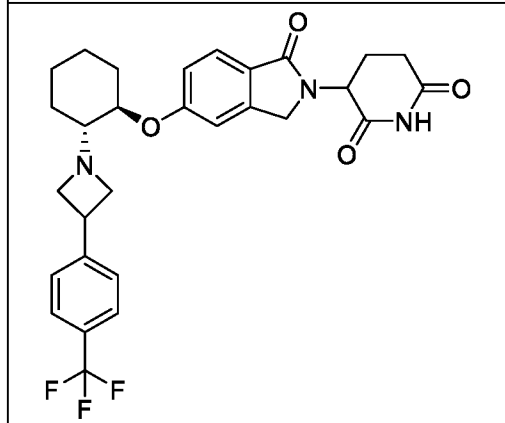
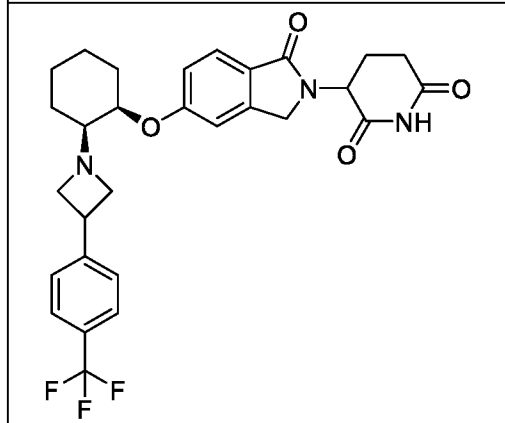
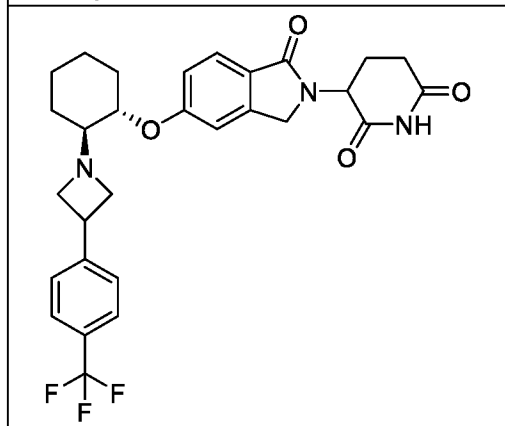
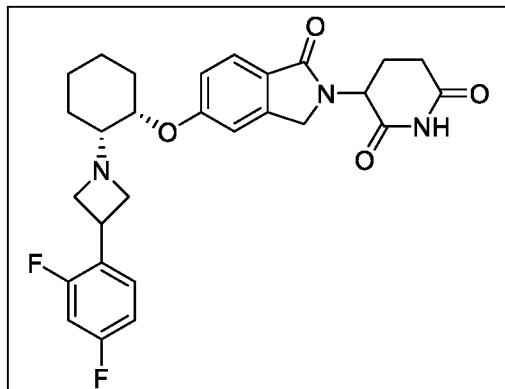
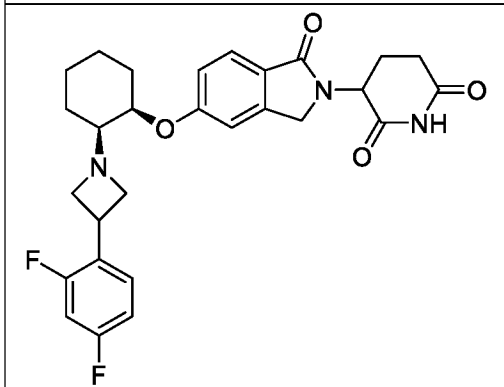
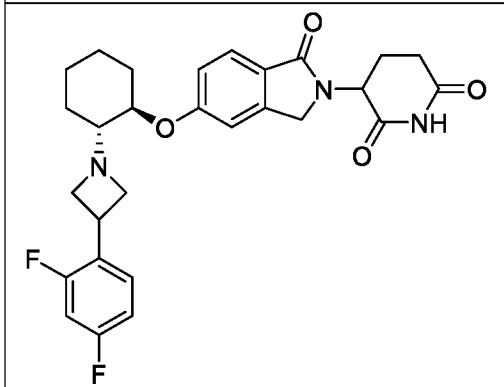
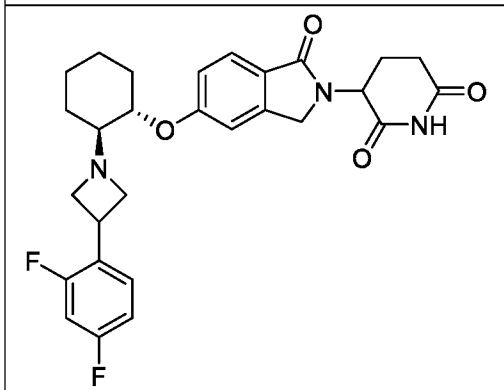
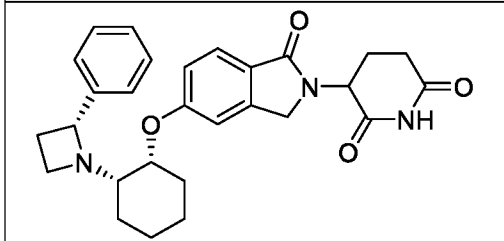
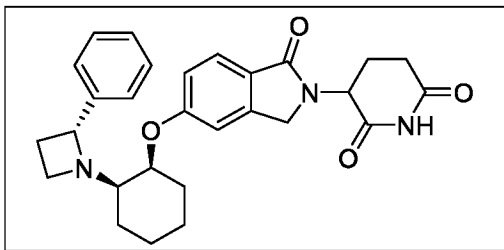


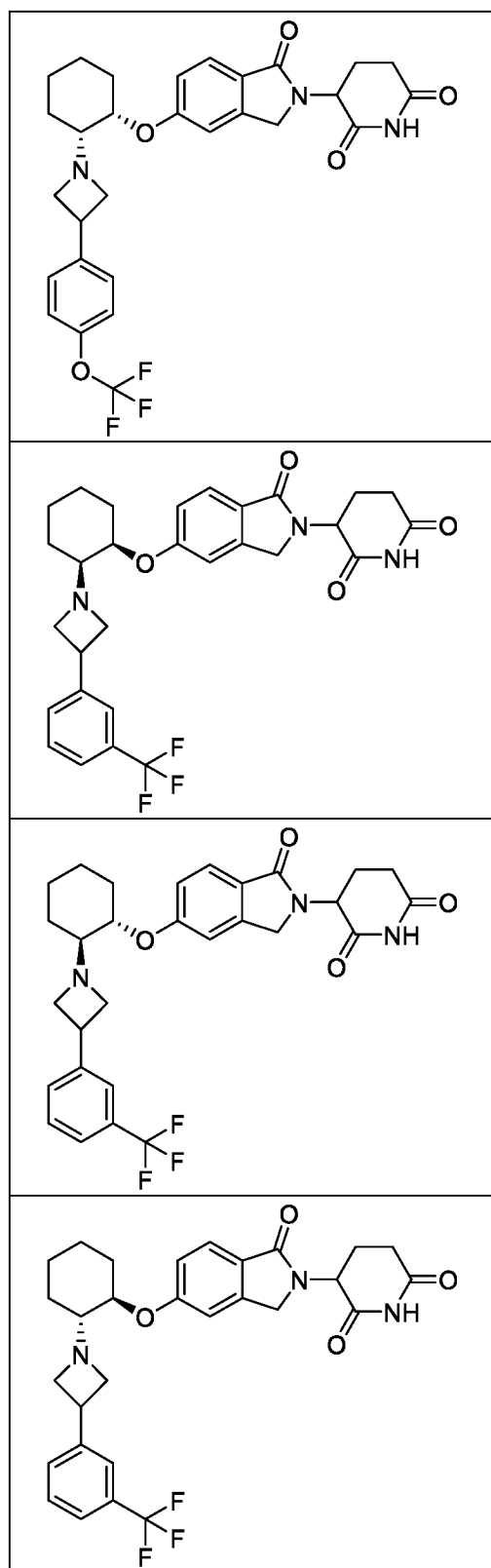
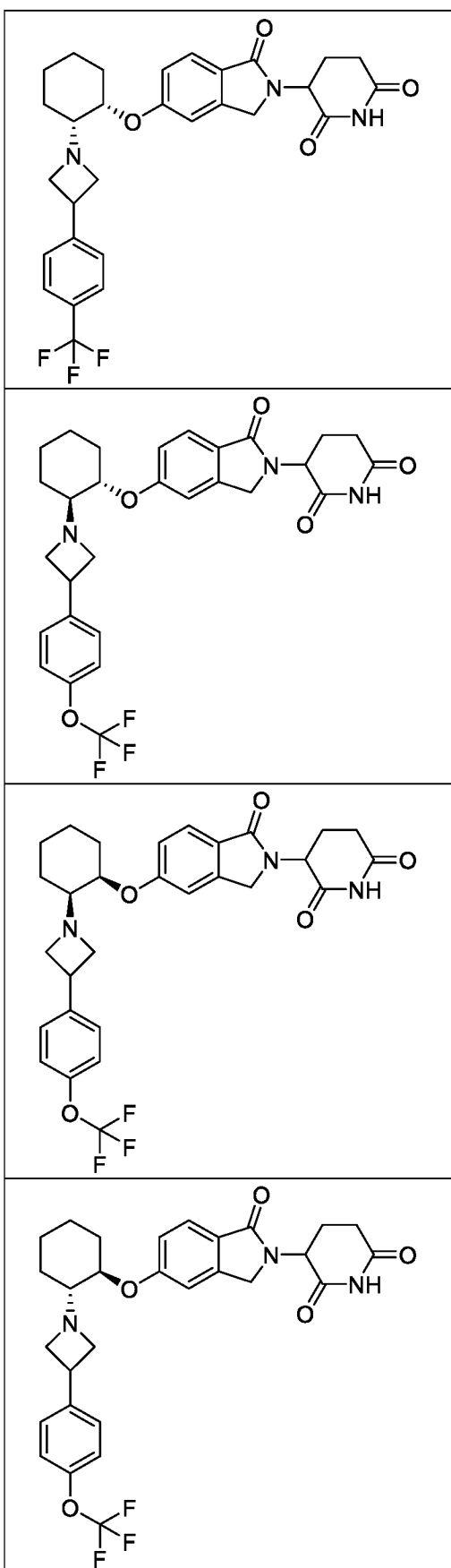


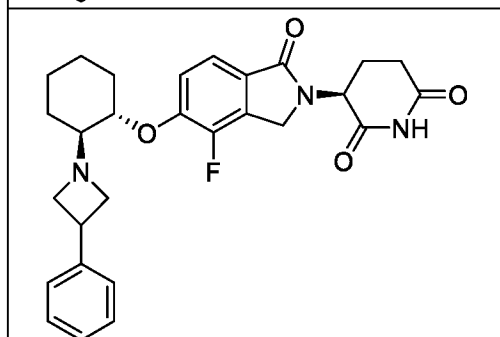
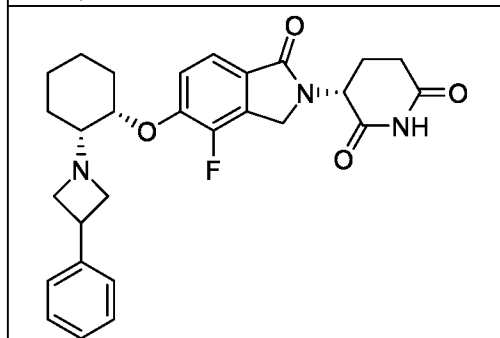
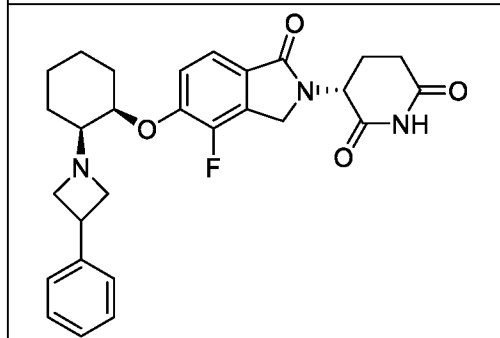
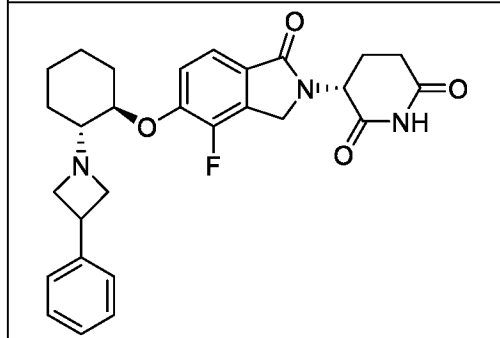
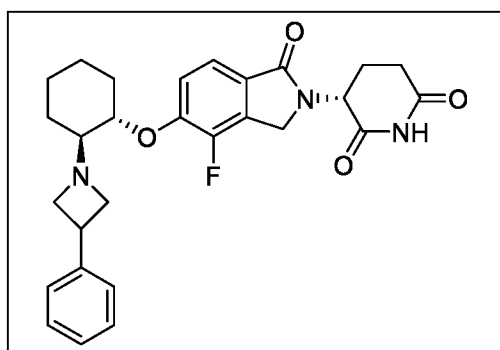
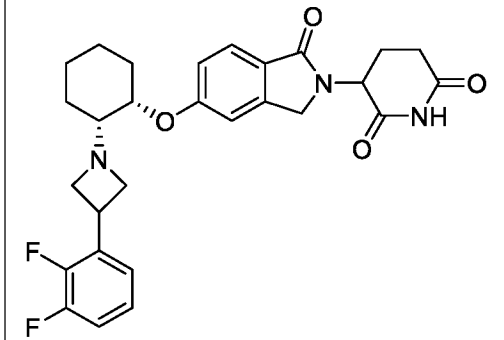
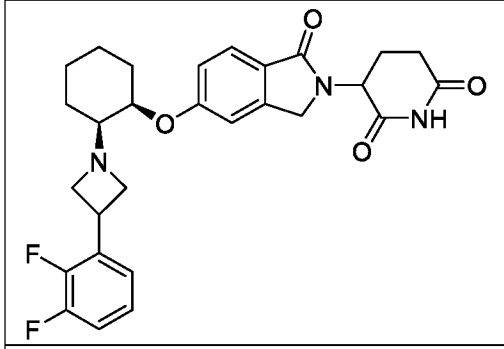
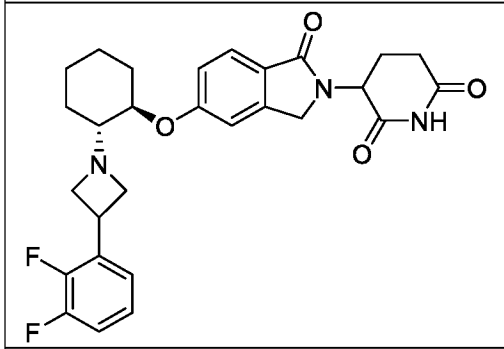
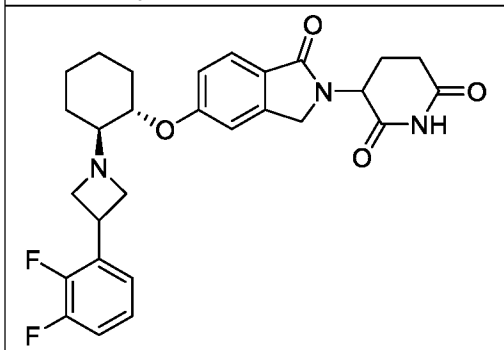
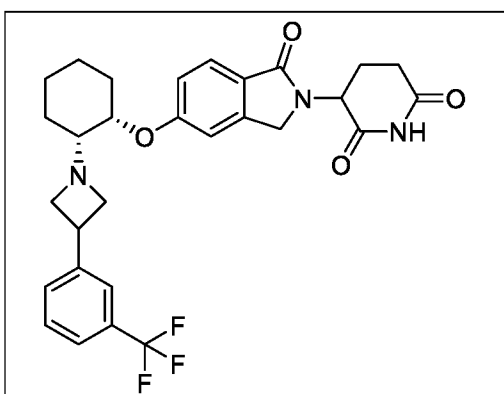


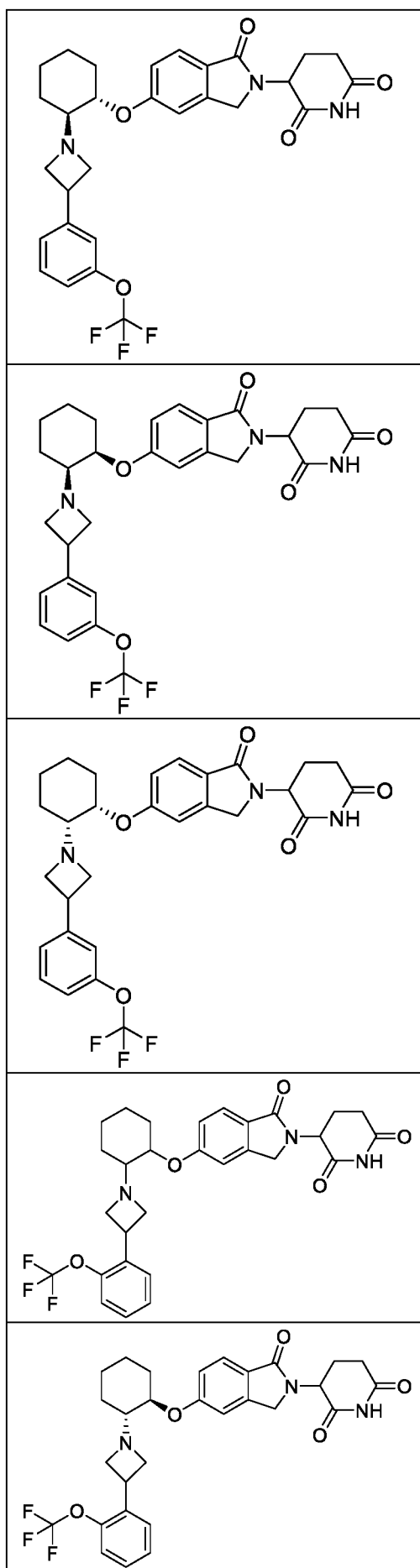
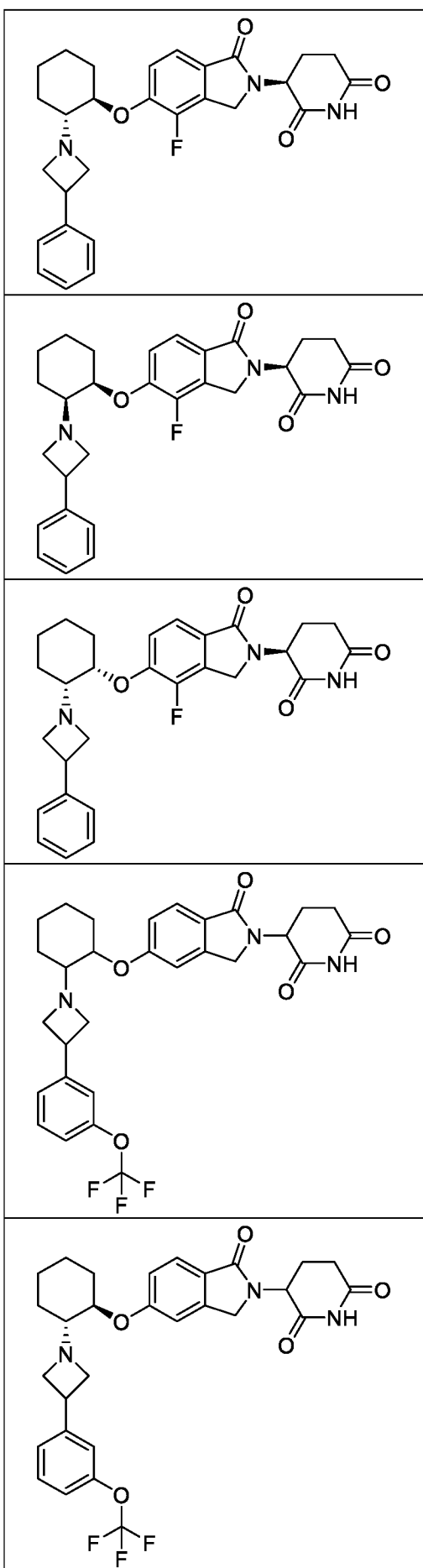


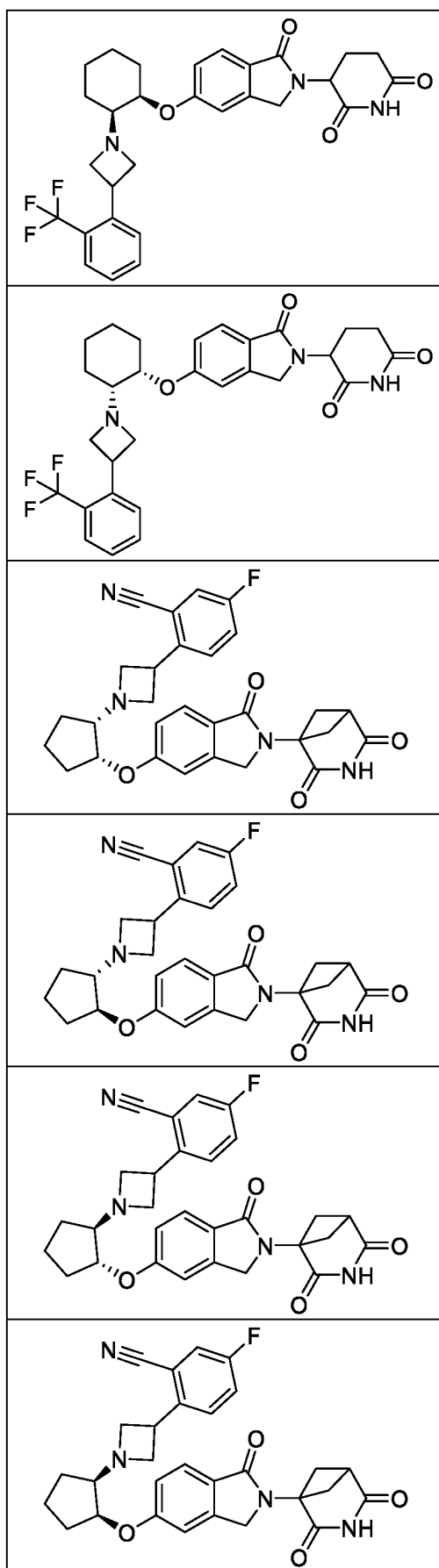
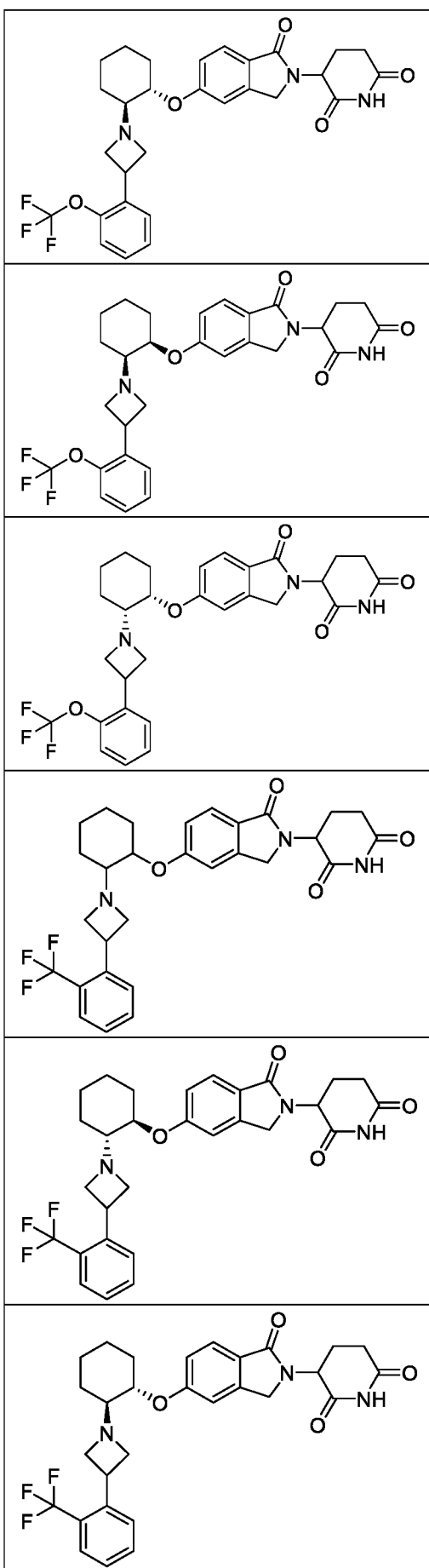


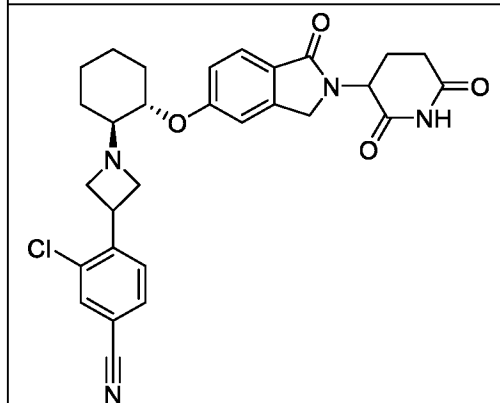
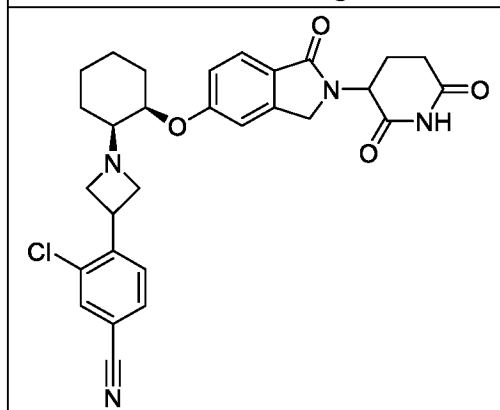
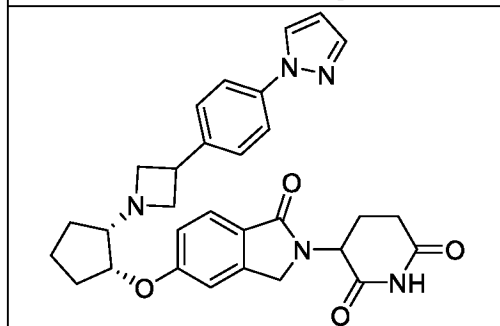
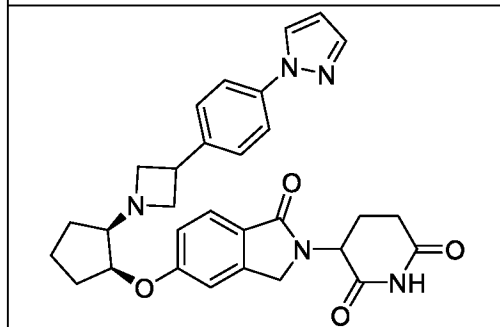
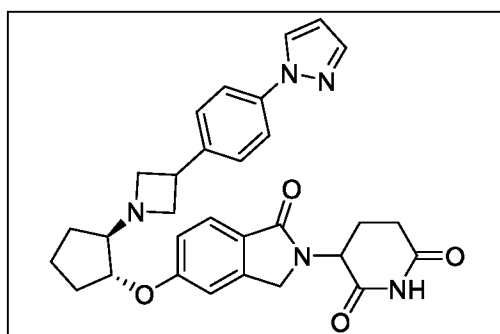
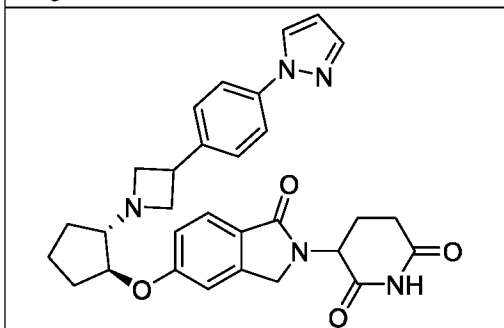
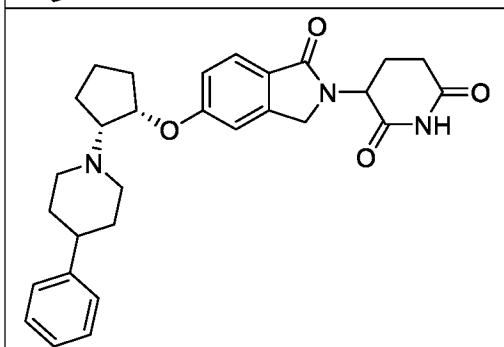
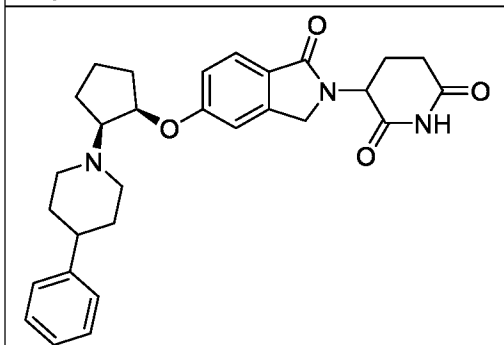
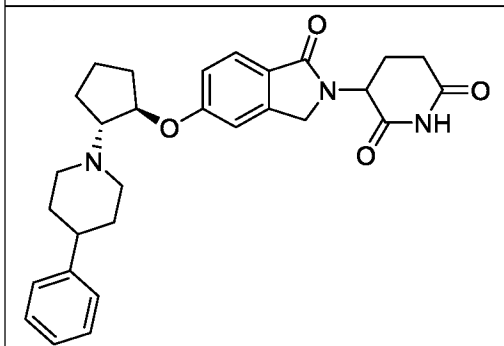
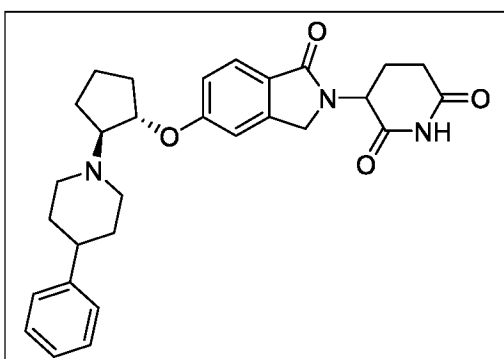


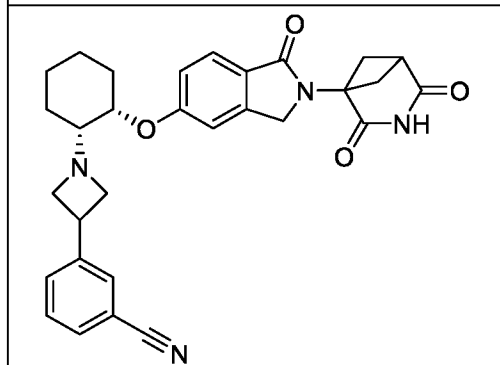
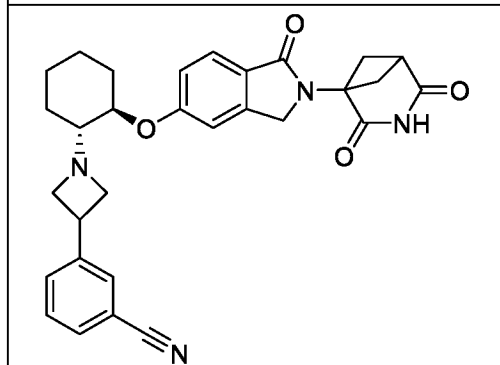
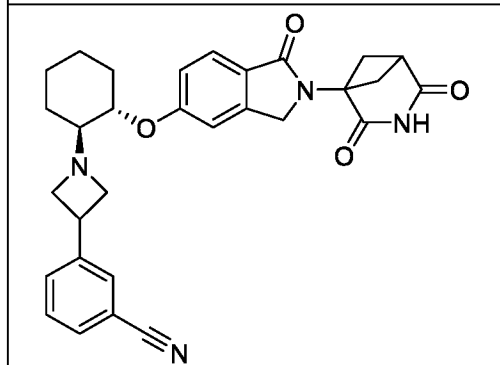
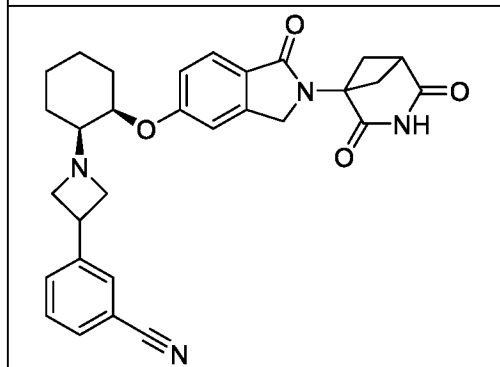
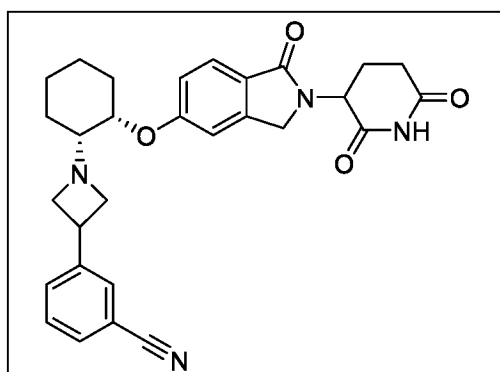
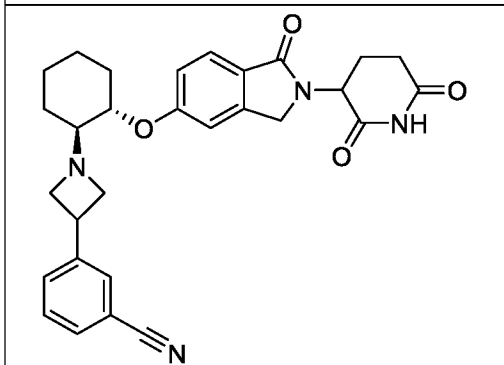
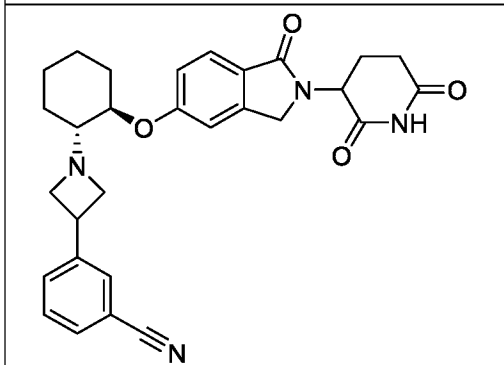
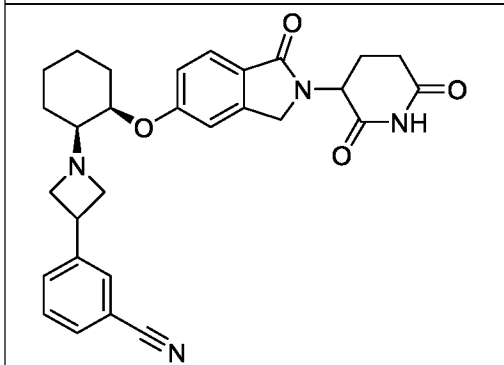
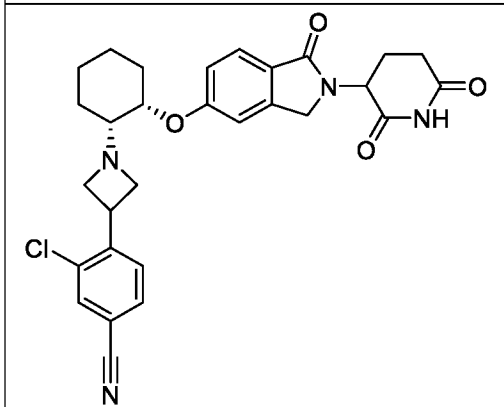
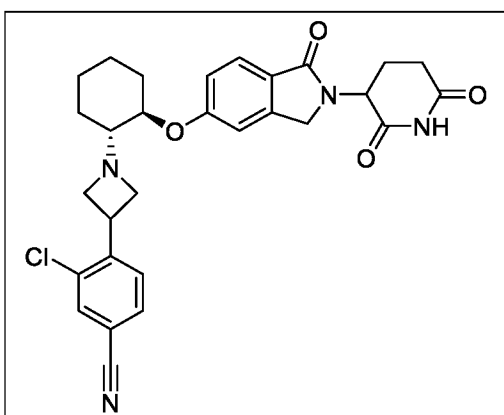


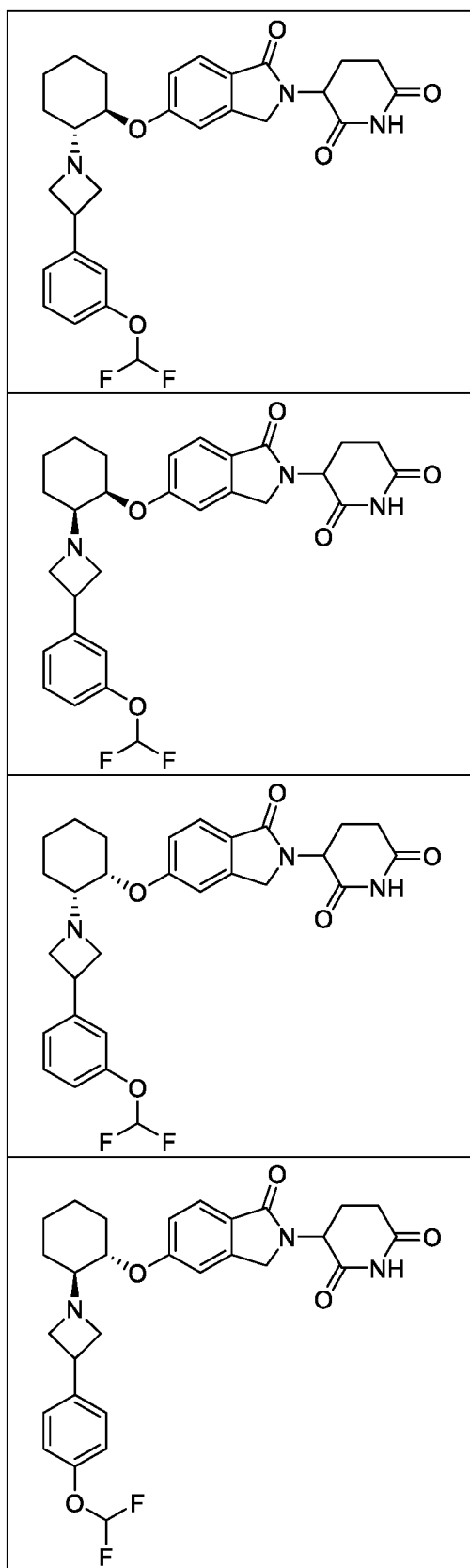
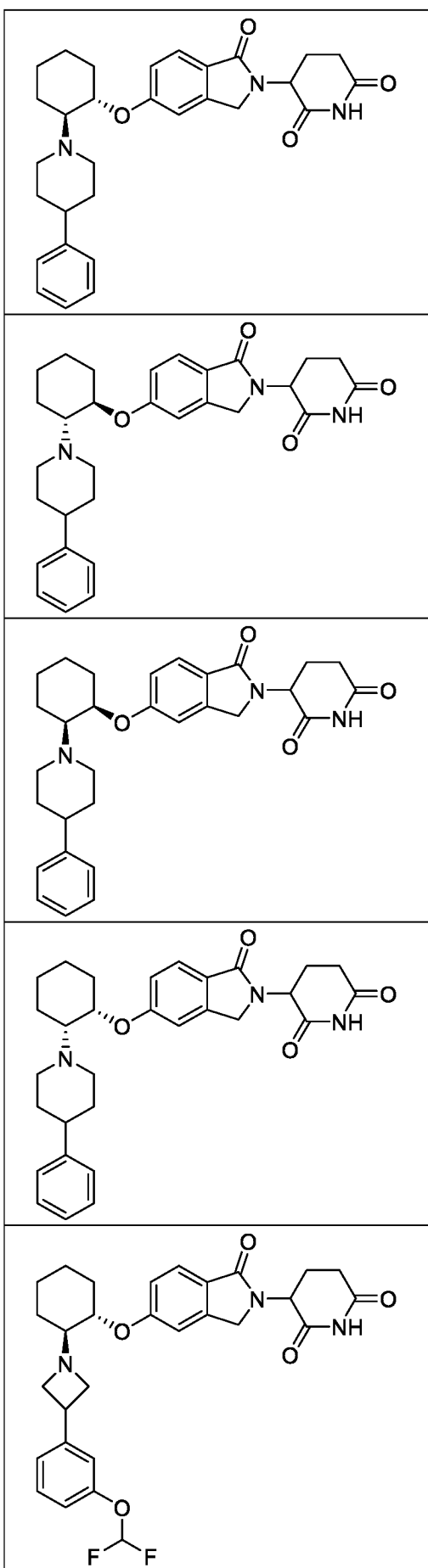


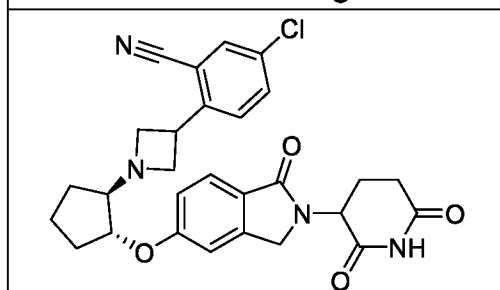
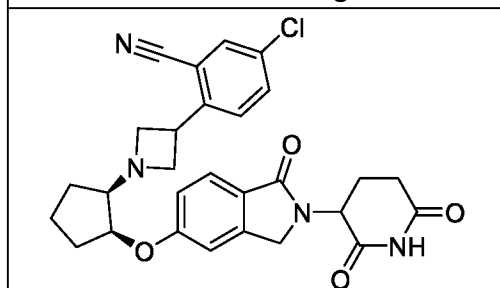
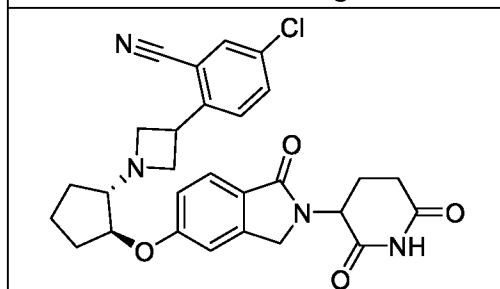
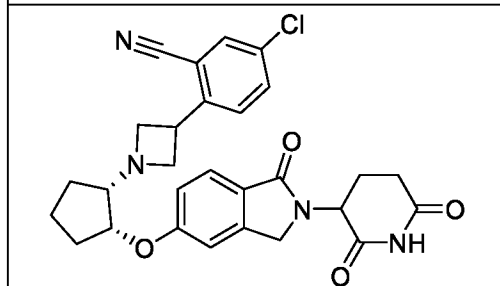
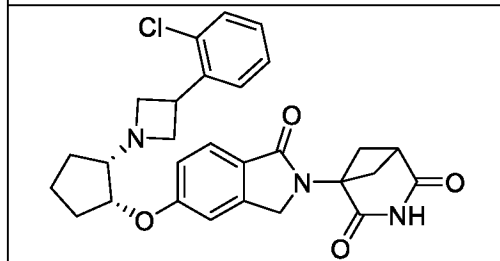
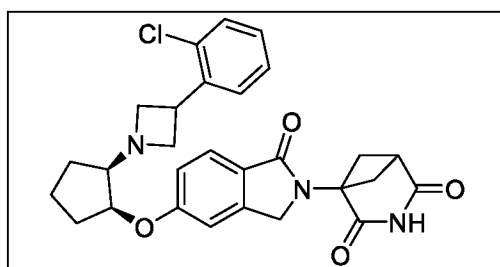
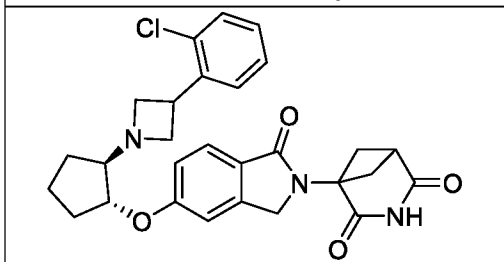
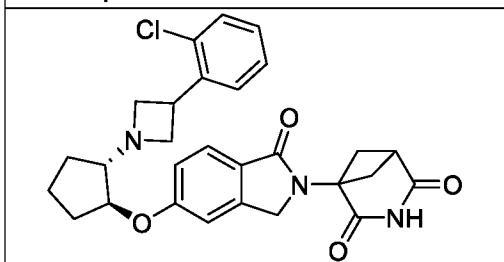
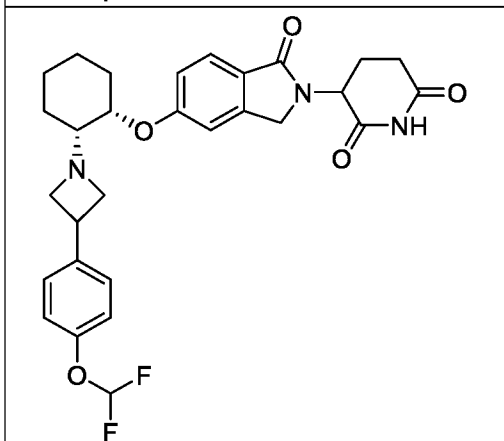
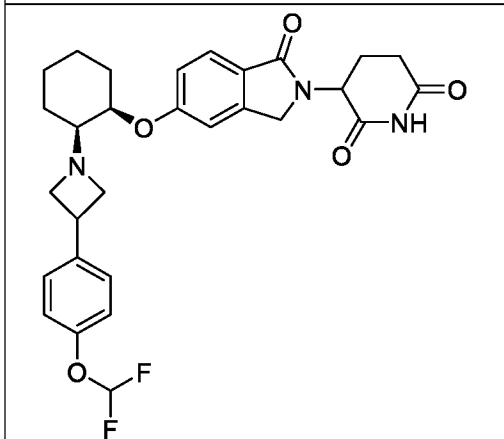
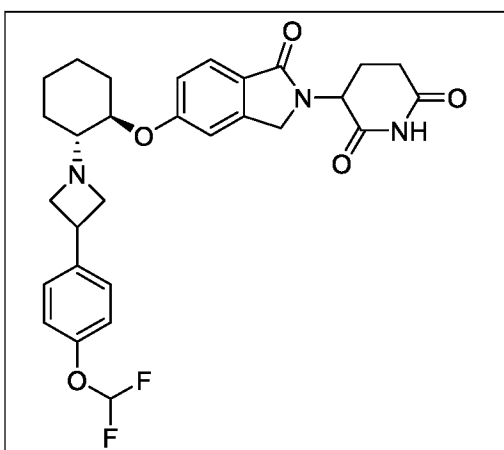


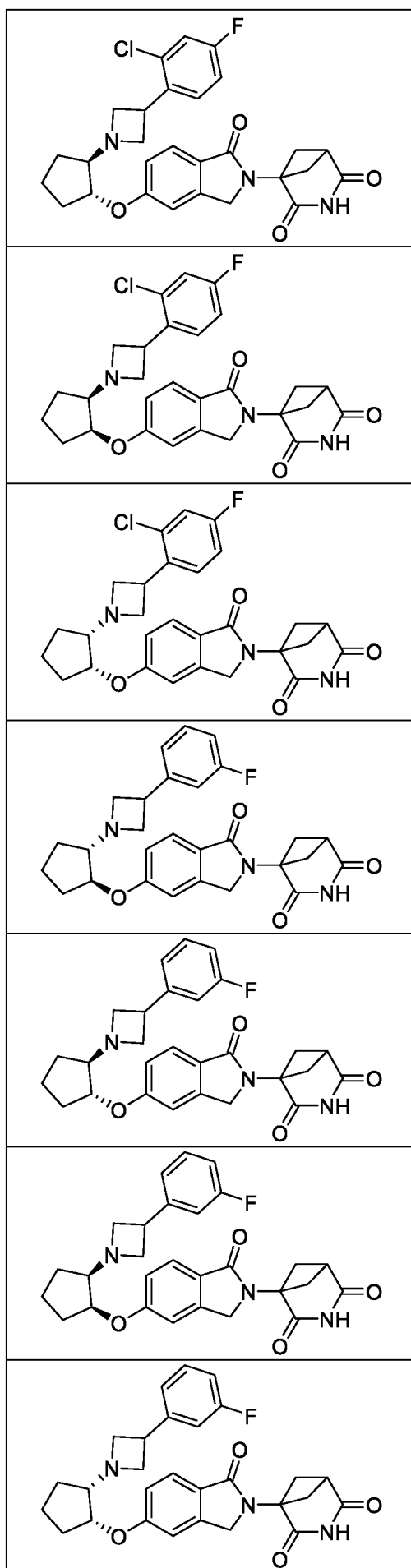
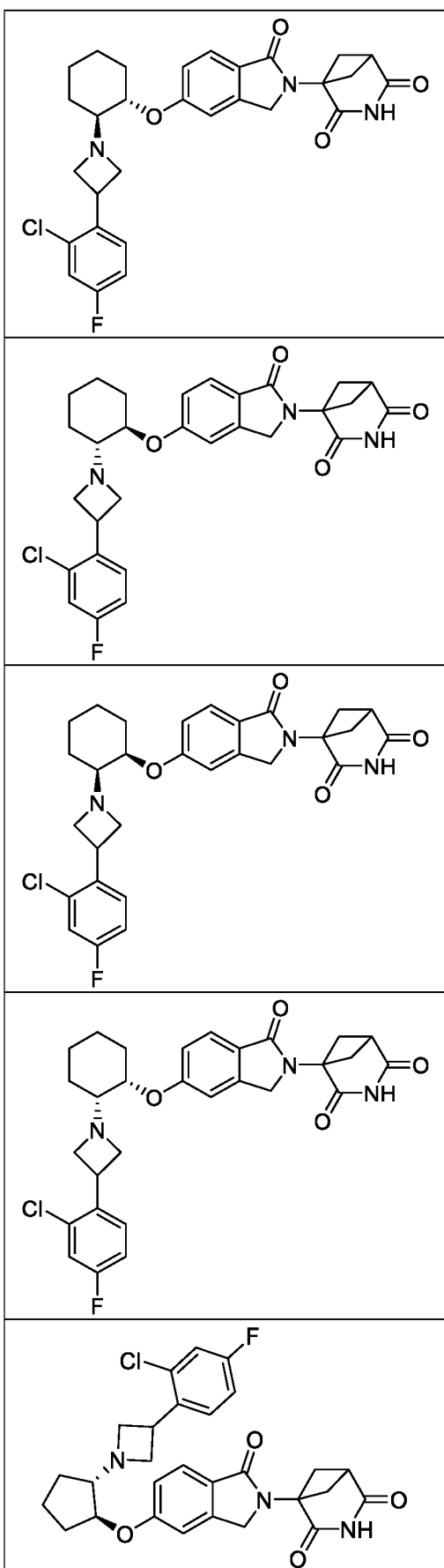


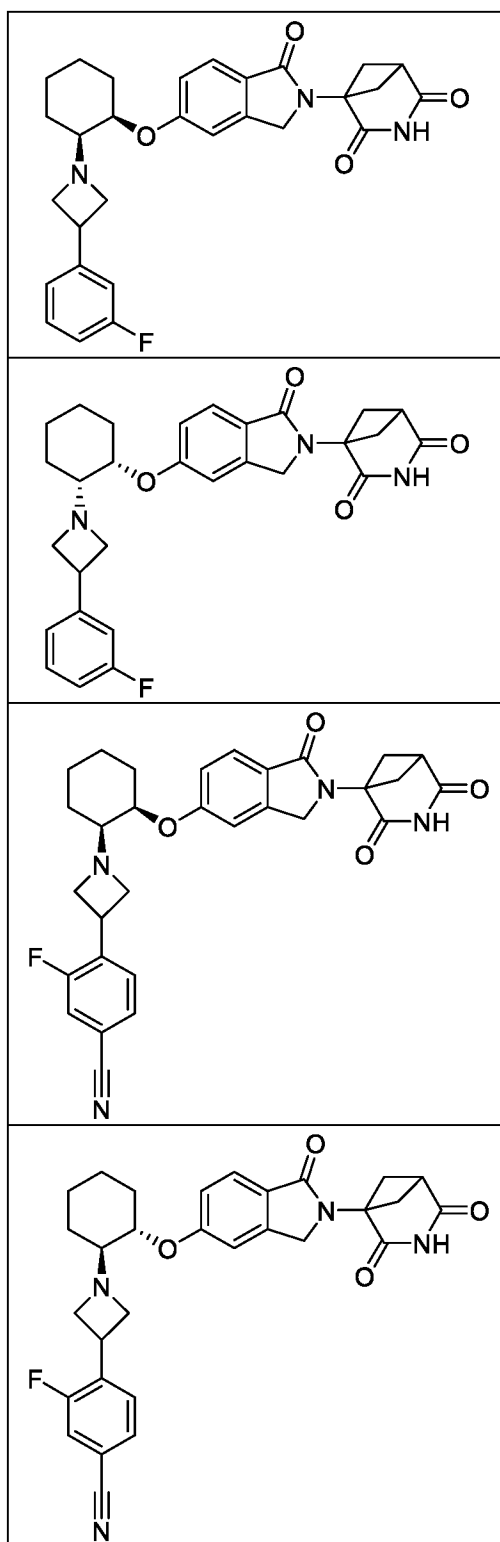
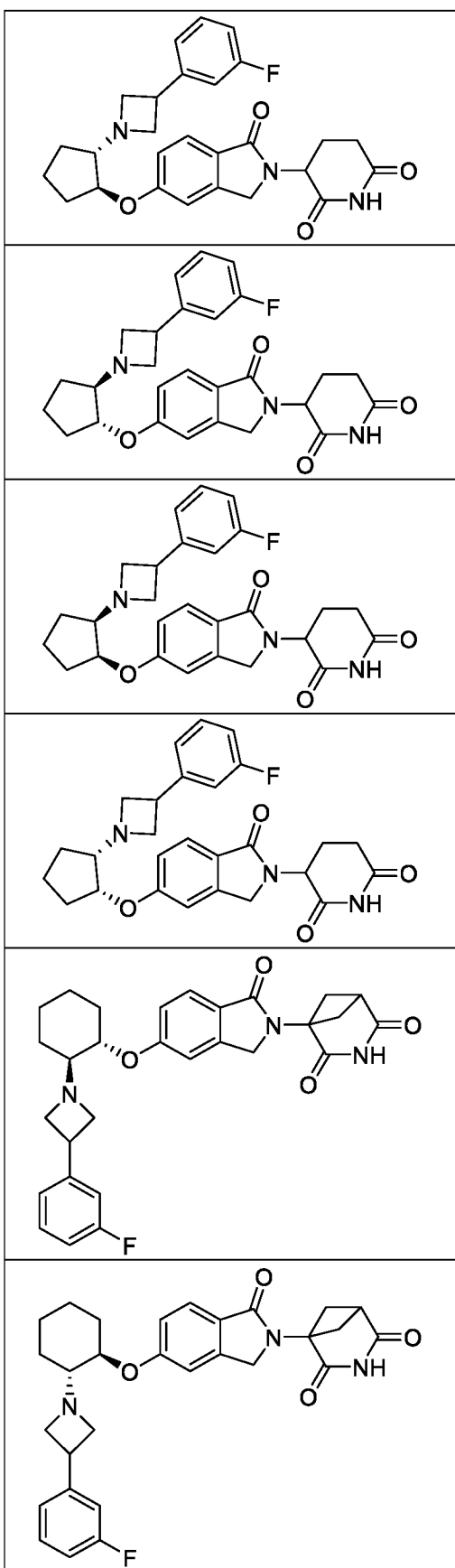


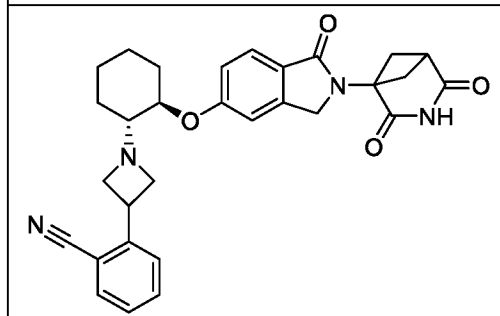
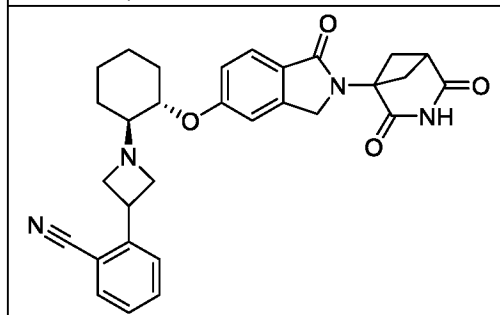
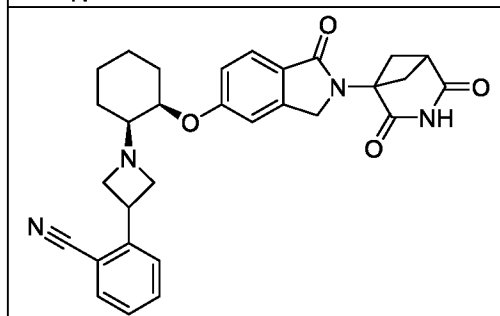
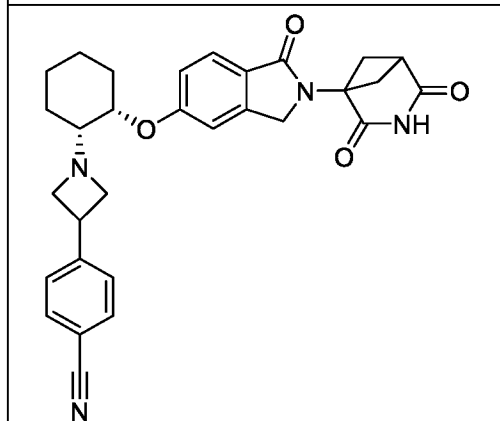
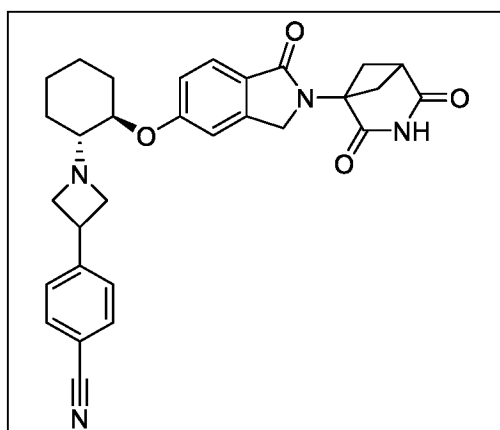
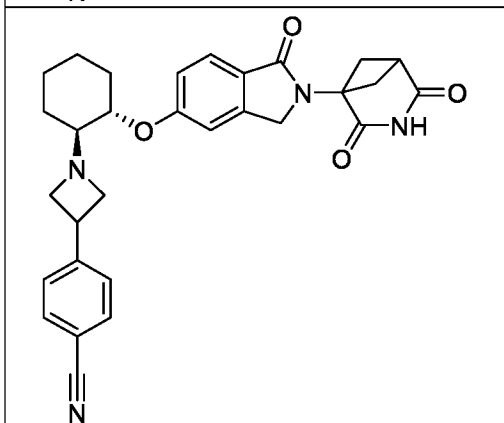
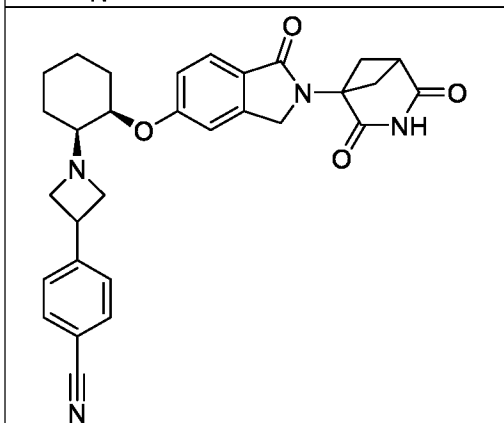
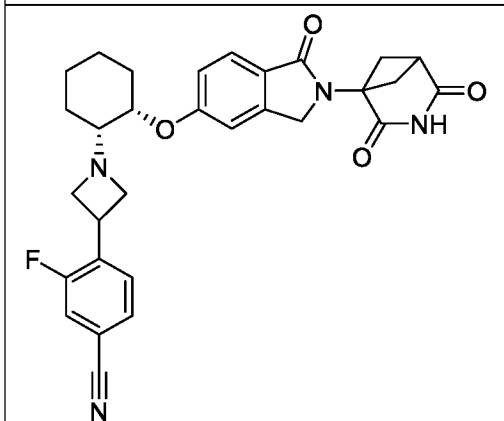
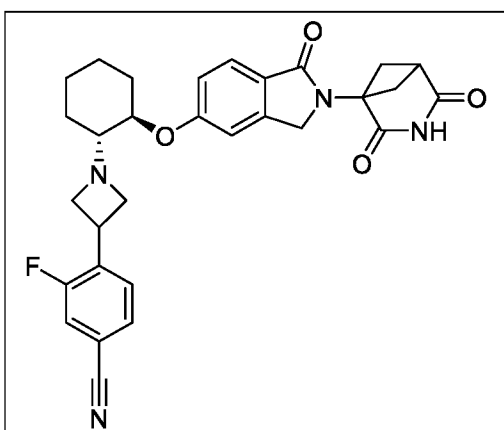


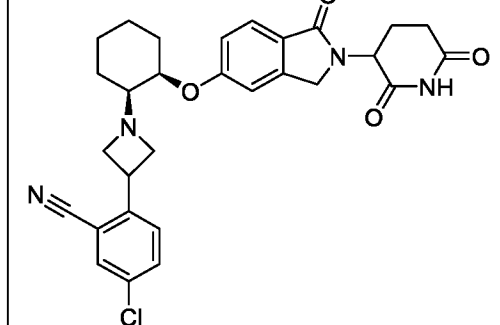
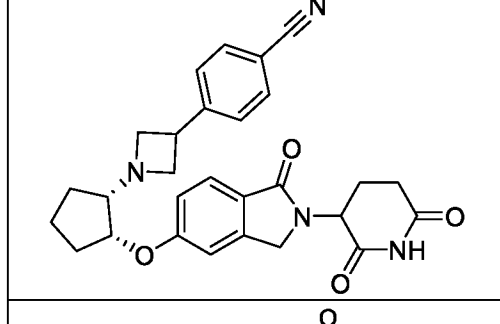
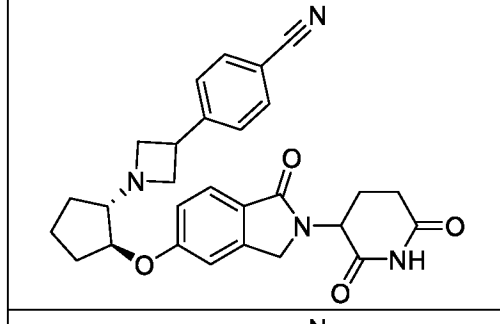
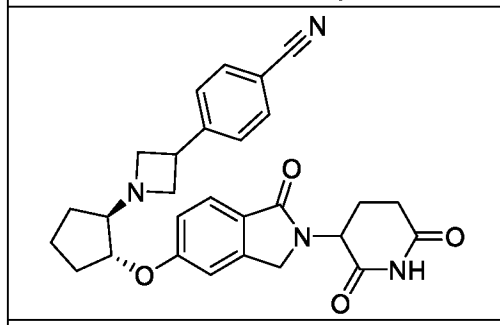
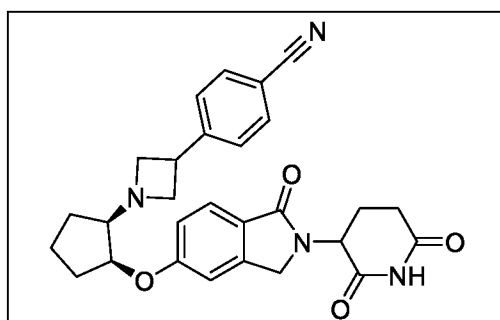
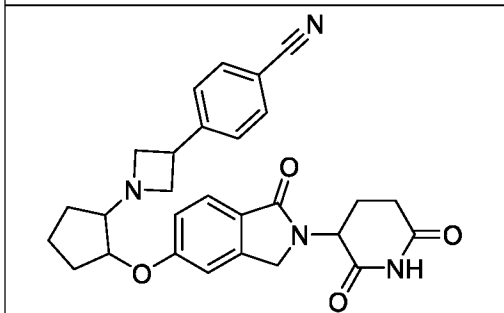
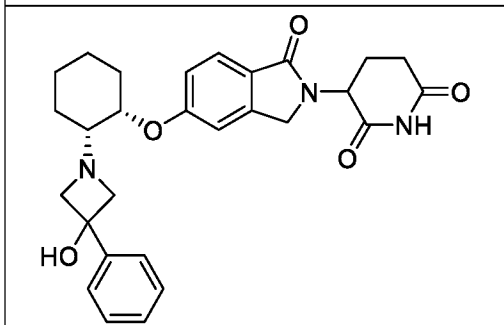
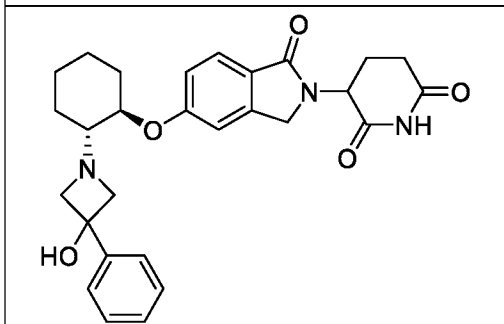
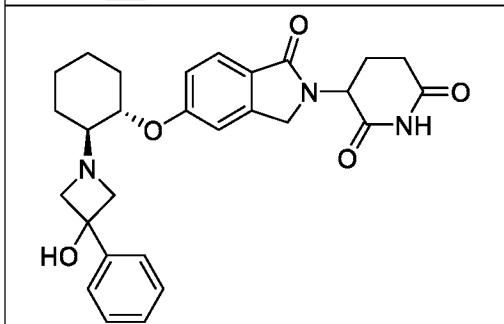
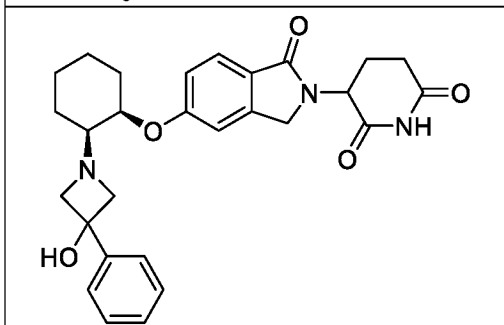
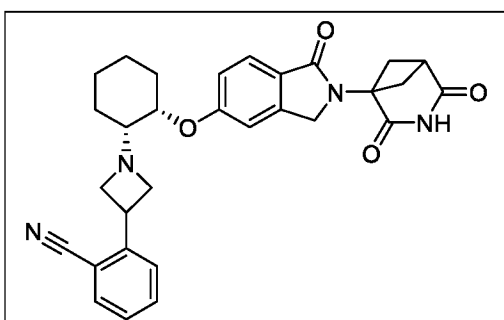


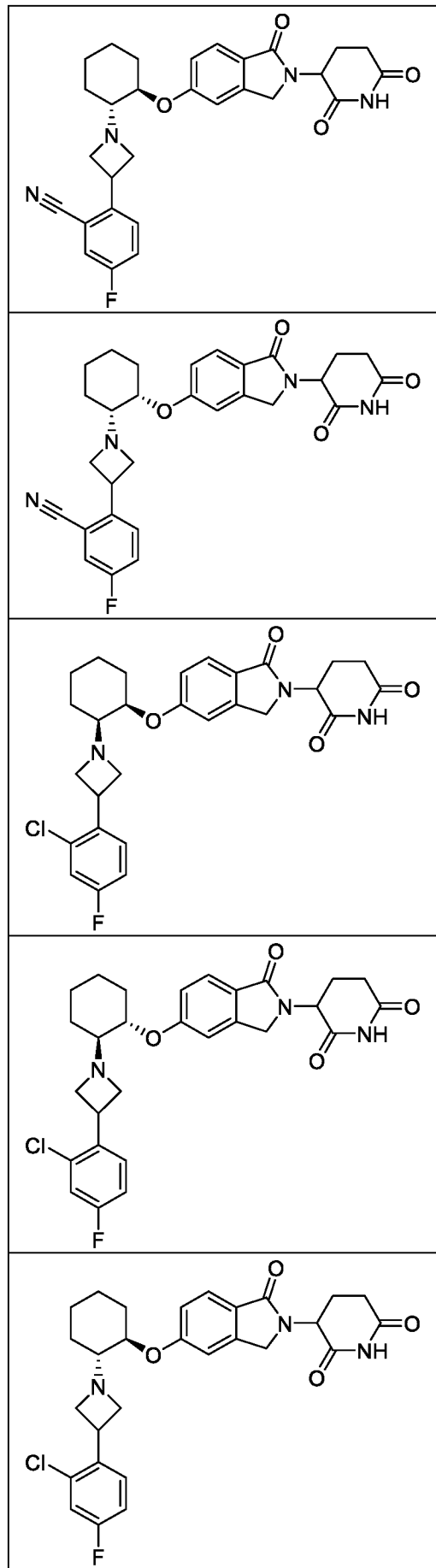
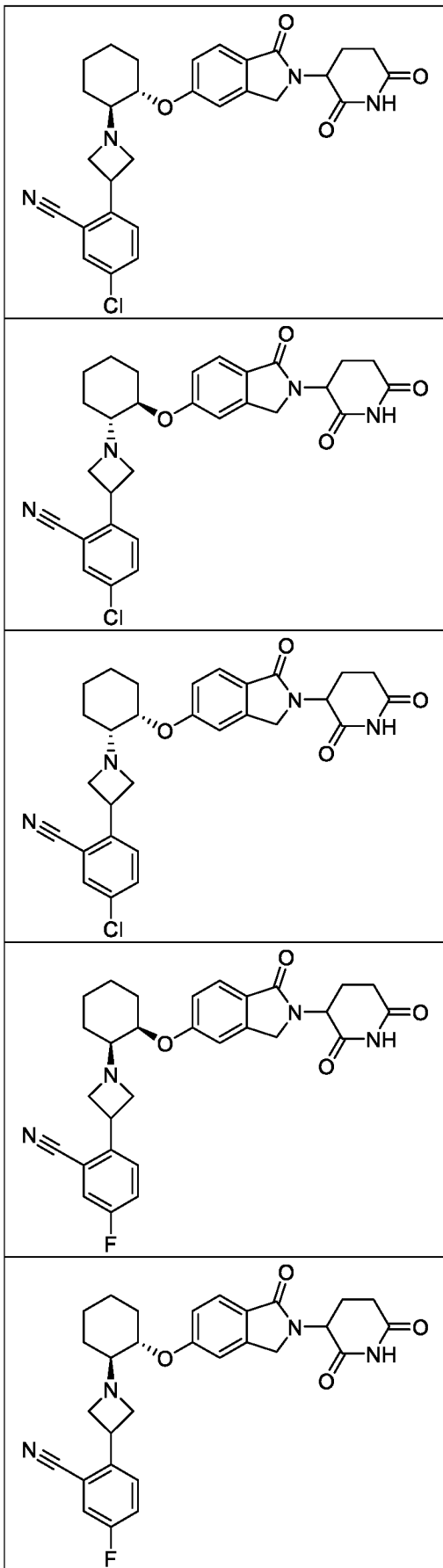


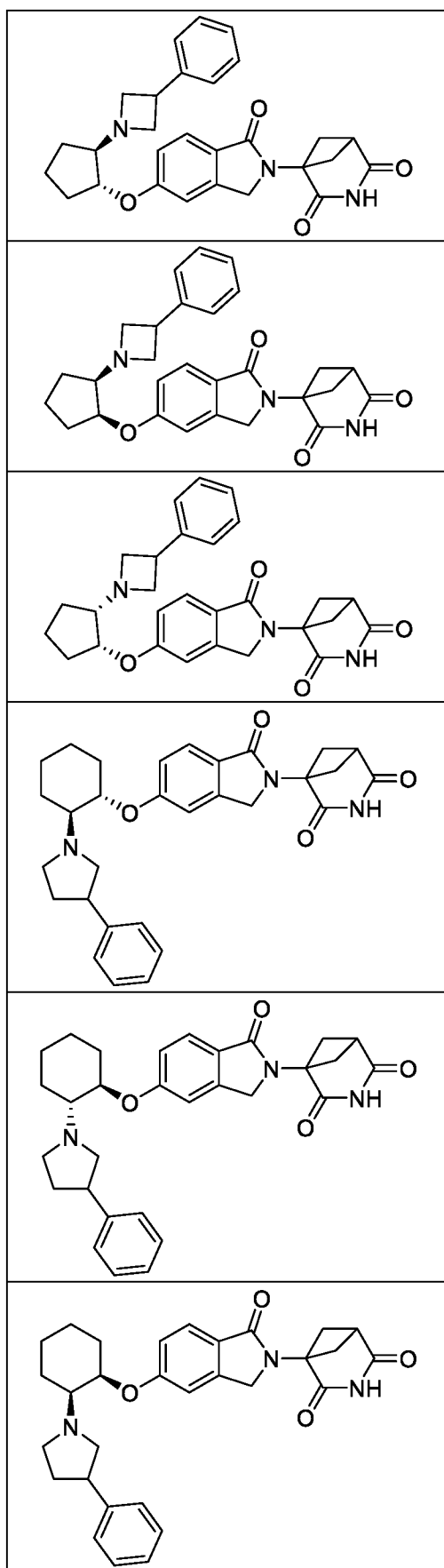
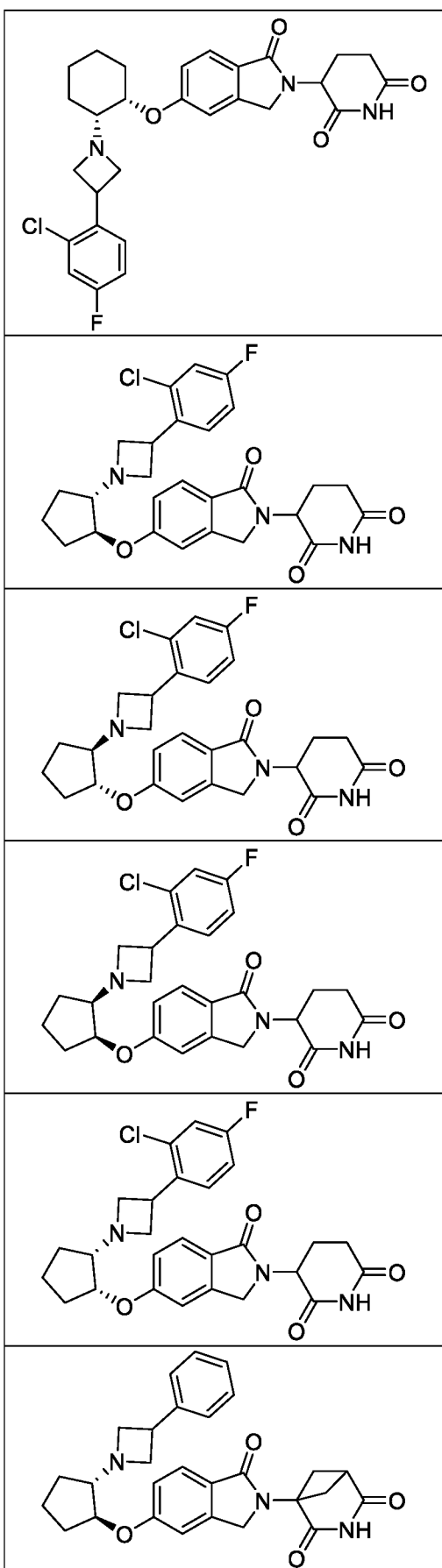


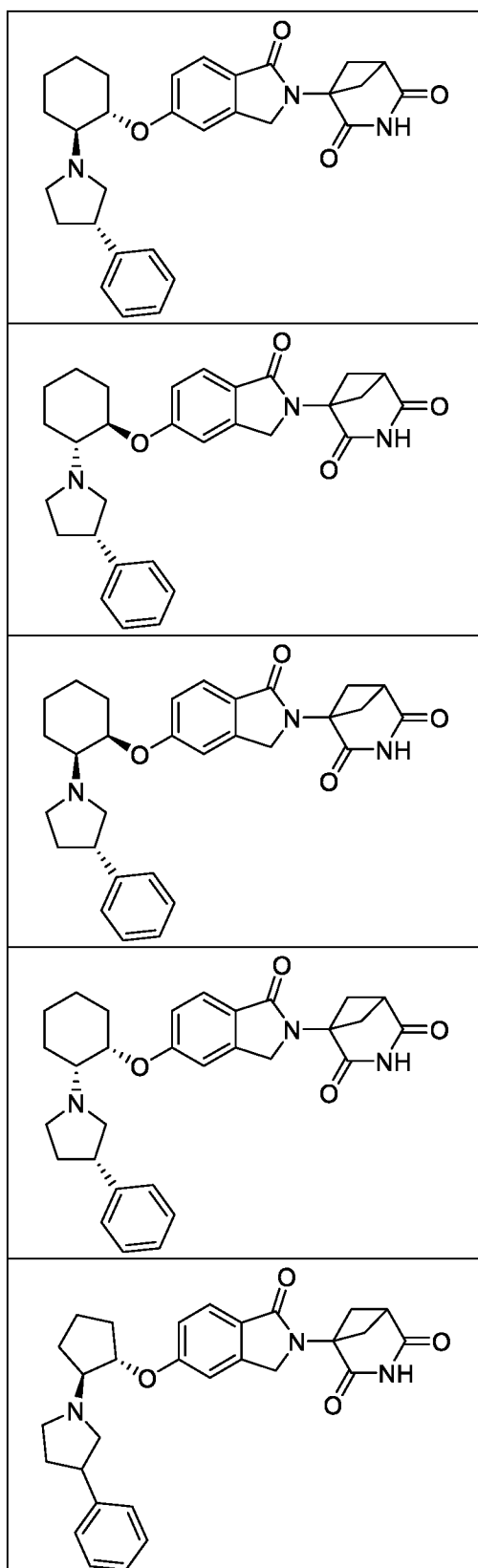
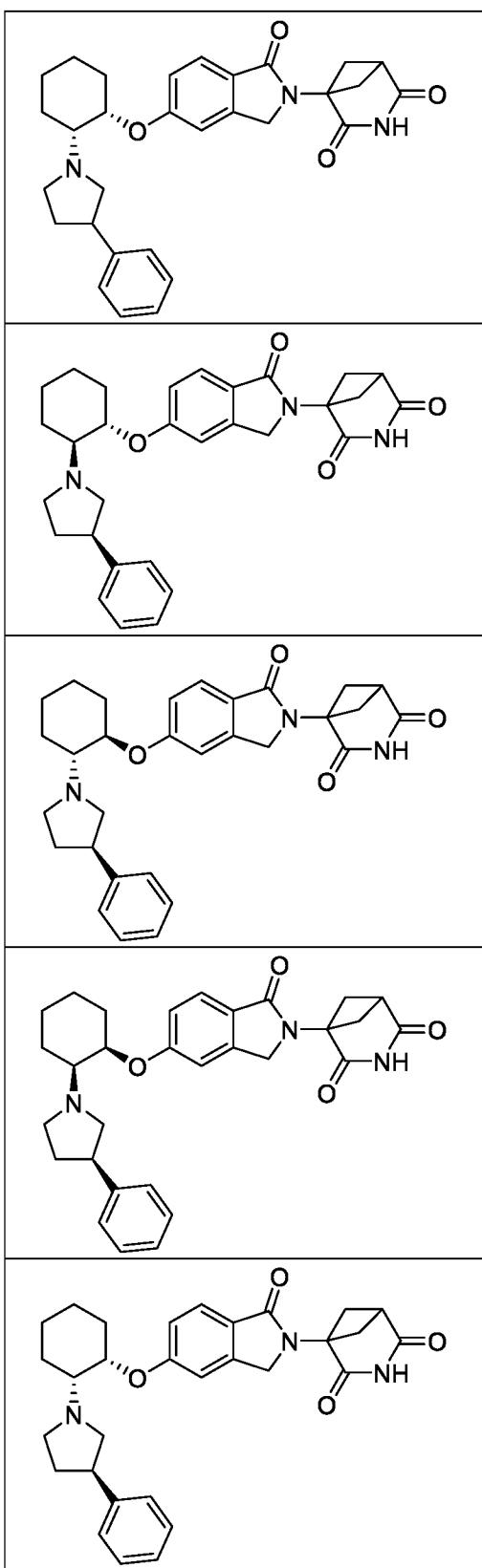


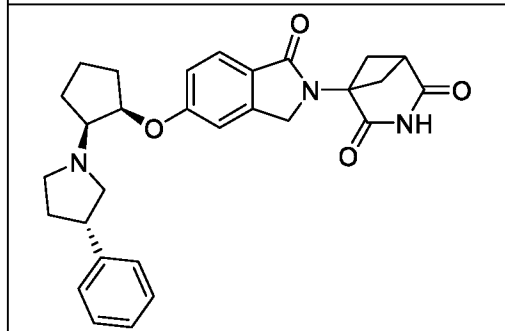
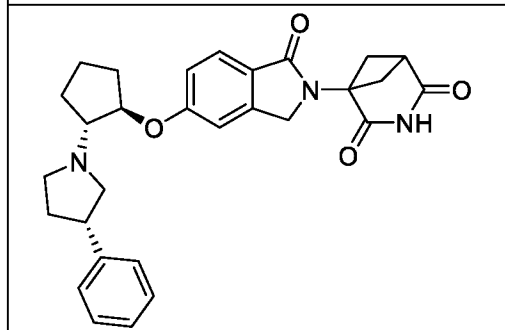
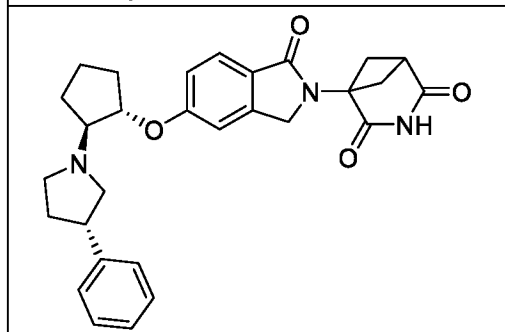
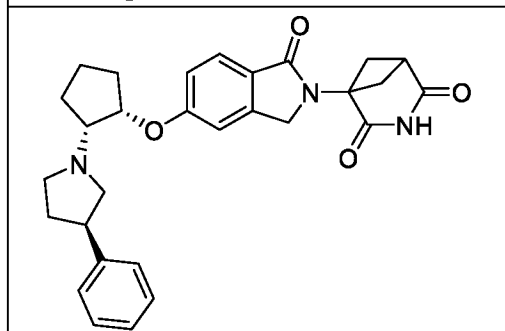
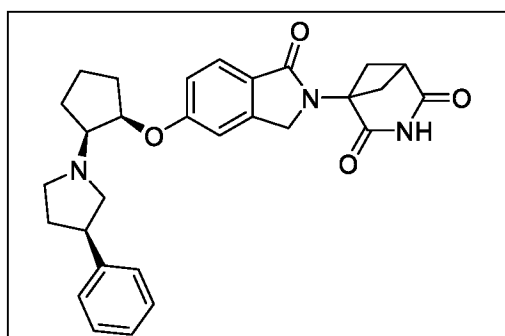
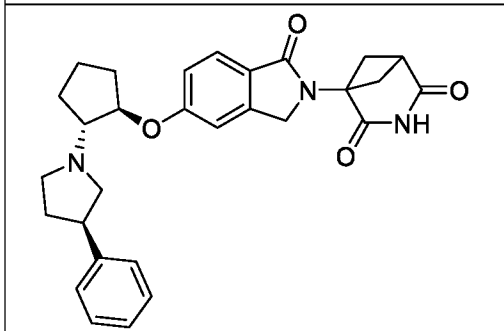
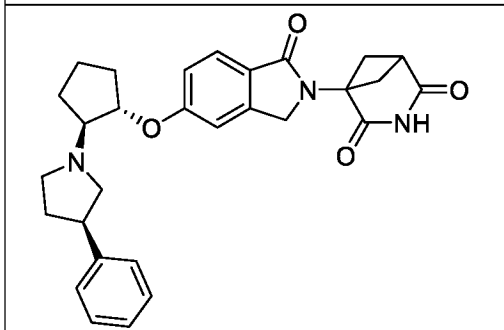
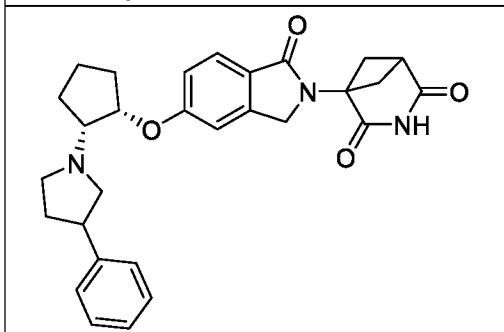
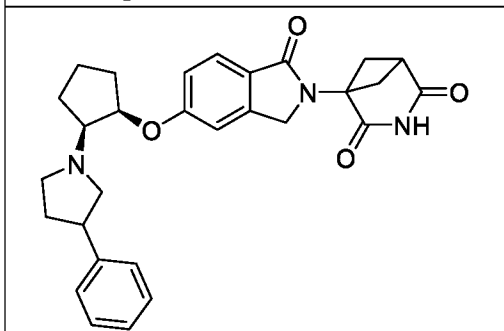
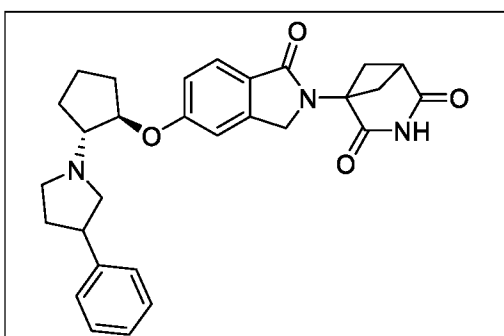


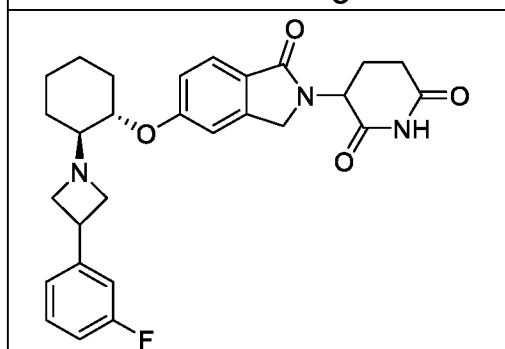
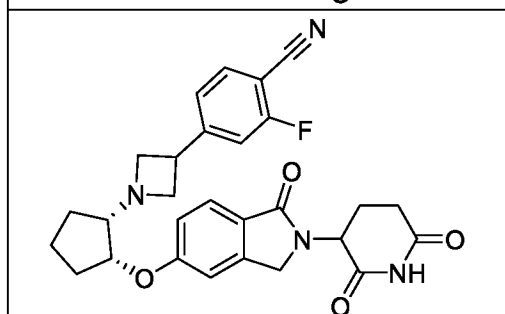
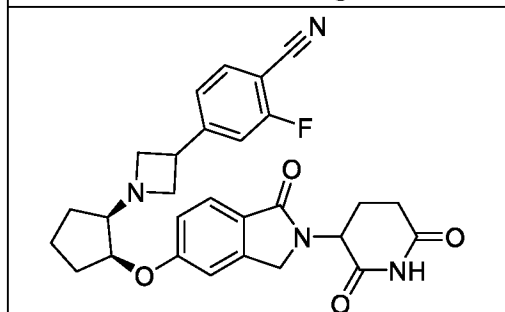
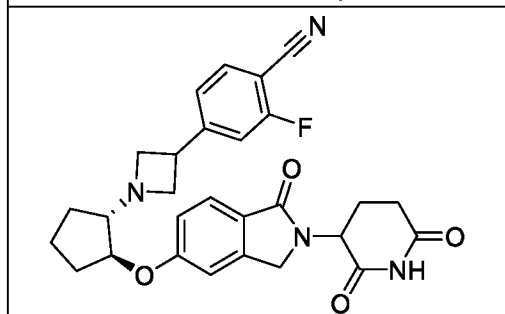
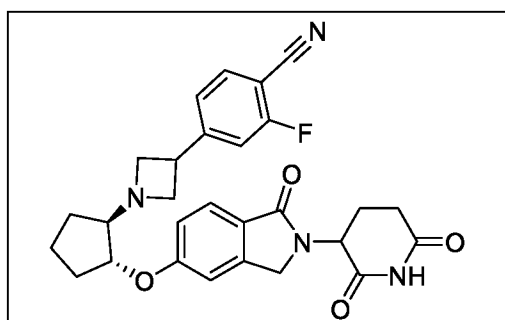
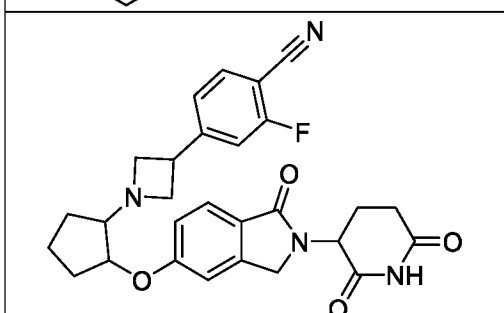
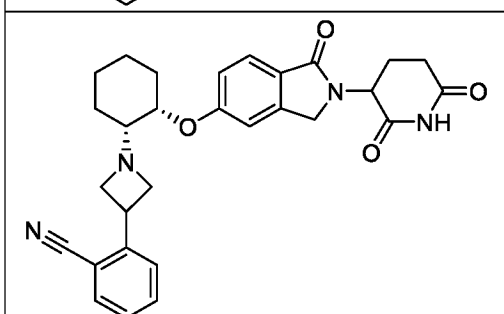
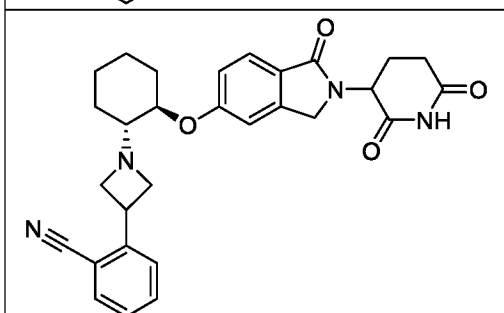
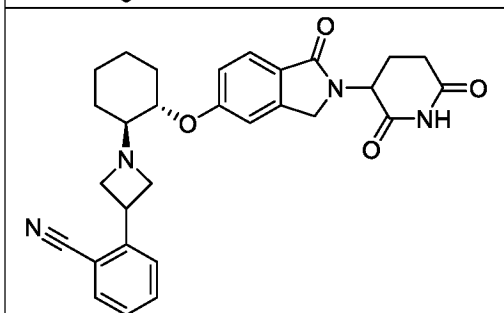
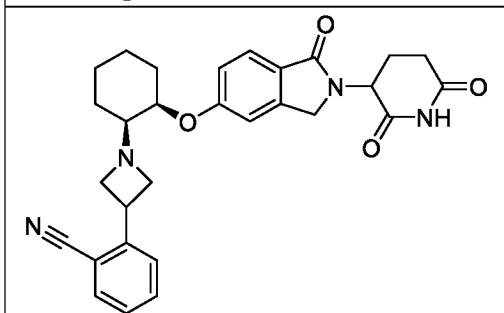
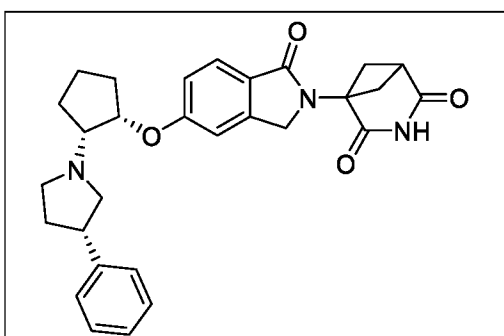


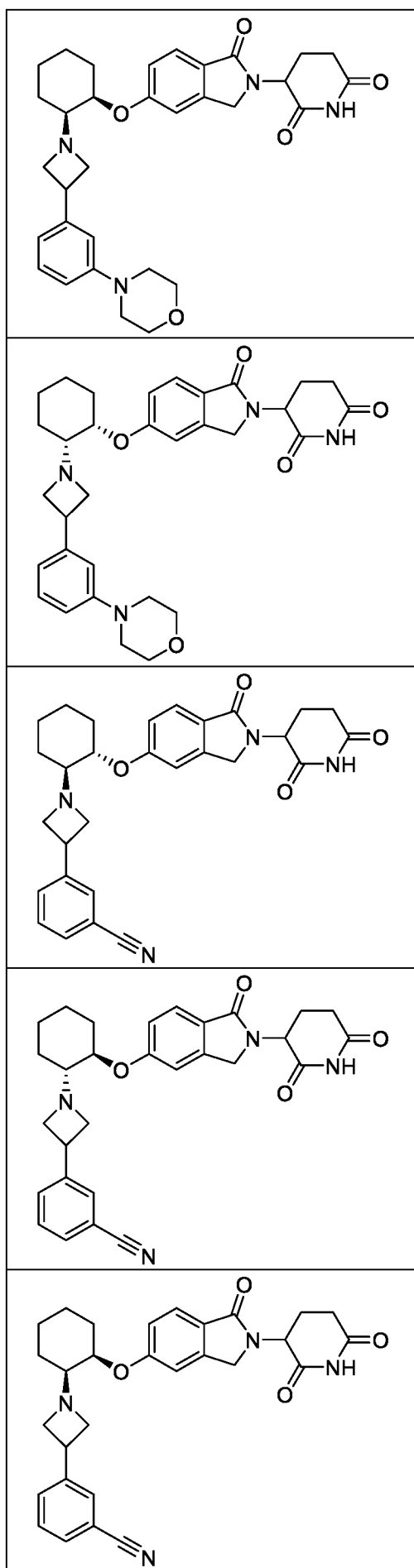
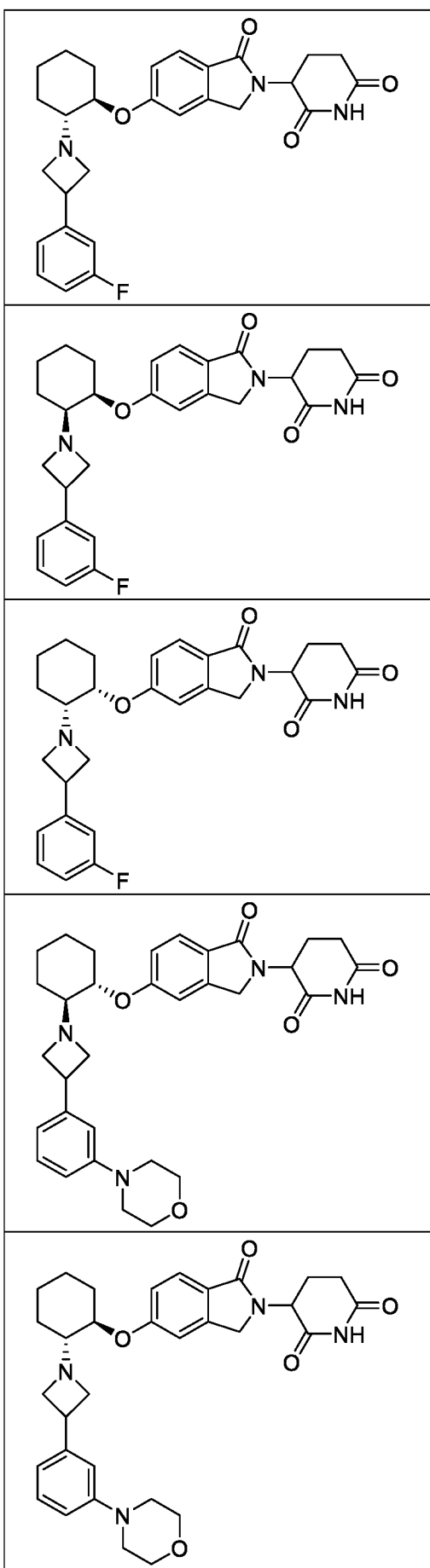


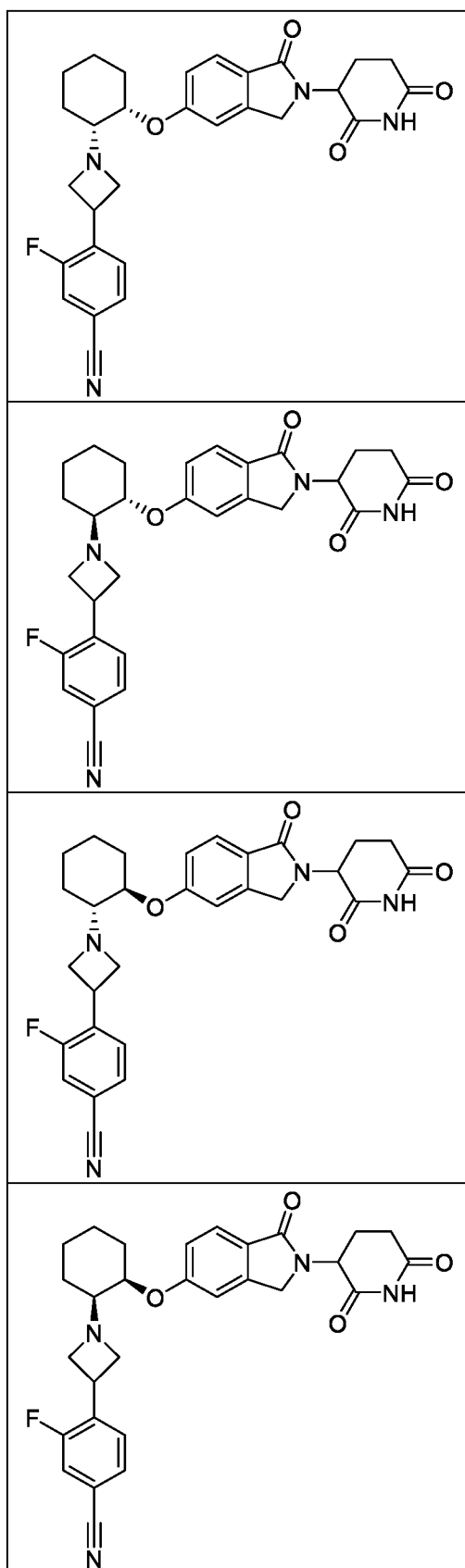
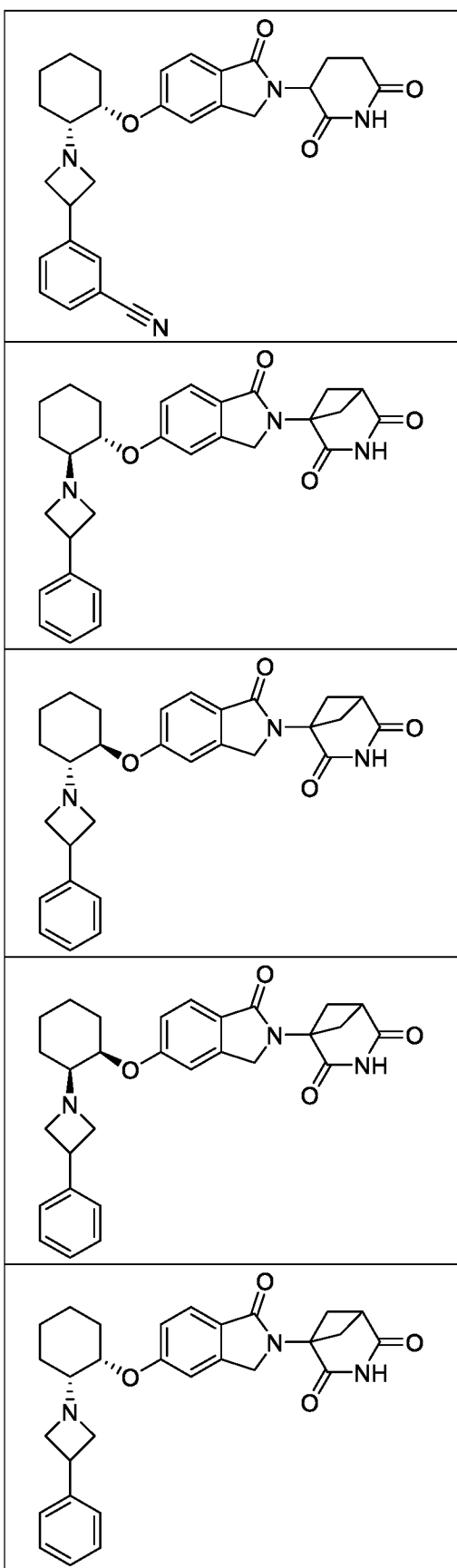


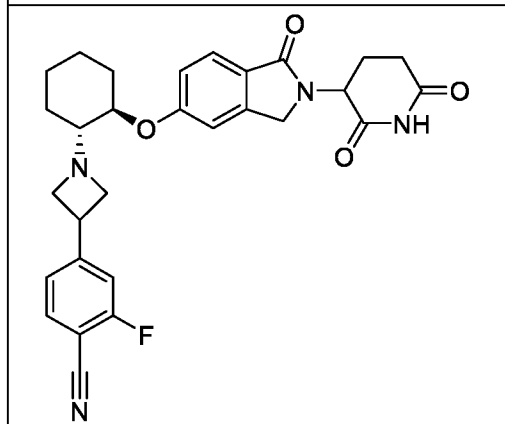
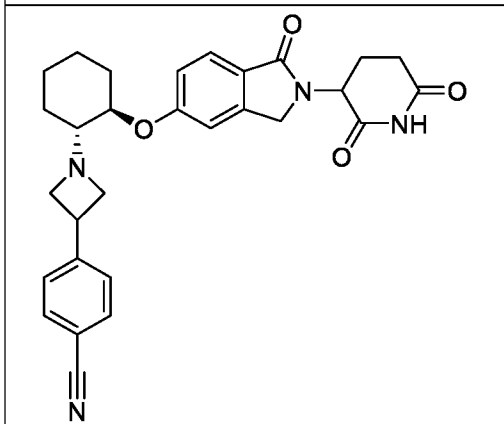
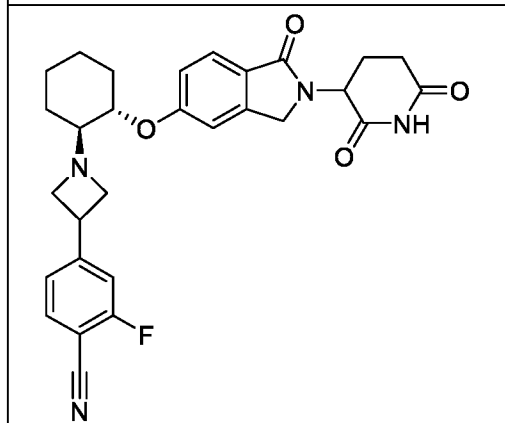
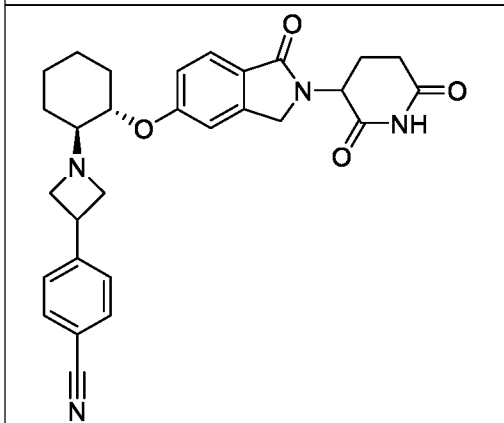
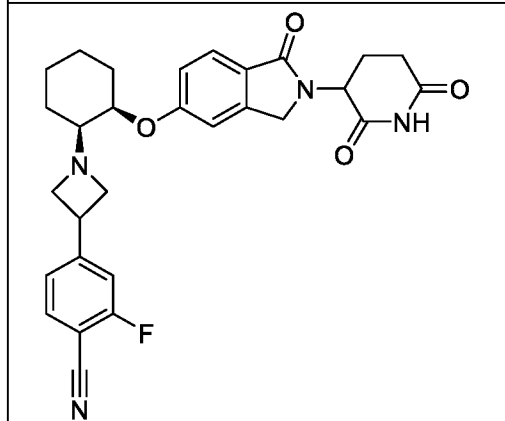
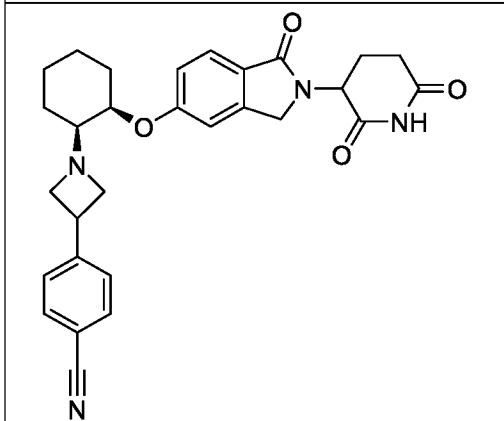
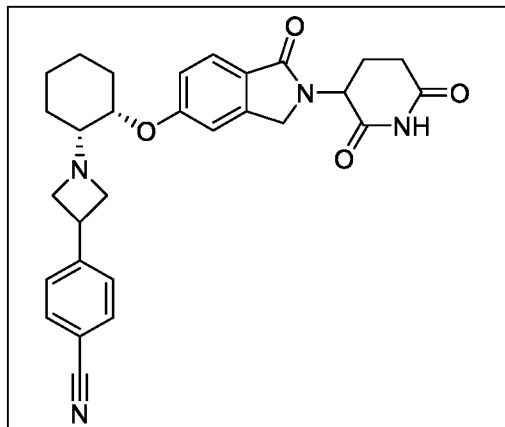
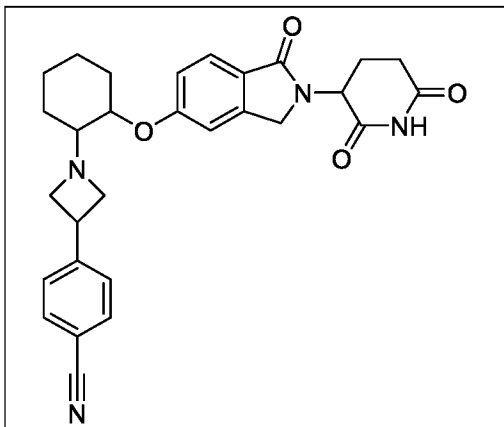


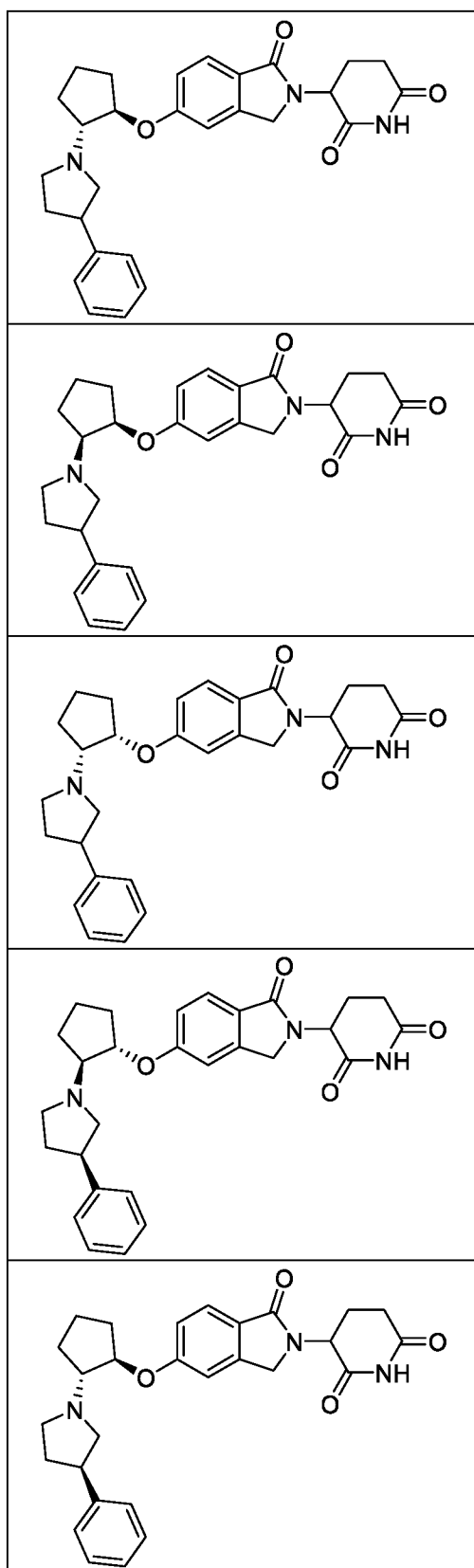
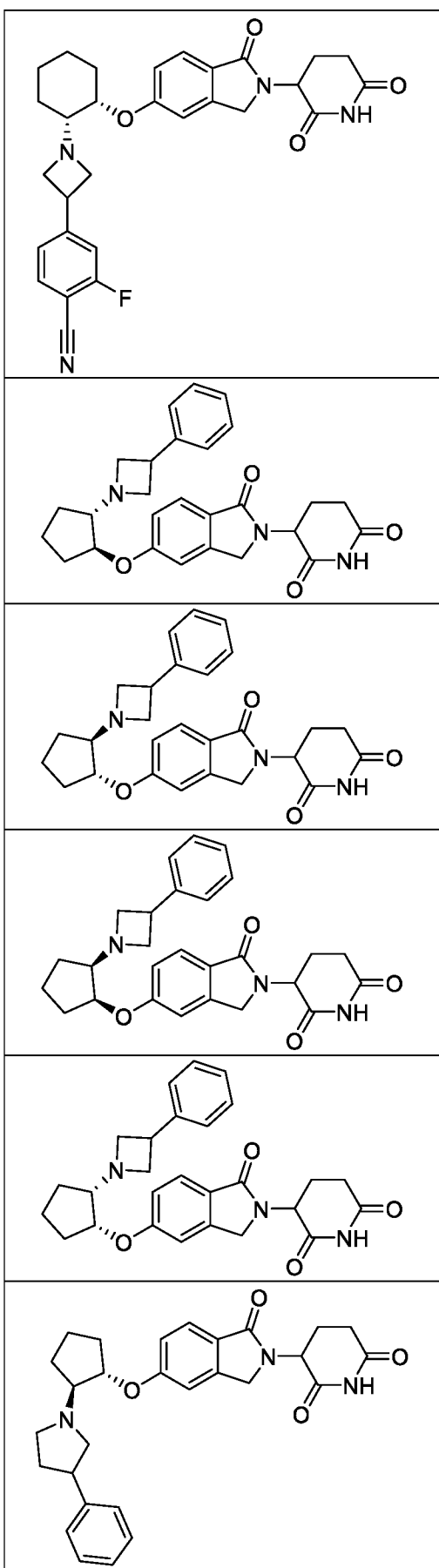


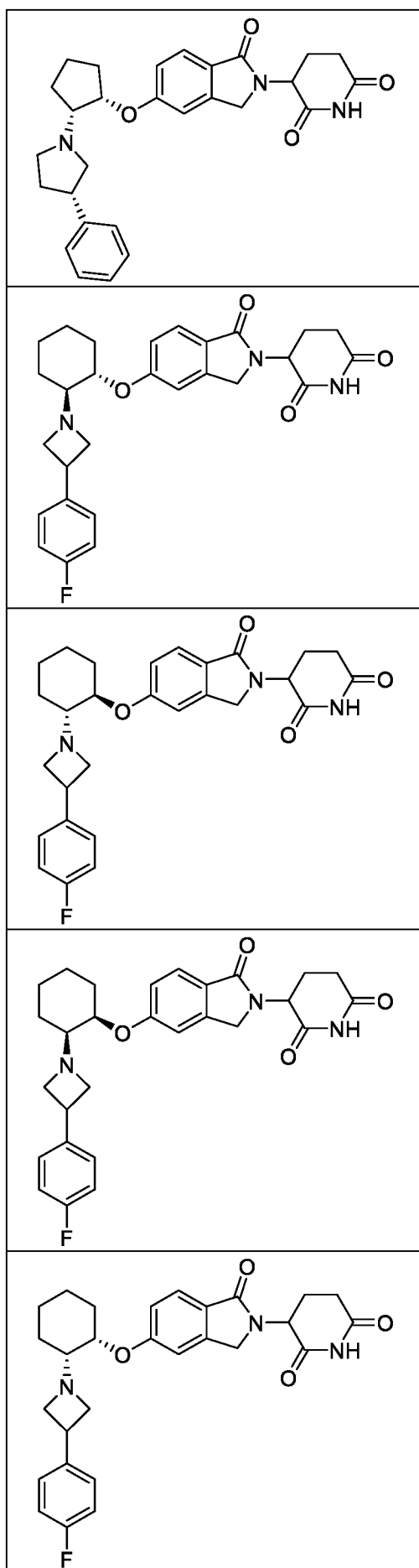
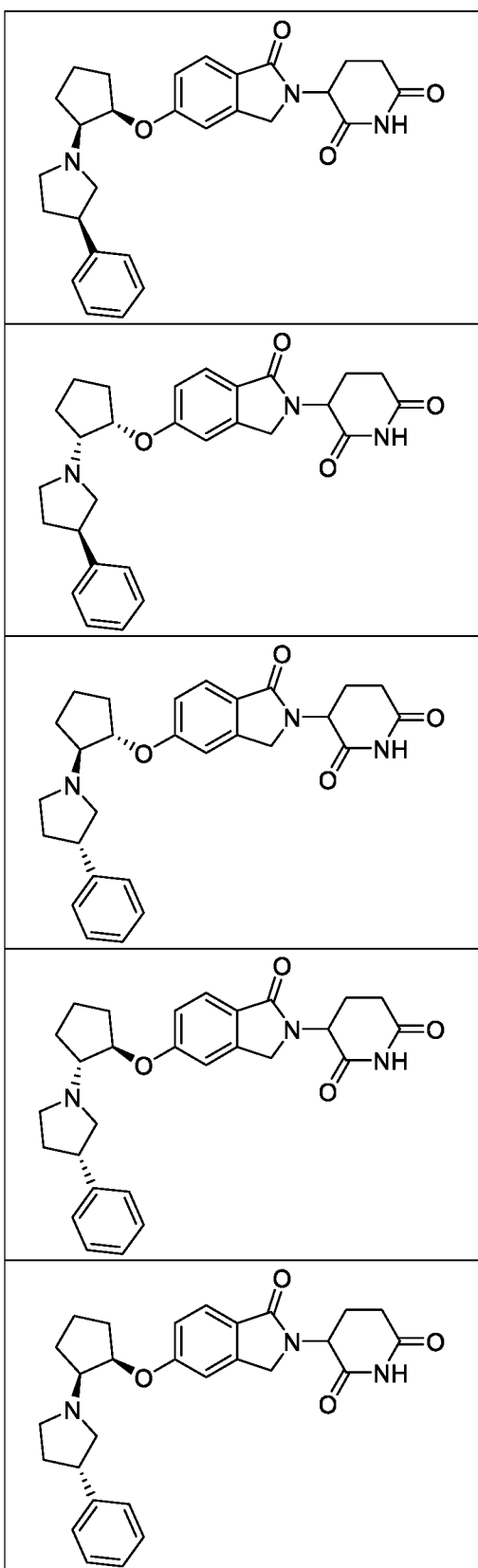


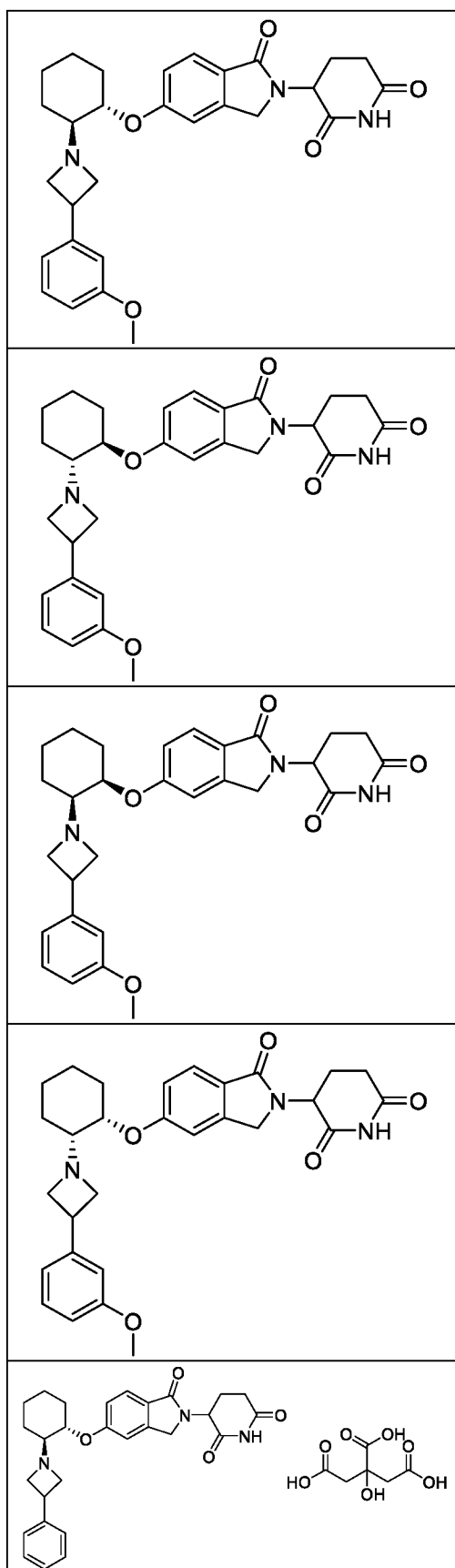
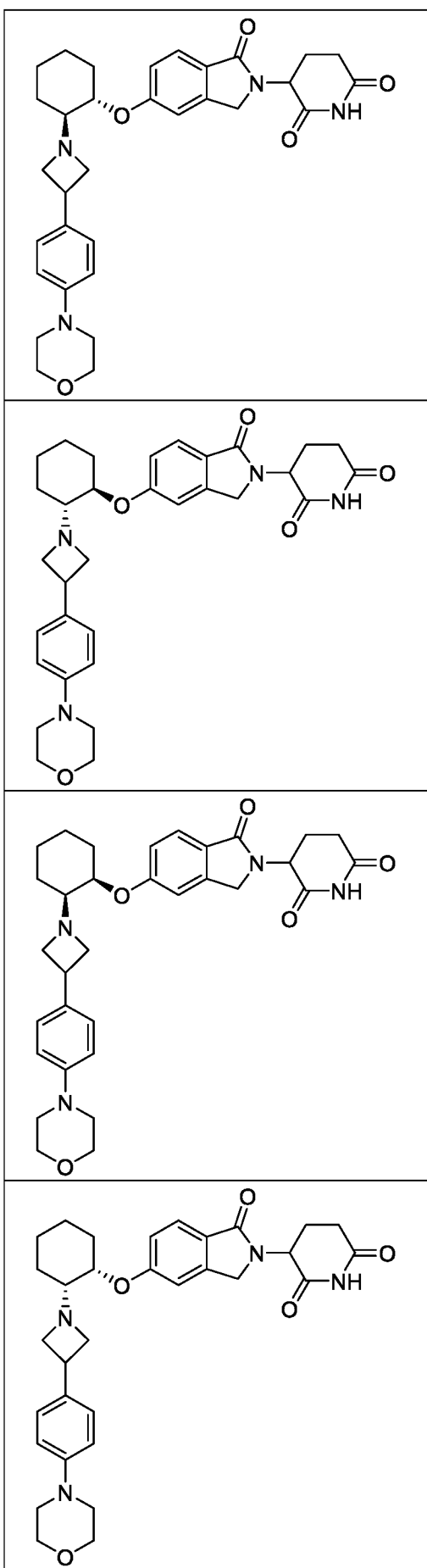


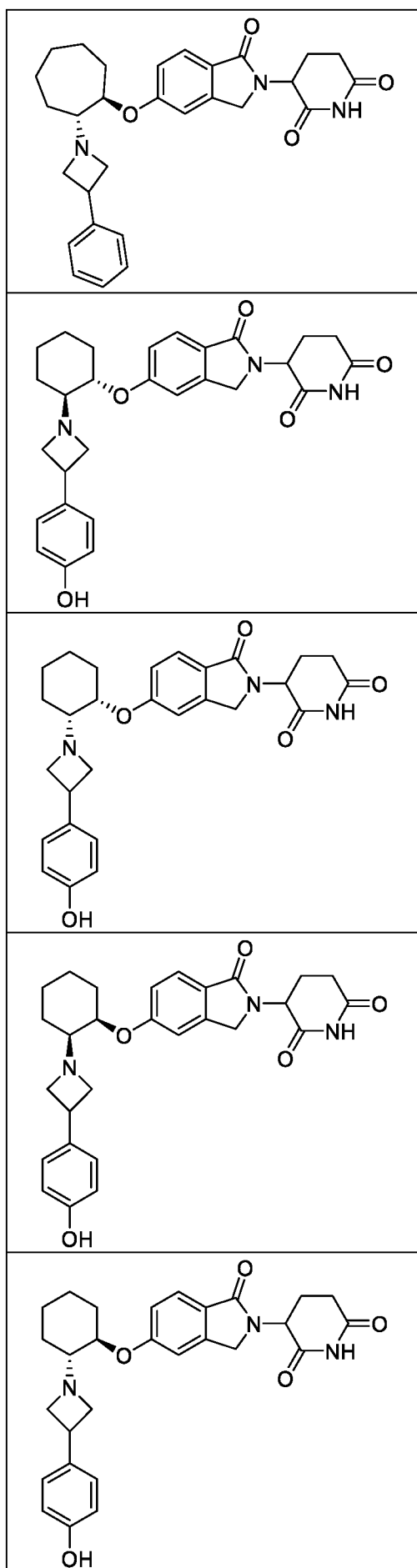
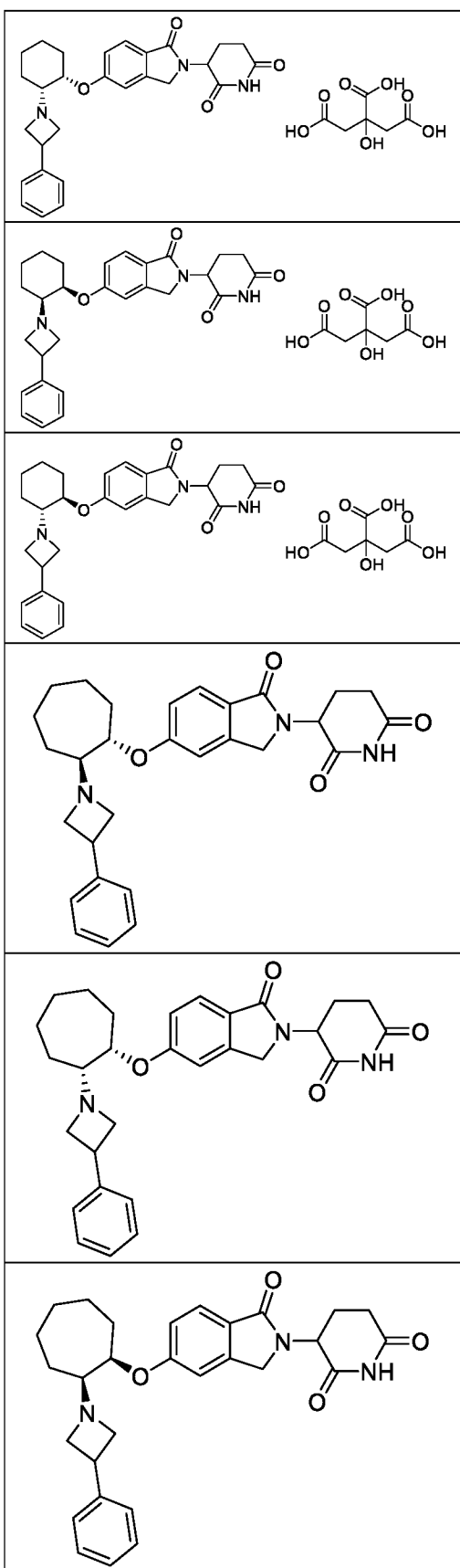


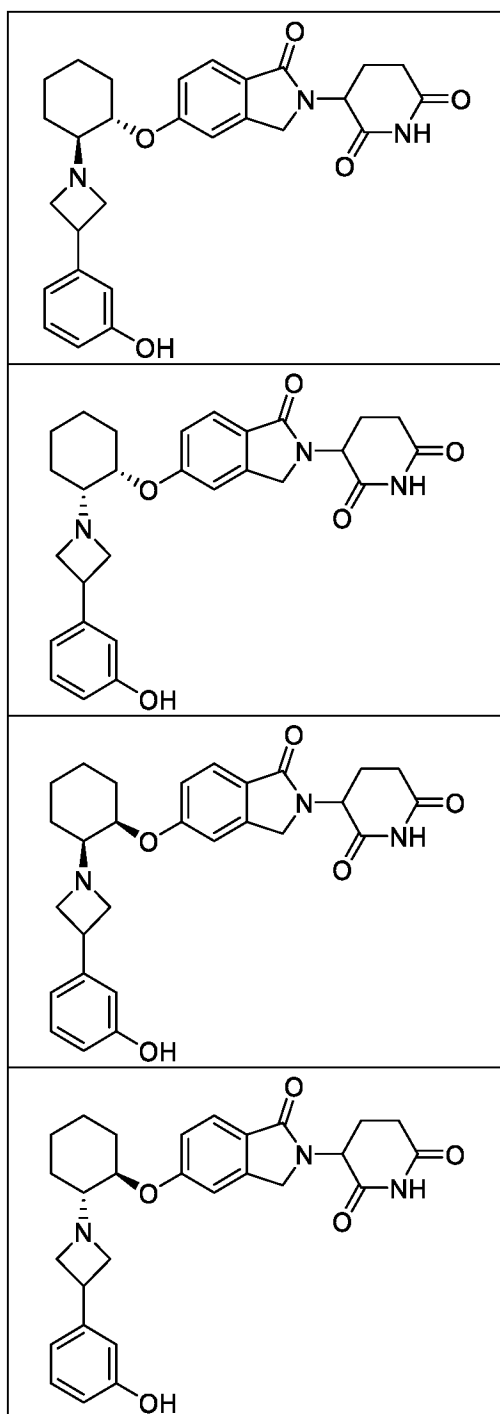
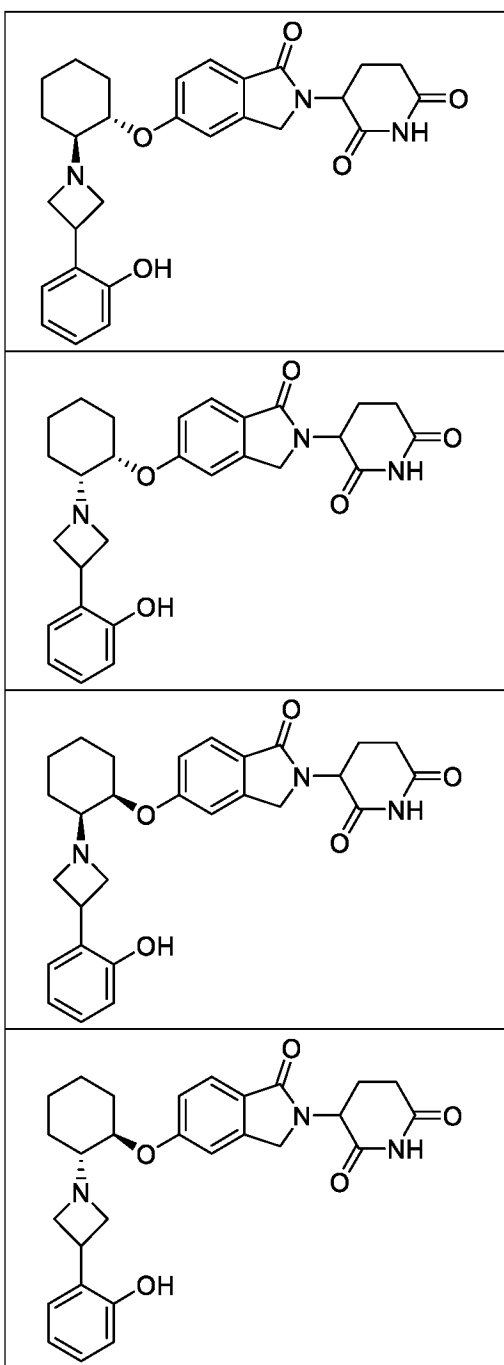








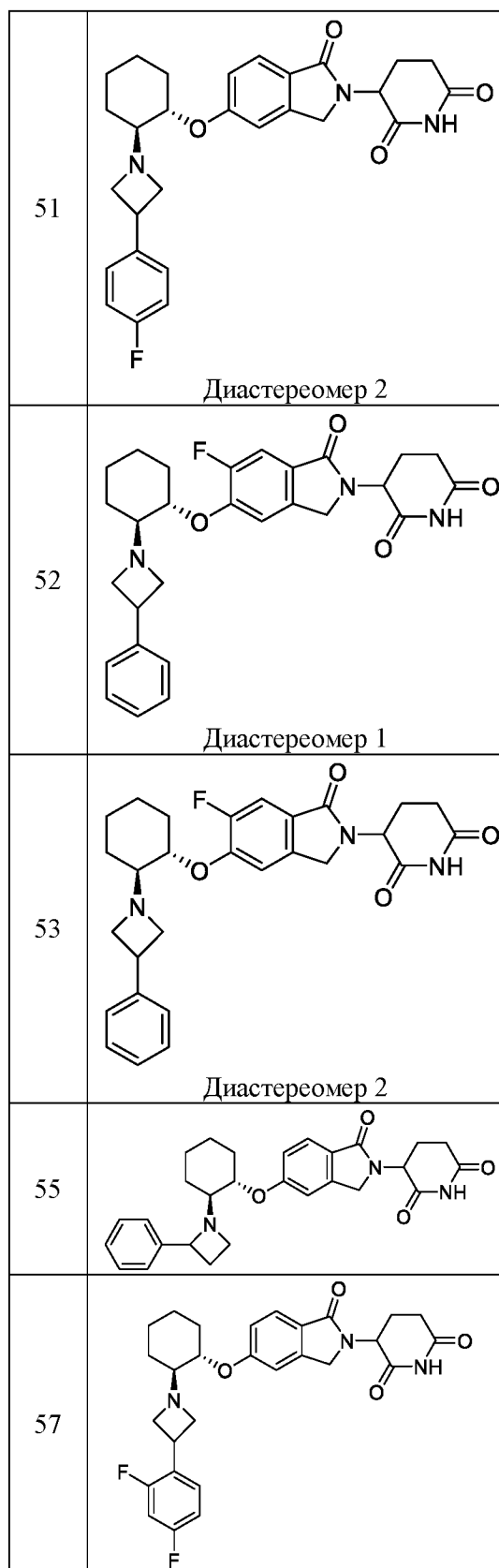
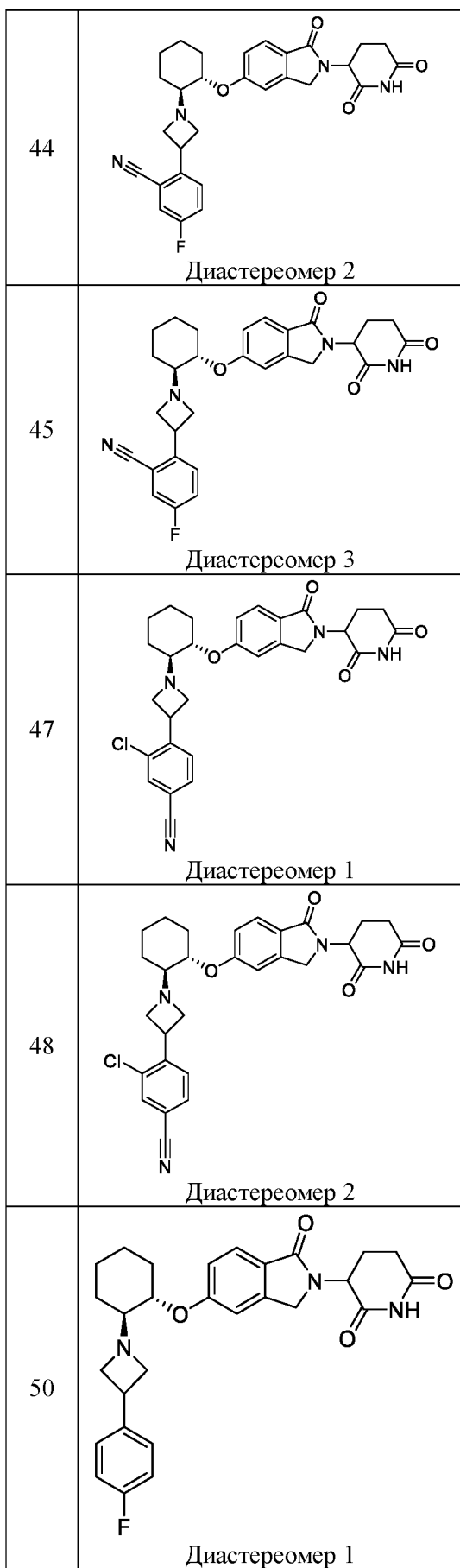


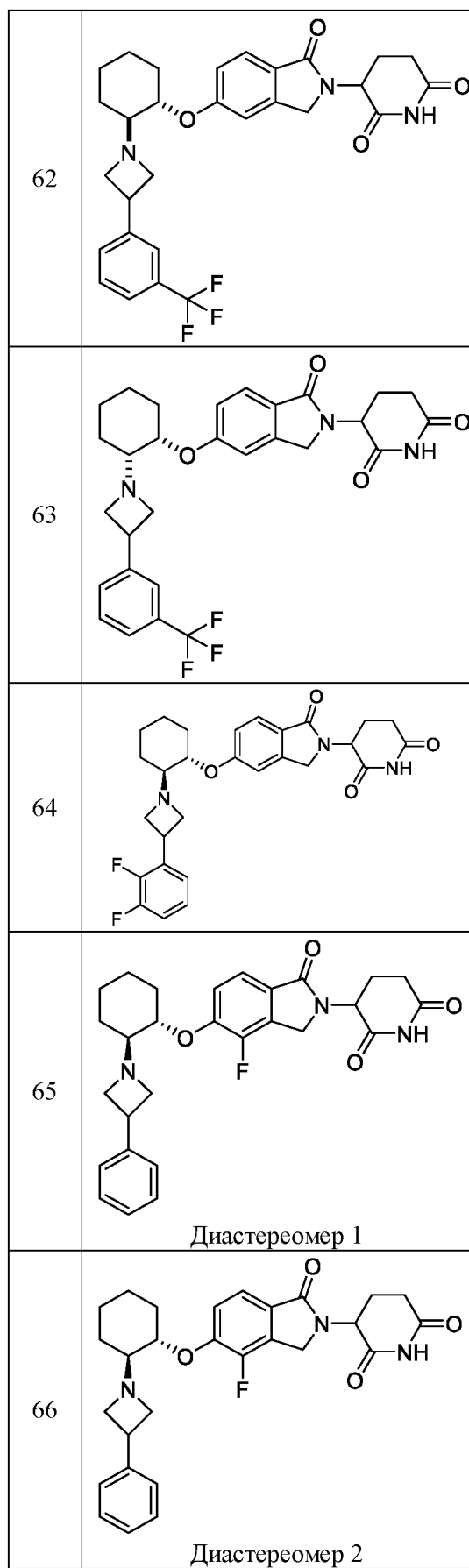
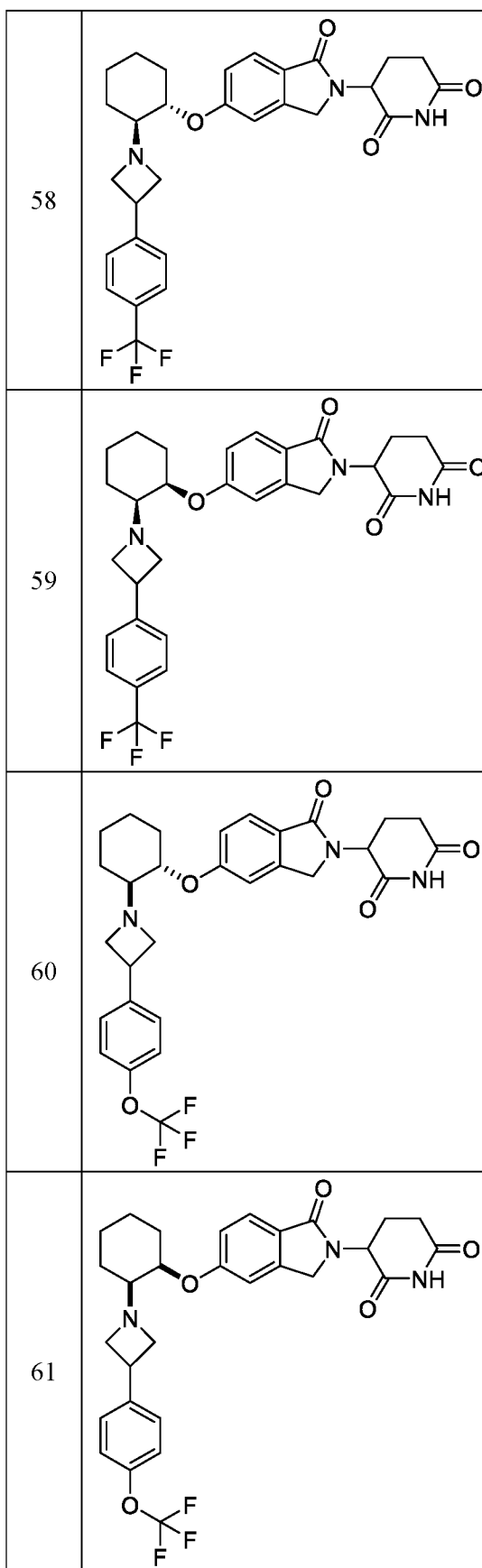


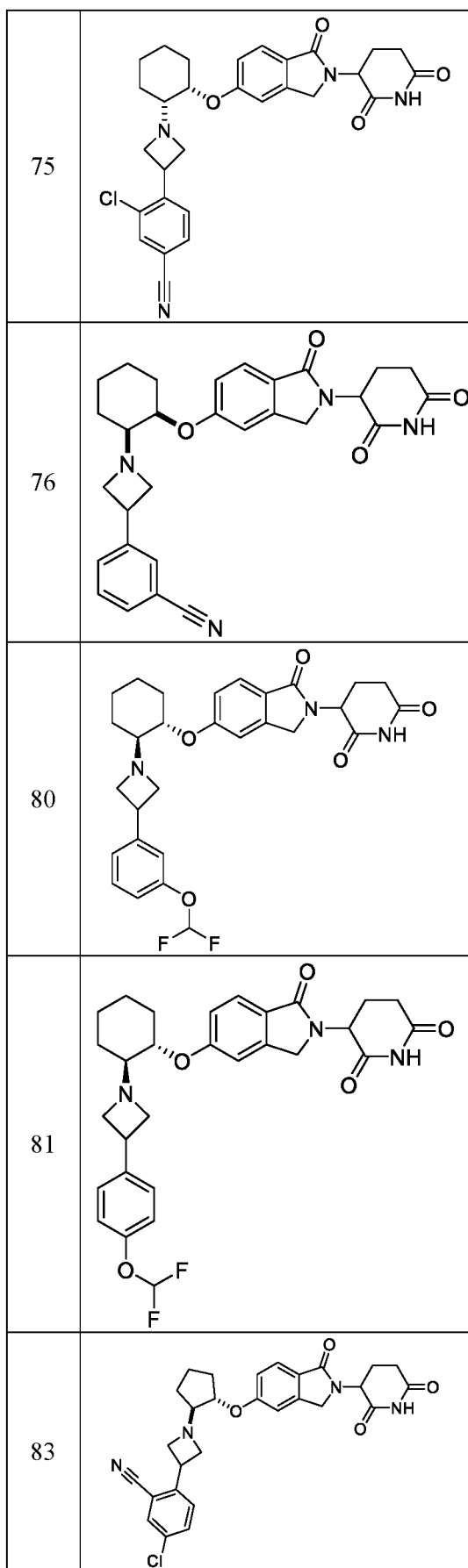
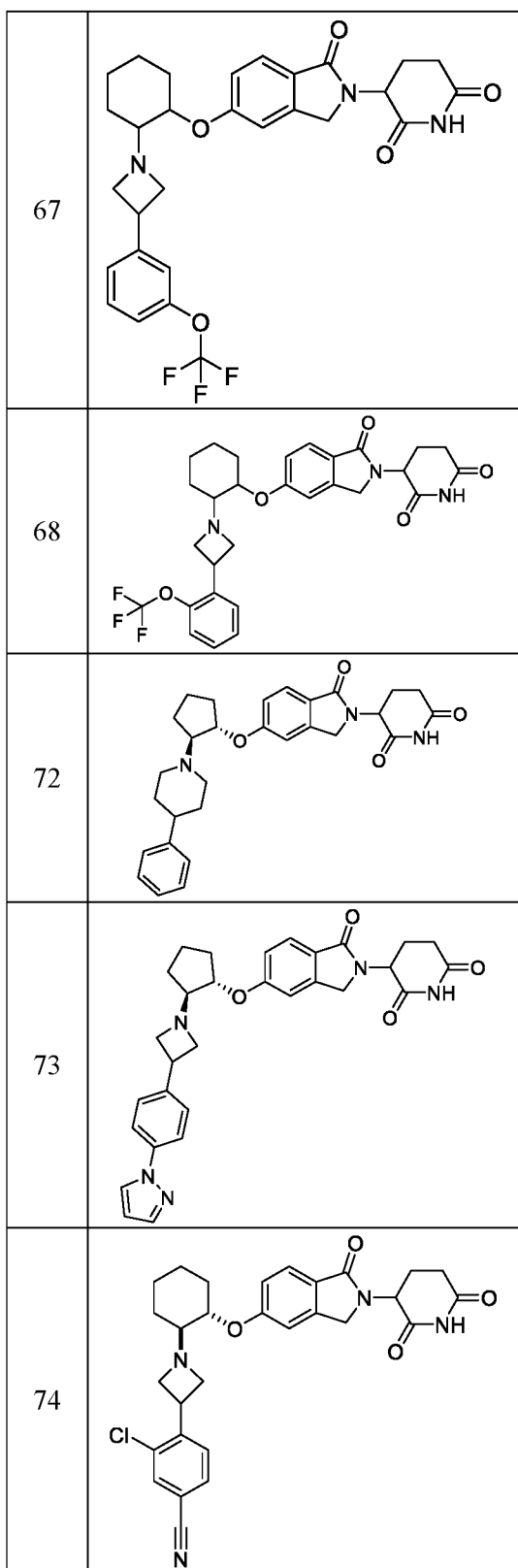
[0112] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, которое разлагает IKZF2, выбранное из таблицы 1В, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер.

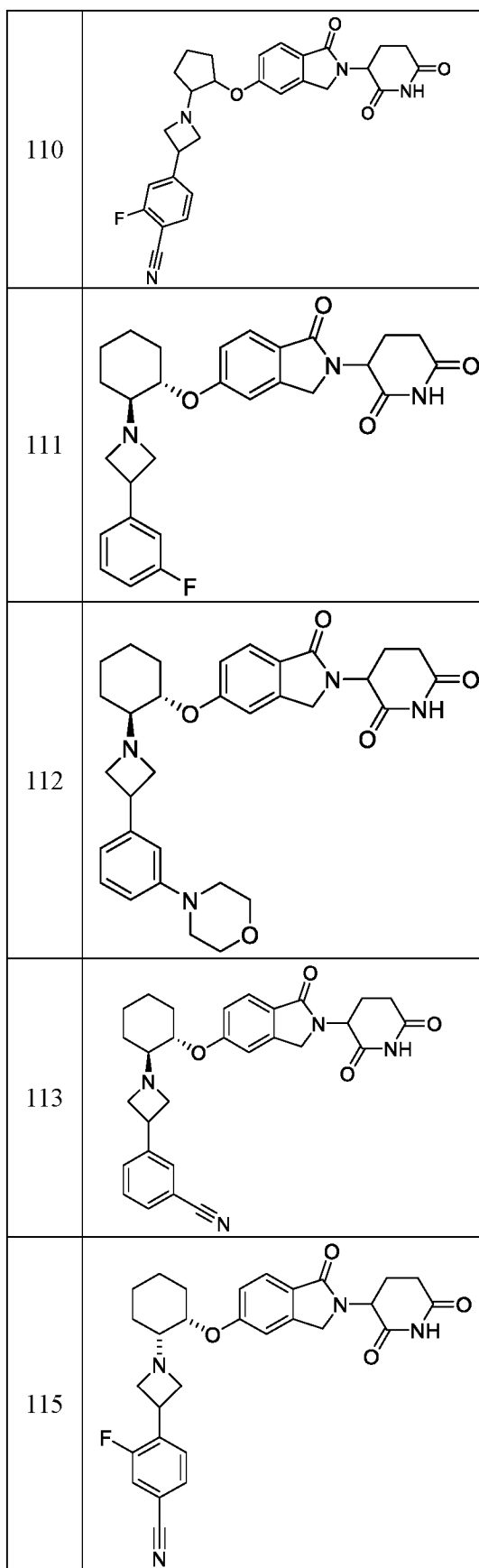
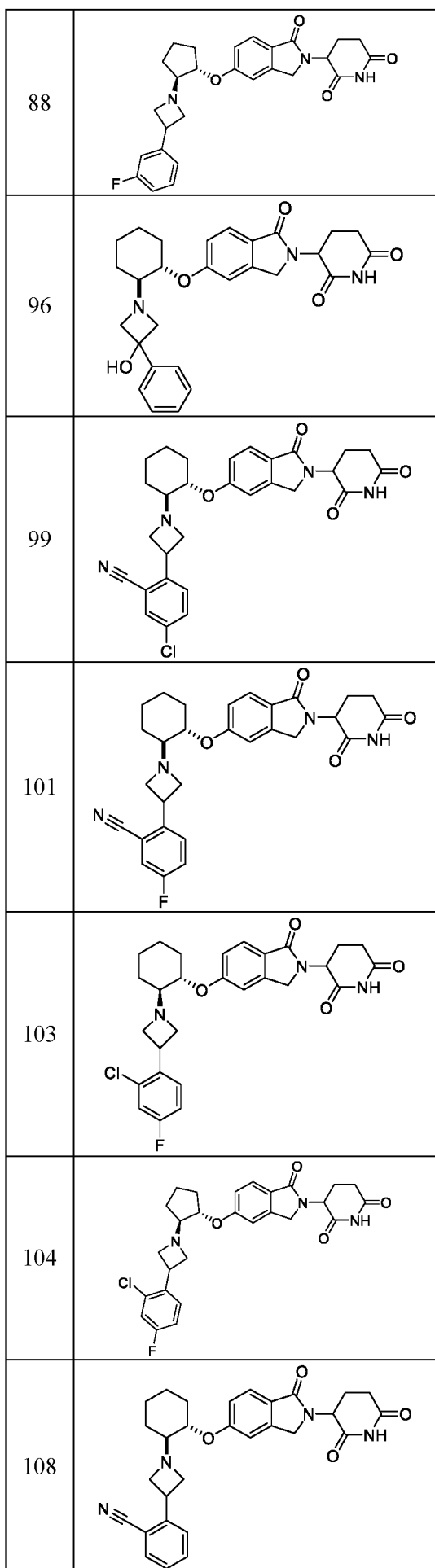
ТАБЛИЦА 1В

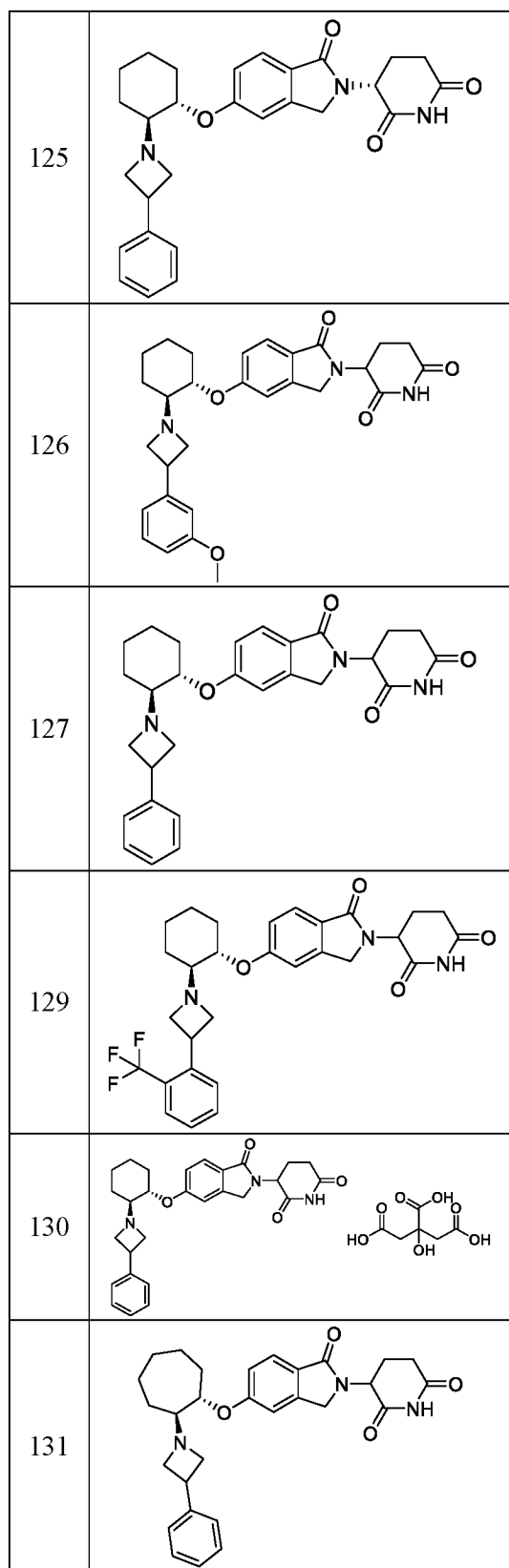
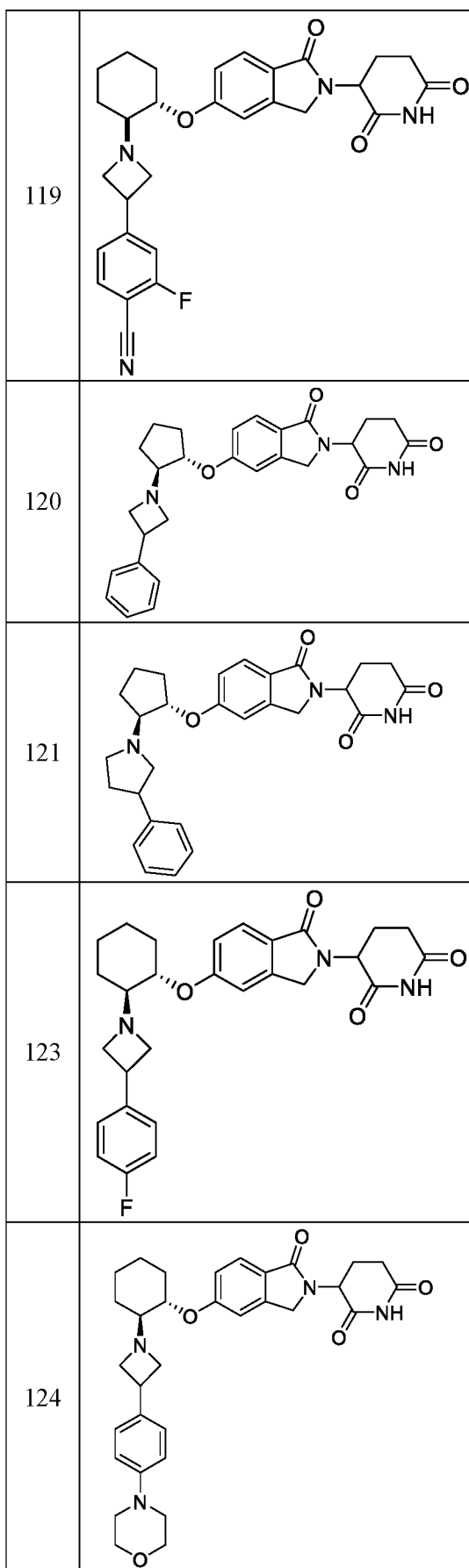
№	Структура
1	
10	
15	
19	
23	
27	
31	
35	
36	
38	
	Диастереомер 2
39	
	Диастереомер 3

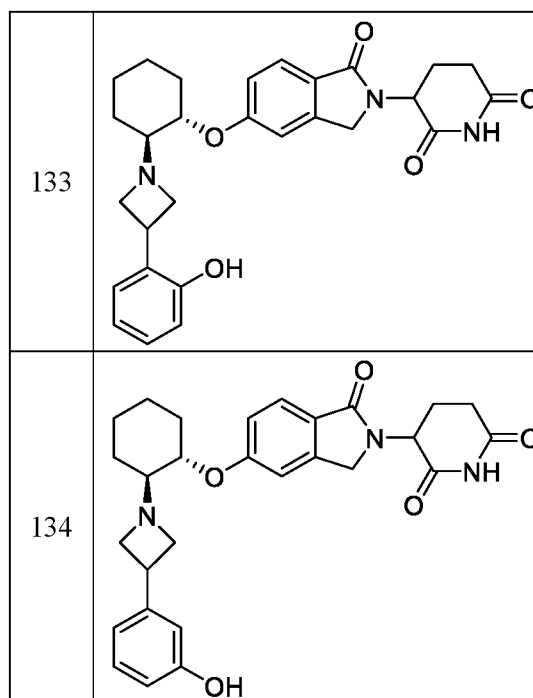
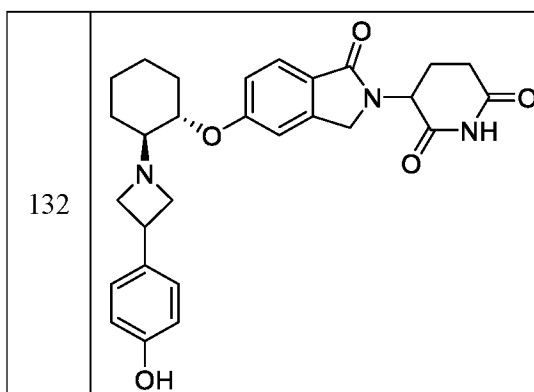












Общие синтетические методы

[0113] Описанные в данном документе соединения формулы I, II, III, IV, V и VI могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Понятно, что, когда указаны типичные условия процесса (т. е. температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворителей, давлений и т. д.), могут быть использованы и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области путем стандартной оптимизации процедур.

[0114] Кроме того, как очевидно для специалистов в данной области техники, могут понадобиться традиционные защитные группы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты конкретных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы описаны в T. W. Greene и P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, третье издание, Wiley, Нью-Йорк, 1999, и ссылки приведены в данном документе.

[0115] Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, промежуточные и конечные соединения, полученные в виде энантиомерных смесей, могут быть разделены на отдельные энантиомеры с помощью жидкостной хроматографии с использованием хиральной неподвижной фазы для придания хиральной селективности. Подходящие хиральные неподвижные фазы, а также подходящие условия для хирального разделения хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные методы описаны в F. Toda, *Enantiomeric Separation*:

Fundamentals and Practical Methods, первое издание, Springer, Дордрехт, 2004 г., и цитированных там ссылок.

[0116] Исходными материалами для следующих реакций являются общеизвестные соединения или их можно получить известными способами или их очевидными модификациями. Например, многие исходные материалы доступны у коммерческих поставщиков, таких как Sigma Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США), Vachem (Торранс, Калифорния, США), Emka-Chemсе (Сент-Луис, Миссури, США). Другие могут быть получены с помощью процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочных текстах, таких как *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, тома 1-15 (John Wiley, and Sons, 2016), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, тома 1-5 и *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 2001), *Organic Reactions*, тома 1-40 (John Wiley, and Sons, 2019), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 8^e издание, 2019) и *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

Синтез типичных соединений

[0117] Общий синтез описанных в данном документе соединений представлен на схемах реакций, приведенных ниже. На схемах ниже заместители R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Y, Z, Z^1 , m, n, p, q, r, s, и t соответствуют определению в описании. Q представляет собой уходящую группу (включая, но не ограничиваясь ими, Br, Cl, I, трифлат и т.п.).

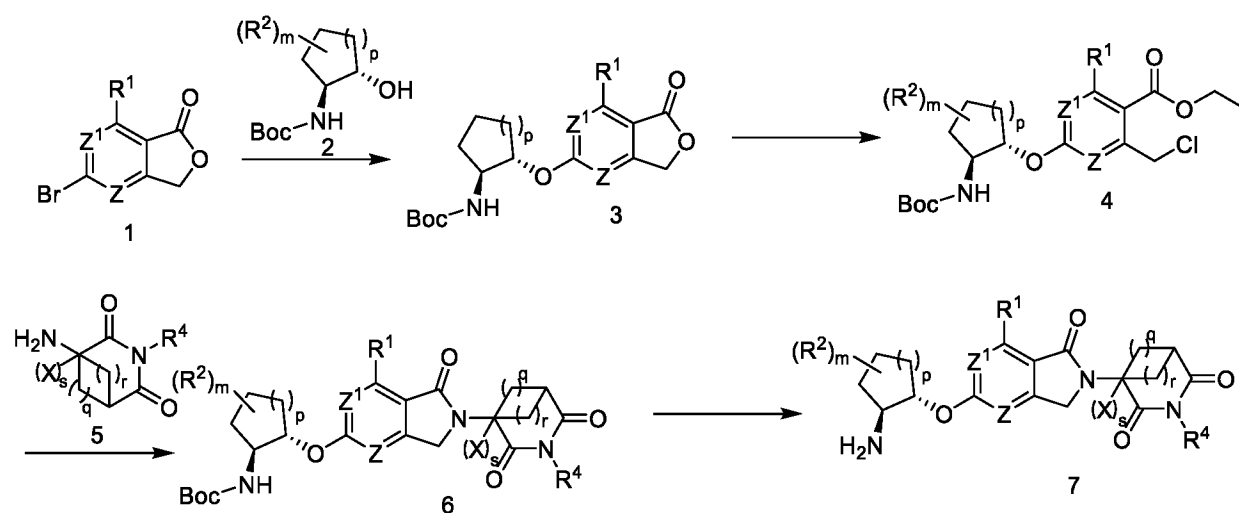


Схема 1

[0118] Что касается схемы 1, на первой стадии по меньшей мере стехиометрическое количество защищенного аминспирта) соединения 2 объединяют с соединением 1, номер CAS 64169-34-2 (где $R^1 = H$; каждый Z и Z^1 представляет собой CH), в инертном разбавителе, таком как ТГФ, MeCN, толуол и тому подобное, обычно в присутствии подходящего катализатора, такого как Ir, $Cu(OAc)_2$, SmI_2 , и тому подобное. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 20°C до 50°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация,

хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 3.

[0119] На следующей стадии по меньшей мере стехиометрический эквивалент тионилхлорида объединяют с соединением 3 в разбавителе, таком как метанол, этанол и т.п. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 50°C до 80°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 6.

[0120] На следующей стадии по меньшей мере стехиометрическое количество 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида, номер CAS 24666-56-6 (где $R^4 = H$; $X = H$; $q = 1$; $r = 0$; $s = 1$), соединения 5, объединяют с соединением 4 в инертном разбавителе, таком как дихлорметан, тетрахлорметан и т.п., в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п.. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 0°C до 30°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 6.

[0121] На конечной стадии защитную группу т-бутоксикарбонила (BOC) удаляют в обычных условиях. Группа BOC является только иллюстративной, и могут быть использованы другие обычные аминоблокирующие группы, такие как бензил, 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), бензилоксикарбонил (Cbz), п-нитробензилоксикарбонил и т.п. После завершения реакции за традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 7, которое служит промежуточным продуктом для синтеза соединений формулы I.

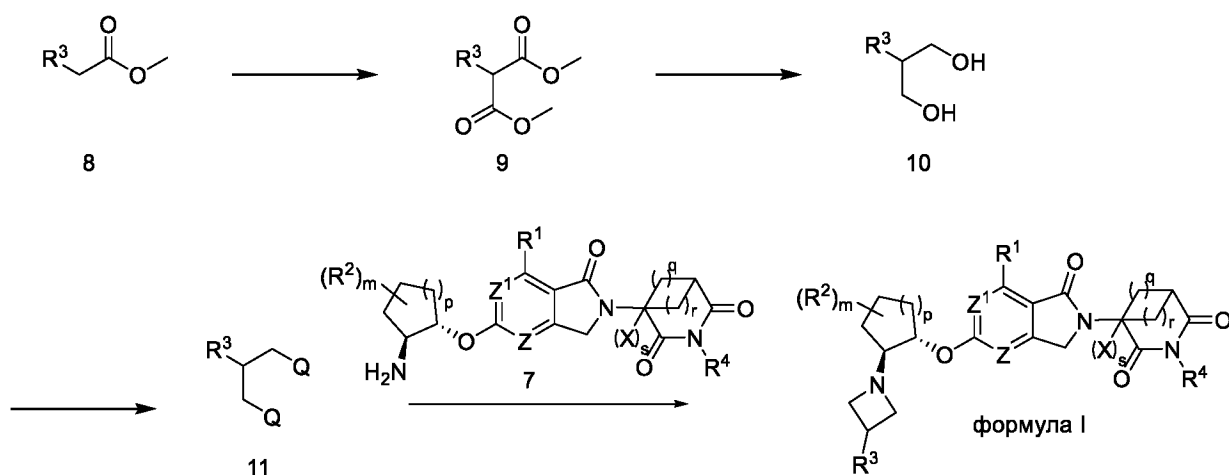


Схема 2

[0122] Что касается схемы 2, первая стадия представляет собой традиционную реакцию ацетилирования, в которой по меньшей мере стехиометрический эквивалент ацетилирующего реагента объединяют с арилацетатом, соединением 8, в инертном разбавителе, таком как ТГФ, MeCN и т.п., в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, ЛДА, n-BuLi и т.п.. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 0°C до 70°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 9.

[0123] На следующей стадии по меньшей мере стехиометрическое количество соединения 9 в инертном разбавителе, таком как ТГФ, MeCN, толуол и т.п., в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как литийалюминийгидрид, боран и т.п.. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 0°C до 30°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 10.

[0124] На следующей стадии диол превращают в подходящую уходящую группу, к соединению 10 добавляют по меньшей мере стехиометрическое количество тозилхлорида в инертном разбавителе, таком как ТГФ, MeCN, толуол и тому подобное, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 0°C до 30°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. Группа Ts является только иллюстративной, и могут быть использованы другие обычные уходящие группы, такие как иод, бром, трифлат, мезилат и т.п. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 11.

[0125] На конечной стадии к соединению 7 добавляют по меньшей мере стехиометрическое количество соединения 11 в инертном разбавителе, таком как ТГФ, MeCN, толуол и т.п., в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 80°C до 120°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединений формулы I.

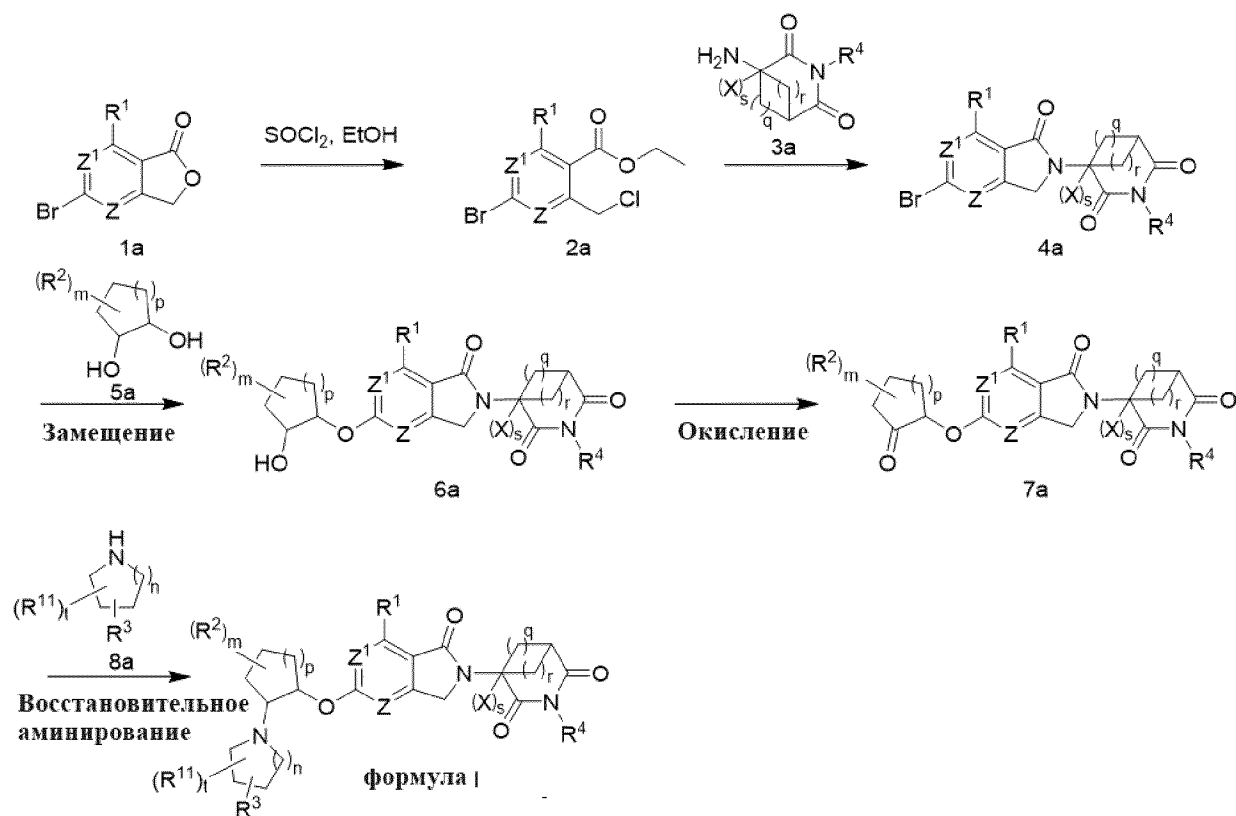


Схема 3

[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I и их подформулы получают, как проиллюстрировано на схеме 3. На схеме 3 первая стадия представляет собой традиционную реакцию этерификации и хлорирования, в которой по меньшей мере стехиометрический эквивалент тионилхлорида объединяют с 5-бромизобензо-1(3H)-оном, номер CAS 64169-34-2 (где $R^1 = H$; каждый Z и Z^1 представляет собой CH), соединение 1a в разбавителе, таком как метанол, этанол и т.п.. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 50°C до 80°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 2a.

[0127] На следующей стадии по меньшей мере стехиометрическое количество 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида, номер CAS 24666-56-6 (где $R^4 = H$; X = H; q = 1; r = 0; s = 1), соединения 3, объединяют с соединением 2 в инертном разбавителе, таком как ТГФ, ДМФА, MeCN, толуол и тому подобное, обычно в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропиламин, DIEA, пиридин и тому подобное. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 80°C до 100°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 4.

[0128] На следующей стадии по меньшей мере стехиометрическое количество соединения 5a объединяют с соединением 4a в инертном разбавителе, таком как ТГФ, MeCN, толуол и т.п.,

обычно в присутствии подходящего катализатора, такого как Ir, Cu(OAc)₂, SmI₂, и т.п.. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 60 °С до 80 °С до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 6а.

[0129] На следующей стадии по меньшей мере стехиометрическое количество окислительного реагента объединяют с соединением 6а в обычных условиях реакции окисления, хорошо известных в данной области техники, включая использование реагента Джонса, м-ХПБК, периодинана Десса-Мартина. Реакцию обычно проводят в инертном растворителе, таком как MeCN, ТГФ, метиленхлорид, толуол и т.п.. Реакцию обычно проводят при температуре от около 0 °С до около 30 °С в течение периода времени, достаточного для существенного завершения реакции, о чем свидетельствует, например, тонкослойная хроматография. После завершения реакции за традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 7а.

[0130] На конечной стадии по меньшей мере стехиометрическое количество подходящего амина, соединения 8а объединяют с соединением 7а в обычных условиях реакции восстановительного аминирования, хорошо известных в данной области техники, включая использование NaCNBH₃, NaBH(OAc)₃, NaBH₄ и т.п. Реакцию обычно проводят в инертном растворителе, таком как MeCN, MeOH, ТГФ и т.п. Реакцию обычно проводят при температуре от около 0 °С до около 30 °С в течение периода времени, достаточного для существенного завершения реакции, о чем свидетельствует, например, тонкослойная хроматография. После завершения реакции за традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., необязательно используют для получения соединения формулы I.

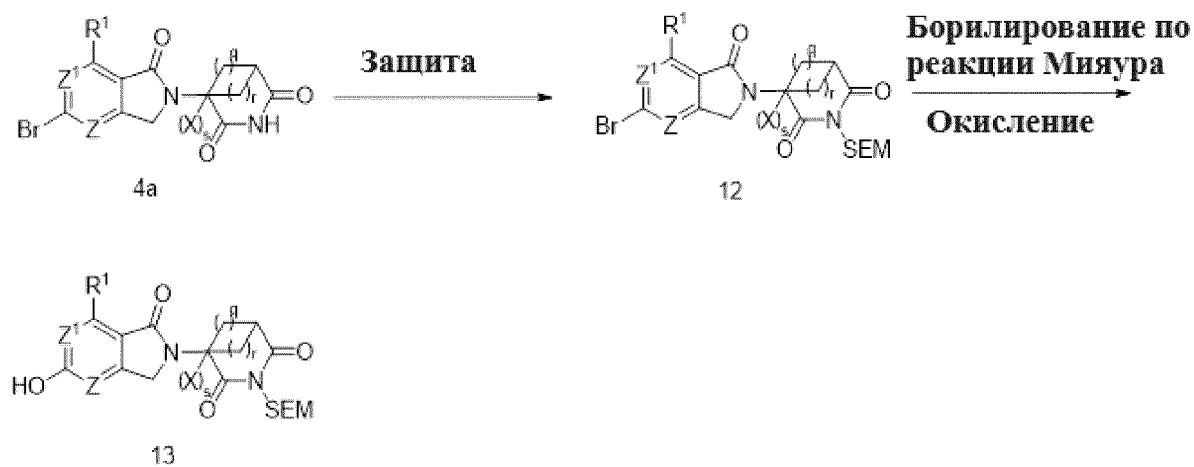


Схема 4

[0131] Что касается схемы 4, первая стадия представляет собой традиционную защитную реакцию, в которой по меньшей мере стехиометрический эквивалент 2-

(триметилсилил)этоксиметилхлорида объединяют с соединением 4а, номер CAS 1010100-26-1 (где R¹ и X = H; каждый Z и Z¹ представляет собой CH, каждый q и s равен 1 и r равно 0), в разбавителе, таком как ДМФА, ТГФ, 1,4-диоксан и тому подобное, обычно в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, DBU, DIEA, пиридин и тому подобное. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 0°C до 30°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 12.

[0132] На следующей стадии проводят реакцию борилирования Мияуры (*J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 7508), по меньшей мере стехиометрическое количество соединения 12 и бис(пинаколато)дибора объединяют в инертном разбавителе, таком как ДМСО, 1,4-диоксан и т.п., в присутствии подходящего катализатора, такого как PdCl₂(dppf)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, и тому подобное. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 80°C до 110°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п..

[0133] Промежуточный пинаколовый эфир бороновой кислоты добавляют к водному разбавителю, такому как ацетон:H₂O, ТГФ:H₂O, ацетонитрил:H₂O и т.п., в присутствии тетрагидрата пербората натрия, дигидропероксида и т.п.. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 20°C до 40°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 13, которое служит промежуточным продуктом для синтеза соединений формулы I.

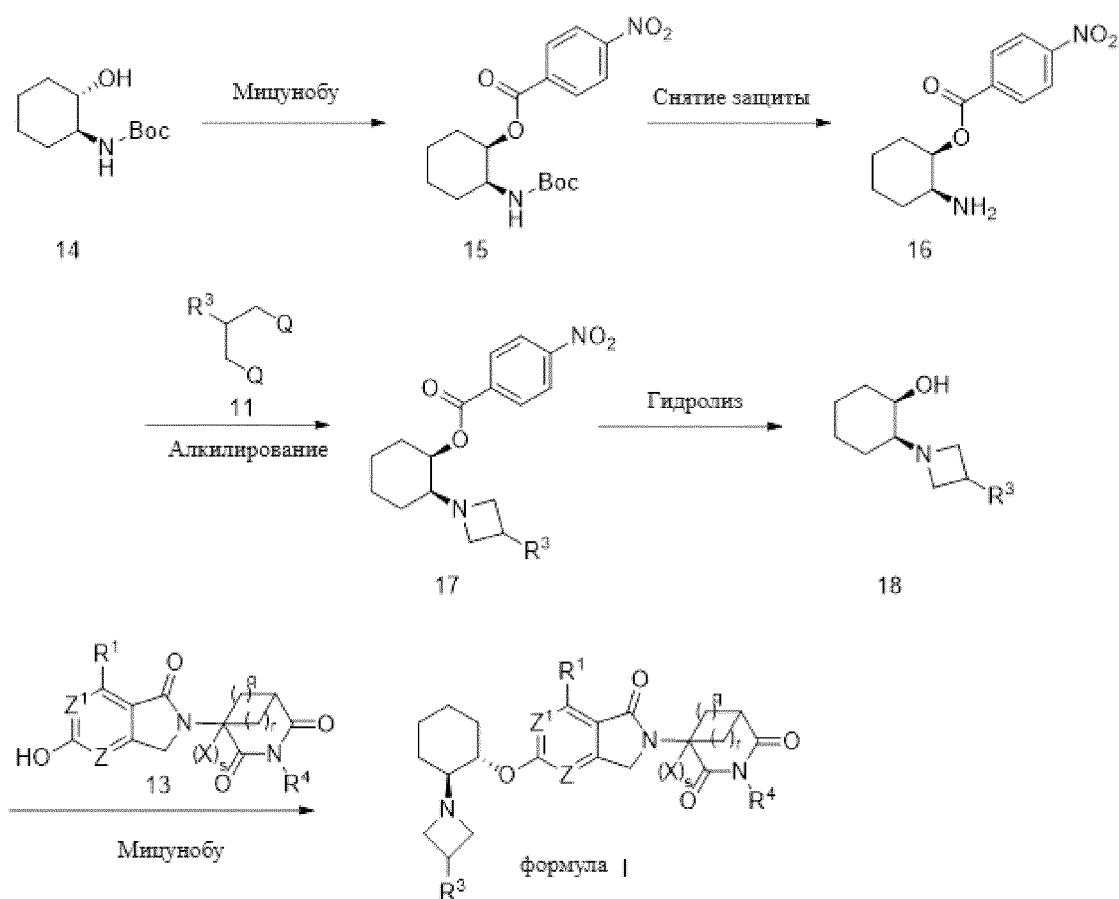


Схема 5

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I и их подформулы получают, как проиллюстрировано на схеме 5. На схеме 5 первая стадия представляет собой традиционную реакцию Мицунобу, в которой по меньшей мере стехиометрический эквивалент 4-нитробензойной кислоты объединяют с трет-бутил((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбаматом, соединением 14, номер CAS 145166-06-9, в обычных условиях реакции [Hughes, D.L. (2004). The Mitsunobu Reaction, Organic Reactions, (ред.), хорошо известна в данной области техники, включая использование диэтилазодикарбоксилата и трифенилфосфина. Реакцию обычно проводят в инертном растворителе, таком как ацетонитрил, ТГФ, толуол и тому подобное. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 0°C до 30°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 15.

[0135] На следующей стадии защитную группу т-бутоксикарбонила (ВОС) удаляют в обычных условиях. Группа ВОС является только иллюстративной, и могут быть использованы другие обычные аминоблокирующие группы, такие как бензил, 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), бензилоксикарбонил (Cbz), п-нитробензилоксикарбонил и т.п. может быть использовано. После завершения реакции за традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 16.

[0136] На следующей стадии к соединению 16 добавляют по меньшей мере стехиометрическое количество соединения 11 в инертном разбавителе, таком как ТГФ, MeCN, толуол и т.п., в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 80°C до 120°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. За традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 17.

[0137] На следующей стадии защитную группу сложного эфира 4-нитрофенила удаляют в основных гидролитических условиях с получением соединения 18. Сложная эфирная группа 4-нитрофенила является лишь иллюстративной, и могут быть использованы другие обычные защитные группы карбоновой кислоты, такие как бензил, этил, трет-бутил и т.п. После завершения реакции за традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения 18.

[0138] На заключительной стадии по меньшей мере стехиометрическое количество соединения 18 объединяют с соединением 13 в обычных условиях реакции Мицунобу, хорошо известных в данной области техники [Hughes, D.L. (2004). Реакция Мицунобу, Organic Reactions, (ред.), включая использование диэтилазодикарбоксилата и трифенилфосфина. Реакцию обычно проводят в инертном растворителе, таком как ацетонитрил, ТГФ, толуол и тому подобное. Реакцию обычно поддерживают при температуре от 0°C до 30°C до тех пор, пока она не будет практически завершена. После завершения реакции за традиционной обработкой реакционного раствора могут следовать процессы выделения/очистки, такие как кристаллизация, хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и т.п., для получения соединения формулы I.

[0139] Другие исходные материалы, используемые в данном документе, либо хорошо известны в данной области техники, коммерчески доступны, либо могут быть получены обычными синтетическими методами.

Методы

[0140] В одном варианте осуществления соединения формул I, II, III, IV, V и/или VI и композиции, описанные в данном документе, пригодны в способах модуляции активности цереблona. Способы включают введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или фармацевтически приемлемую соль. его сольват, стереоизомер и/или таутомер, как описано в данном документе.

[0141] В одном варианте осуществления соединения формулы I, II, III, IV, V и/или VI, а также композиции, описанные в данном документе, пригодны в способах лечения IKZF2-зависимого заболевания или расстройства или заболевания или расстройства, которое опосредовано по меньшей мере частично, IKZF2. Способы включают введение субъекту, страдающему IKZF2-

зависимым заболеванием или расстройством, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или фармацевтически приемлемую соль, его сольват, стереоизомер и/или таутомер, как описано в данном документе.

[0142] В одном варианте осуществления соединения формулы I, II, III, IV, V и/или VI, а также композиции, описанные в данном документе, избирательно модулируют IKZF (например, через фактор терминации трансляции GSPT1). В некоторых вариантах осуществления соединения формул I, II, III, IV, V и/или VI, а также композиции, описанные в данном документе, избирательно модулируют IKZF2 по отношению к GSPT1.

[0143] В одном варианте осуществления предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, как описано в данном документе для применения при лечении IKZF2-зависимого заболевания или расстройства.

[0144] В одном варианте осуществления способ относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, стереоизомеру и/или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, как описано в данном документе для применения при производстве лекарственного средства для снижения уровней белка IKZF2, причем снижение таких уровней белка лечит или облегчает заболевания или расстройство.

[0145] В одном варианте осуществления способы, описанные в данном документе, включают использование пролекарства соединений, описанных в данном документе.

[0146] В одном варианте осуществления способ относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, стереоизомеру и/или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, как описано в данном документе для применения, как описано в данном документе, причем концентрация соединения, необходимая для ответа IC_{50} на дозу воздействия на цереблон, находится в диапазоне от около 0,003 мкМ до около 0,06 мкМ. Дозу-ответ IC_{50} для взаимодействия с цереблоном измеряют с помощью анализа, описанного в биологическом примере. В некоторых вариантах осуществления концентрация связывания цереблона составляет от около 0,003 мкМ до около 0,006 мкМ, от около 0,005 мкМ до около 0,008 мкМ, от около 0,007 мкМ до около 0,01 мкМ, от около 0,009 мкМ до около 0,012 мкМ, от около 0,012 мкМ до около 0,015 мкМ, от около 0,015 мкМ до около 0,018 мкМ, от около 0,018 мкМ до около 0,021 мкМ, от около 0,021 мкМ до около 0,024 мкМ, от около 0,024 мкМ до около 0,027 мкМ или от около 0,027 мкМ до около 0,030 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация связывания цереблона составляет менее 0,015 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация связывания цереблона составляет менее 0,010 мкМ. В

некоторых вариантах осуществления концентрация связывания цереблona составляет менее 0,005 мкМ.

[0147] В одном варианте осуществления способ относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, стереоизомеру и/или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, как описано в данном документе для применения, как описано в данном документе, причем разложение IKZF2 при концентрации 1 мкМ соединений, описанных в данном документе, находится в диапазоне около 25%-99%.

Разложение IKZF2 измеряют с помощью анализа, описанного в биологическом примере. В некоторых вариантах осуществления разложение IKZF2 происходит на от около 25% до около 50%, от около 45% до около 70%, от около 65% до около 90% или от около 75% до около 99%. В некоторых вариантах осуществления разложение IKZF2 происходит на от около 25% до около 35%, от около 35% до около 45%, от около 45% до около 55%, от около 55% до около 65%, от около 65% до около 75%, от около 75% до около 85%, от около 85% до около 99%. В некоторых вариантах осуществления разложение IKZF2 превышает более чем 60%. В некоторых вариантах осуществления разложение IKZF2 превышает более чем 70%. В некоторых вариантах осуществления разложение IKZF2 превышает более чем 80%. В некоторых вариантах осуществления разложение IKZF2 превышает более чем 90%.

[0148] Неограничивающие примеры IKZF2-зависимых заболеваний или расстройств включают пролиферативные заболевания или расстройства, которые могут быть нераковыми или раковыми.

[0149] Примеры нераковых состояний или расстройств включают, но не ограничиваются ими, ревматоидный артрит; воспаление; аутоиммунное заболевание; лимфопролиферативные состояния; акромегалию; ревматоидный спондилит; остеоартрит; подагра, другие артритные состояния; сепсис; септический шок; эндотоксический шок; грамотрицательный сепсис; синдром токсического шока; астму; респираторный дистресс-синдром взрослых; хроническую обструктивную болезнь легких; хроническое воспаление легких; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; псориаз; экзему; язвенный колит; фиброз поджелудочной железы; фиброз печени; острые и хронические заболевания почек; синдром раздраженного кишечника; пирезис; рестеноз; церебральная малярия; инсульт и ишемическое повреждение; нервная травма; болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; острую и хроническую боль; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; хроническую сердечную недостаточность; острый коронарный синдром; кахексия; малярию; проказу; лейшманиоз; болезнь Лайма; синдром Рейтера; острый синовит; мышечную дегенерацию, бурсит; тендинит; теносиновит; синдром грыжи, разрыва или выпадения межпозвоночного диска; остеопетроз; тромбоз; рестеноз; силикоз; легочный саркоидоз; заболевания резорбции кости, такие как остеопороз; реакция «трансплантат против хозяина»; рассеянный склероз; волчанку; фибромиалгию; СПИД и другие вирусные заболевания, такие как опоясывающий лишай, простой герпес I или II, вирус гриппа и цитомегаловирус; и сахарный диабет.

[0150] В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, пригодны при лечении рака и других пролиферативных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой и прямой кишки, лейкемию, рак легких, меланому, множественную миелому, неходжкинскую лимфому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты и рак желудка. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, активны против солидных опухолей.

[0151] В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, пригодны для лечения рака (включая, но не ограничиваясь ими, глиобластому, ретинобластому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой и прямой кишки, лейкемию, лимфому, рак легких (включая, но не ограничиваясь мелкоклеточным раком легкого), меланому и/или рак кожи, множественную миелому, неходжкинскую лимфому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты и рак желудка, рак мочевого пузыря, рак матки, рак почки, рак яичек, рак желудка, рак головного мозга, рак печени или рак пищевода).

[0152] В некоторых вариантах осуществления примеры раковых заболеваний включают, но не ограничиваются ими, аденокарциному, раковые заболевания, связанные со СПИДом, лимфому, связанную со СПИДом, анальный рак, аноректальный рак, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому мозжечка у детей, астроцитому головного мозга у детей, базальноклеточный рак, рак кожи (немеланома), рак желчных путей, рак внепеченочных желчных протоков, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак мочевого пузыря, рак костей и суставов, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, рак головного мозга, опухоль головного мозга, глиому ствола головного мозга, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому/злокачественную глиому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиому зрительных путей и гипоталамуса, рак молочной железы, бронхиальные аденомы/карциноиды, карциноидную опухоль, желудочно-кишечный тракт, рак нервной системы, лимфому нервной системы, рак центральной нервной системы, лимфому центральной нервной системы, рак шейки матки, детский рак, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелолиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидное новообразование, грибовидный микоз, синдром Сезари, рак эндометрия, рак пищевода, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, внепеченочный рак желчных протоков, рак глаза, внутриглазную меланому, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудка (желудка), карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), герминогенную опухоль яичника, герминогенную опухоль яичника, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), лимфома Ходжкина, рак гортаноглотки, внутриглазную меланому, рак глаза, опухоли островковых клеток (эндокринную поджелудочную железу), саркому Капоши, рак почки, рак

почки, рак почки, рак гортани, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легких, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, лимфому, связанную со СПИДом, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, макроглобулинемию Вальденстрама, медуллобластому, меланому, внутриглазную меланому, карциному клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак рта, рак языка, синдром множественной эндокринной неоплазии грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, хронический миелогенный лейкоз, острый миелолейкоз, множественную миелому, хронические миелопролиферативные заболевания, рак носоглотки, нейробластому, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом, рак поджелудочной железы, рак островковых клеток поджелудочной железы, рак околоносовых пазух и полости носа, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плазмоклеточное новообразование/множественную миелому, плеврoлeгoчнyю бластому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, опухоли семейства сарком Юинга, саркому Капоши, саркому мягких тканей, рак матки, саркома матки, рак кожи (немеланома), рак кожи (меланома), карциному кожи из клеток Меркеля, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, рак яичка, рак горла, тимому, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника и другие органы мочевого выделения, гестационную трофобластическую опухоль, рак уретры, рак эндометрия матки, саркому матки, рак тела матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

[0153] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, пригодны для лечения рака (включая, но не ограничиваясь ими, глиобластому, ретинобластому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой и прямой кишки, лейкемию, лимфому, рак легких (включая, но не ограничиваясь мелкоклеточным раком легкого), меланому и/или рак кожи, множественную миелому, неходжкинскую лимфому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты и рак желудка, рак мочевого пузыря, рак матки, рак почки, рак яичек, рак желудка, рак головного мозга, рак печени или рак пищевода) и/или любой другой рак, описанный в данном документе.

[0154] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, пригодны при лечении рака и других пролиферативных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой и прямой кишки, лейкемию, рак легких, меланому, множественную миелому, неходжкинскую лимфому, рак

яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты и рак желудка. В определенных вариантах осуществления соединения активны против солидных опухолей.

[0155] В определенных вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в данном документе, пригодны при лечении IKZF2-зависимых заболеваний или расстройств, таких как липосаркома, глиобластома, рак мочевого пузыря, рак надпочечников, множественная миелома, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, рак шейки матки, связанный с вирусом папилломы человека, рак ротоглотки, полового члена, анального канала, щитовидной железы или влагалища или рак носоглотки, связанный с вирусом Эпштейна-Барра, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, лимфома Ходжкина или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Рак может быть выбран из рака простаты, рака молочной железы, лимфомы, лейкемии, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка, саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидного рака, рака, при котором иммунный ответ недостаточен, иммуногенного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноидной и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноидной опухоли, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

[0156] Соединения по данному описанию можно вводить в эффективных количествах для лечения или профилактики расстройства и/или предотвращения его развития у субъектов.

[0157] В общем, способы применения соединений по данной заявке включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе.

[0158] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, пригодны при лечении пролиферативных заболеваний (например, рака, доброкачественных новообразований, воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний). В определенных вариантах осуществления, согласно способам лечения по данной заявке, уровни представляющих

интерес клеточных белков, например, патогенных и онкогенных белков, модулируются, или их рост ингибируется, или белки разрушаются при контакте указанных клеток с соединением или композицией, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления соединения пригодны при лечении рака.

[0159] Таким образом, в другом аспекте заявки предложены способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, в таких количествах и в течение такого времени, которые необходимы для достижения желаемого результата. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению вводят перорально или внутривенно. В определенных вариантах осуществления данной заявки «терапевтически эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток. Соединения и композиции согласно способу по данному изобретению можно вводить, используя любое количество и любой путь введения, эффективный для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток. Таким образом, выражение «количество, эффективное для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток», используемое в данном документе, относится к достаточному количеству агента для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретного противоракового агента, способа его введения и т.п. В определенных вариантах осуществления данной заявки «терапевтически эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе, представляет собой количество, эффективное для снижения уровней целевых белков. В определенных вариантах осуществления данной заявки «терапевтически эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное для уничтожения или ингибирования роста клеток кожи.

[0160] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемого производного субъекту (включая, но не ограничиваясь им, человека или другое млекопитающее, нуждающееся в этом).

[0161] Кроме того, данная заявка предлагает фармацевтически приемлемые производные соединений и способы лечения субъекта с применением данных соединений, их фармацевтических композиций или любого из них в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

[0162] Другой аспект заявки относится к способу лечения или уменьшению тяжести заболевания или состояния, связанного с нарушением пролиферации, у пациента, причем указанный способ включает этап введения указанному пациенту соединения формулы I или композиции, содержащей указанное соединение.

[0163] Следует понимать, что соединения и композиции в соответствии со способом по данному изобретению можно вводить с применением любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения рака и/или нарушений, связанных с гиперпролиферацией клеток. Например, при применении соединений для лечения рака выражение «эффективное количество», используемое в данном документе, относится к достаточному количеству агента для ингибирования пролиферации клеток или относится к достаточному количеству для снижения эффектов рака. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретного противоракового агента, способа его введения и т.п.

[0164] В данной заявке предложены способы лечения пролиферативного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или его таутомера. Пролиферативное расстройство может представлять собой рак или предраковое состояние. В данной заявке дополнительно предложено применение соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера для получения лекарственного средства, пригодного для лечения пролиферативного расстройства.

[0165] В данной заявке также предложены способы защиты от пролиферативного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера, субъект, нуждающийся в таком лечении. Пролиферативное расстройство может представлять собой рак или предраковое состояние. В данной заявке также предложено применение соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики пролиферативного расстройства.

[0166] В данном документе термин «пролиферативное нарушение» относится к состояниям, при которых нерегулируемый или аномальный рост клеток (или и то, и другое) может привести к развитию нежелательного состояния или заболевания, которое может быть или не быть раковым. Типичные пролиферативные расстройства по данному изобретению охватывают множество состояний, при которых деление клеток нарушено. Иллюстративные примеры пролиферативных расстройств включают, но не ограничиваются ими, новообразования, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, предраковые состояния, опухоли *in situ*, инкапсулированные опухоли, метастатические опухоли, жидкостные опухоли, солидные опухоли, иммунологические опухоли, гематологические опухоли, рак, карциномы, лейкозы, лимфомы, саркомы и быстро

делящиеся клетки. Термин «быстро делящаяся клетка», используемый в данном документе, определяется как любая клетка, которая делится со скоростью, которая превышает или больше скорости, ожидаемой или наблюдаемой среди соседних или расположенных рядом клеток в одной и той же ткани. Проллиферативное расстройство включает предрак или предраковое состояние. Проллиферативное заболевание включает рак. Предпочтительно способы, предложенные в данном документе, применяют для лечения или облегчения симптомов рака. Термин «рак» включает солидные опухоли, а также гематологические опухоли и/или злокачественные новообразования. «Предраковая клетка» или «клетка в предраковом состоянии» представляет собой клетку, проявляющую пролиферативное нарушение, которое представляет собой предрак или предраковое состояние. «Раковая клетка» или «клетка в предраковом состоянии» представляет собой клетку, проявляющую пролиферативное нарушение, которое представляет собой рак. Для идентификации раковых клеток или клеток в предраковом состоянии можно использовать любые воспроизводимые средства измерения. Раковые клетки или предраковые клетки можно идентифицировать путем гистологического типирования или классификации образца ткани (например, образца биопсии). Раковые клетки или клетки в предраковом состоянии можно идентифицировать с помощью соответствующих молекулярных маркеров.

[0167] «Проллиферативное заболевание гематологической системы» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки гематологической системы.

Проллиферативное заболевание гематологической системы может включать лимфому, лейкоз, миелоидные новообразования, новообразования тучных клеток, миелодисплазию, доброкачественную моноклональную гаммапатию, лимфоматоидный гранулематоз, лимфоматоидный папулез, истинную полицитемию, хронический миелоцитарный лейкоз, агногенную миелоидную метаплазию и эссенциальную тромбоцитемию. Проллиферативное заболевание гематологической системы может включать гиперплазию, дисплазию и метаплазию клеток гематологической системы. Предпочтительно композиции по данному изобретению можно применять для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из гематологического рака по данному изобретению или гематологического пролиферативного заболевания по данному изобретению. Гематологический рак по данной заявке может включать множественную миелому, лимфому (включая лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, детские лимфомы и лимфомы лимфоцитарного и кожного происхождения), лейкемию (включая детскую лейкемию, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и тучноклеточный лейкоз), миелоидные новообразования и новообразования тучных клеток.

[0168] «Проллиферативное заболевание легких» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки легких. Проллиферативные расстройства легких могут включать все формы пролиферативных нарушений, поражающих клетки легких.

Проллиферативные заболевания легких могут включать рак легких, предрак или предраковое

состояние легких, доброкачественные новообразования или поражения легких, злокачественные новообразования или поражения легких, а также метастатические поражения тканей и органов тела, отличных от легких. Предпочтительно композиции по данной заявке можно применять для лечения рака легких или пролиферативных заболеваний легких. Рак легких может включать все формы рака легких. Рак легких может включать злокачественные новообразования легких, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак легких может включать мелкоклеточный рак легких («SCLC»), немелкоклеточный рак легких («NSCLC»), плоскоклеточный рак, аденокарциному, мелкоклеточный рак, крупноклеточный рак, аденоплоскоклеточный рак и мезотелиому. Рак легких может включать «рубцовую карциному», бронхоальвеолярную карциному, гигантоклеточную карциному, веретенноклеточную карциному и крупноклеточную нейроэндокринную карциному. Рак легких может включать новообразования легких, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (например, смешанные типы клеток).

[0169] Пролиферативные расстройства легких могут включать все формы пролиферативных нарушений, поражающих клетки легких. Пролиферативные расстройства легких могут включать рак легких, предраковые состояния легких. Пролиферативные расстройства легких могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию легких. Пролиферативные заболевания легких могут включать асбест-индуцированную гиперплазию, плоскоклеточную метаплазию и доброкачественную реактивную мезотелиальную метаплазию. Пролиферативные расстройства легких могут включать замену столбчатого эпителия многослойным плоским эпителием и дисплазию слизистой оболочки. Лица, подвергающиеся вдыханию вредных агентов окружающей среды, таких как сигаретный дым и асбест, могут подвергаться повышенному риску развития пролиферативных заболеваний легких. Перенесенные заболевания легких, которые могут предрасполагать людей к развитию пролиферативных заболеваний легких, могут включать хронические интерстициальные заболевания легких, некротизирующие заболевания легких, склеродермию, ревматоидную болезнь, саркоидоз, интерстициальный пневмонит, туберкулез, повторные пневмонии, идиопатический фиброз легких, гранулемы, асбестоз, фиброзирование, альвеолит и болезнь Ходжкина.

[0170] «Пролиферативное заболевание толстой кишки» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки толстой кишки. Предпочтительно пролиферативное заболевание толстой кишки представляет собой рак толстой кишки. Предпочтительно композиции по данной заявке можно применять для лечения рака толстой кишки или пролиферативных нарушений толстой кишки. Рак толстой кишки может включать все формы рака толстой кишки. Рак толстой кишки может включать спорадический и наследственный рак толстой кишки. Рак толстой кишки может включать злокачественные новообразования толстой кишки, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак толстой кишки может включать аденокарциному, плоскоклеточный рак и аденоплоскоклеточный рак. Рак толстой кишки может быть связан с наследственным синдромом, выбранным из группы,

состоящей из наследственного неполипозного колоректального рака, семейного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца-Егерса, синдрома Тюрко и ювенильного полипоза. Рак толстой кишки может быть обусловлен наследственным синдромом, выбранным из группы, состоящей из наследственного неполипозного колоректального рака, семейного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца-Егерса, синдрома Тюрко и ювенильного полипоза.

[0171] Пролиферативные нарушения толстой кишки могут включать все формы пролиферативных расстройств, поражающих клетки толстой кишки. Пролиферативные расстройства толстой кишки могут включать рак толстой кишки, предраковые состояния толстой кишки, аденоматозные полипы толстой кишки и метакронные поражения толстой кишки. Пролиферативное заболевание толстой кишки может включать аденому. Пролиферативные расстройства толстой кишки могут характеризоваться гиперплазией, метаплазией и дисплазией толстой кишки. Перенесенные заболевания толстой кишки, которые могут предрасполагать людей к развитию пролиферативных нарушений толстой кишки, могут включать перенесенный рак толстой кишки. Текущее заболевание, которое может предрасполагать людей к развитию пролиферативных расстройств толстой кишки, может включать болезнь Крона и язвенный колит. Пролиферативное заболевание толстой кишки может быть связано с мутацией гена, выбранного из группы, состоящей из p53, ras, FAP и DCC. У человека может быть повышенный риск развития пролиферативного заболевания толстой кишки из-за наличия мутации в гене, выбранном из группы, состоящей из p53, ras, FAP и DCC.

[0172] «Пролиферативное заболевание поджелудочной железы» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки поджелудочной железы. Пролиферативные нарушения поджелудочной железы могут включать все формы пролиферативных расстройств, поражающих клетки поджелудочной железы. Пролиферативные расстройства поджелудочной железы могут включать рак поджелудочной железы, предрак или предраковое состояние поджелудочной железы, гиперплазию поджелудочной железы и дисплазию поджелудочной железы, доброкачественные новообразования или поражения поджелудочной железы, злокачественные новообразования или поражения поджелудочной железы и метастатические поражения в тканях и органах тела, кроме поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы включает все формы рака поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы может включать протоковую аденокарциному, аденосквамозную карциному, плеоморфную гигантоклеточную карциному, муцинозную аденокарциному, остеокластоподобную гигантоклеточную карциному, муцинозную цистаденокарциному, ацинарную карциному, неклассифицированную крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, панкреатобластому, папиллярное новообразование, муцинозную цистаденому, папиллярно-кистозную карциному, новообразования и серозную цистаденому. Рак поджелудочной железы также может включать новообразования поджелудочной железы, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (например, смешанные типы клеток)..

[0173] «Пролиферативное заболевание простаты» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки простаты. Пролиферативные расстройства простаты могут включать все формы пролиферативных расстройств, поражающих клетки простаты. Пролиферативные заболевания простаты могут включать рак простаты, предрак или предраковое состояние простаты, доброкачественные новообразования или поражения простаты, злокачественные новообразования или поражения простаты, а также метастатические поражения тканей и органов тела, отличных от простаты. Пролиферативные расстройства простаты могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию простаты.

[0174] «Пролиферативное заболевание кожи» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки кожи. Пролиферативные расстройства кожи могут включать все формы пролиферативных нарушений, поражающих клетки кожи. Пролиферативные заболевания кожи могут включать предрак или предраковое состояние кожи, доброкачественные новообразования или поражения кожи, меланому, злокачественную меланому и другие злокачественные новообразования или поражения кожи, а также метастатические поражения тканей и органов организма, кроме кожи. Пролиферативные расстройства кожи могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию кожи.

[0175] «Пролиферативное заболевание яичников» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки яичников. Пролиферативные расстройства яичников могут включать все формы пролиферативных расстройств, поражающих клетки яичника. Пролиферативные расстройства яичников могут включать предрак или предраковое состояние яичника, доброкачественные новообразования или поражения яичников, рак яичников, злокачественные новообразования или поражения яичников и метастатические поражения тканей и органов организма, отличных от яичников. Пролиферативные расстройства яичников могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию клеток яичника.

[0176] «Пролиферативное заболевание молочной железы» представляет собой пролиферативное заболевание, затрагивающее клетки молочной железы. Пролиферативные расстройства молочной железы могут включать все формы пролиферативных расстройств, поражающих клетки молочной железы. Пролиферативные заболевания молочной железы могут включать рак молочной железы, предрак или предраковое состояние молочной железы, доброкачественные новообразования или поражения молочной железы, злокачественные новообразования или поражения молочной железы, а также метастатические поражения тканей и органов тела, отличных от молочной железы. Пролиферативные расстройства молочной железы могут включать гиперплазию, метаплазию и дисплазию молочной железы.

[0177] Стадию рака, подлежащего лечению, можно определить в соответствии с системой классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC), где опухоли (T) присваивается стадия TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c или T4d; и где региональным лимфатическим узлам (N) присвоена стадия NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b или N3c; и где отдаленным метастазам (M) можно присвоить стадию MX, M0 или M1.

Стадию рака, подлежащего лечению, можно определить в соответствии с классификацией Американского объединенного комитета по раку (AJCC) как стадия I, стадия IIА, стадия IIВ, стадия IIIА, стадия IIIВ, стадия IIIС или стадия IV. Раку, подлежащему лечению, может быть присвоена степень в соответствии с классификацией AJCC: степень GX (например, степень не может быть оценена), степень 1, степень 2, степень 3 или степень 4. Стадию рака, подлежащего лечению, можно определить в соответствии с патологоанатомической классификацией AJCC (pN) of pNX, pN0, PN0 (I-), PN0 (I+), PN0 (mol-), PN0 (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b или pN3c.

[0178] Рак, подлежащий лечению, может включать опухоль, диаметр которой, как установлено, меньше или равный около 2 сантиметрам. Рак, подлежащий лечению, может включать опухоль, диаметр которой, как установлено, составляет от около 2 до около 5 сантиметров. Рак, подлежащий лечению, может включать опухоль, диаметр которой, как установлено, превышает или равен около 3 сантиметрам. Рак, подлежащий лечению, может включать опухоль, диаметр которой, как установлено, превышает 5 сантиметров. Рак, подлежащий лечению, можно классифицировать по микроскопическому признаку как хорошо дифференцированный, умеренно дифференцированный, плохо дифференцированный или недифференцированный. Рак, подлежащий лечению, можно классифицировать по микроскопическому виду по количеству митозов (например, количеству клеточных делений) или ядерному плеоморфизму (например, изменениям в клетках). Рак, подлежащий лечению, можно классифицировать по микроскопическому признаку как связанный с областями некроза (например, областями умирающих или дегенерирующих клеток). Рак, подлежащий лечению, можно классифицировать как имеющий аномальный кариотип, имеющий аномальное количество хромосом или имеющий одну или более хромосом, имеющих аномальный внешний вид. Рак, подлежащий лечению, можно классифицировать как анеуплоидный, триплоидный, тетраплоидный или имеющий измененную ploidy. Рак, который подлежит лечению, может быть классифицирован как имеющий хромосомную транслокацию, или делецию или дупликацию всей хромосомы, или область делеции, дупликации или амплификации части хромосомы.

[0179] Рак, подлежащий лечению, можно оценить с помощью цитометрии ДНК, проточной цитометрии или цитометрии с визуализацией. Рак, который подлежит лечению, может быть классифицирован как имеющий 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% клеток на стадии синтеза клеточного деления (например, в S-фазе деления клеток). Рак, который подлежит лечению, может быть классифицирован как имеющий низкую фракцию S-фазы или высокую фракцию S-фазы.

[0180] Используемый в данном документе термин «нормальная клетка» представляет собой клетку, которую нельзя классифицировать как часть «пролиферативного расстройства». Нормальная клетка лишена нерегулируемого или аномального роста (или того и другого), что может привести к развитию нежелательного состояния или заболевания. Предпочтительно

нормальная клетка обладает нормально функционирующими механизмами контроля контрольных точек клеточного цикла.

[0181] Специалист в данной области техники может обратиться к общим справочным текстам для подробного описания известных технологий, обсуждаемых в данном документе, или эквивалентных технологий. Эти тексты включают в себя Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3-е издание), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Erma et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 18-е издание (1990). Разумеется, на эти тексты также можно ссылаться при создании или применении аспекта данной заявки.

[0182] В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению пригодны при лечении пролиферативных заболеваний (например, рака, доброкачественных новообразований, воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний). В определенных вариантах осуществления, согласно способам лечения по данной заявке, уровни представляющих интерес клеточных белков, например, патогенных и онкогенных белков, модулируются, или их рост ингибируется при контакте указанных клеток с соединением или композицией, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления соединения пригодны при лечении рака.

[0183] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемого производного субъекту (включая, но не ограничиваясь им, человека или животное, нуждающееся в этом).

[0184] Кроме того, данная заявка предлагает фармацевтически приемлемые производные соединений и способы лечения субъекта с применением данных соединений, их фармацевтических композиций или любого из них в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

[0185] Например, другие методы лечения или противораковые агенты, которые можно использовать в сочетании с соединениями, раскрытыми в данном документе, включают хирургию, лучевую терапию, эндокринную терапию, модификаторы биологического ответа (интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухоли (TNF), и это лишь некоторые из них), гипертермию и криотерапию, средства для ослабления любых побочных эффектов (например, противорвотные средства) и другие одобренные химиотерапевтические препараты, включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие препараты (мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан, ифосфамид), антиметаболиты (метотрексат), антагонисты пурина и антагонисты пиримидина (6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитарабин, гемцитабин), веретенообразные яды (винбластин, винкристин, винорелбин, паклитаксел), подофиллотоксины (этопозид, иринотекан, топотекан), антибиотики (доксорубин, блеомицин, митомицин), нитрозомочевины (кармустин, ломустин), неорганические ионы (цисплатин, карбоплатин), ферменты (аспарагиназа) и гормоны

(тамоксифен, леупролид, флутамид и мегестрол), и т.п. Более подробное обсуждение обзора терапии рака см. The Merck Manual, двадцатое изд. 2020, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки. Также см. список онкологических препаратов, одобренных FDA на сайте National Cancer Institute (NCI) (www.nci.nih.gov) и веб-сайту Food and Drug Administration (FDA) (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe).

[0186] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в данном документе, дополнительно содержат один или более дополнительных терапевтически активных ингредиентов (например, химиотерапевтических и/или паллиативных). Для целей заявки термин «паллиативный» относится к лечению, которое направлено на облегчение симптомов заболевания и/или побочных эффектов терапевтического режима, но не является лечебным. Например, паллиативное лечение включает обезболивающие, лекарства от тошноты и противотошнотные препараты. Кроме того, химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство могут использоваться в паллиативных целях (то есть для уменьшения симптомов без лечения; например, для уменьшения опухолей и уменьшения давления, кровотечения, боли и других симптомов рака).

Применение, фармацевтические композиции

[0187] Введение описанных соединений или фармацевтических композиций можно осуществлять любым способом введения для терапевтических агентов. Эти способы включают системное или местное введение, например, пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, вагинальный, буккальный, ректальный, наружный способы введения.

[0188] В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т.п., иногда в единичных дозах и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. Аналогично, их также можно вводить внутривенным (как болюсным, так и инфузионным), внутривнутрибрюшинным, подкожным или внутримышечным путем, а все применяемые пути хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

[0189] Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как ЭПК или ДГК, или их сложные эфиры, или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) лубрикант, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее соли магния или кальция, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток тоже; в) связующее,

например, силикат алюминия магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при желании; d) разрыхляющее, например, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиевая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергатор, такой как Tween 80, Labrasol, HPMS, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул РG-12, каптекс 355, гелюцир, витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соединения, такое как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, ПЭГ400, ПЭГ200.

[0190] Жидкие, особенно инъекционные, композиции можно, например, приготовить путем растворения, диспергирования и т.д. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., с образованием инъекционного изотонического раствора или суспензии. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикронных или сывороточных белков, можно использовать для солюбилизации раскрытых соединений.

[0191] Раскрытые соединения также могут быть приготовлены в виде суппозиторий, которые можно приготовить из жировых эмульсий или суспензий; используя полиалкиленгликоли, такие как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[0192] Раскрытые соединения также можно вводить в форме липосомальных систем доставки, таких как маленькие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолин.

[0193] В некоторых вариантах осуществления пленку из липидных компонентов гидратируют водным раствором лекарственного препарата для образования липидного слоя, инкапсулирующего лекарственный препарат, как описано, например, в патенте США № 5 262 564, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[0194] Раскрытые соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны раскрытые соединения. Раскрытые соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрытые соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирными,

полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и перекрестно-сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения не связаны ковалентно с полимером, например, полимером поликарбоневой кислоты или полиакрилатом.

[0195] Парентеральное инъекционное введение обычно применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты можно готовить в традиционных формах, в виде жидких растворов или суспензий или твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

[0196] Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[0197] Композиции могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от около 0,1% до около 99%, от около 5% до около 90% или от около 1% до около 20% раскрытого соединения по массе или объему.

[0198] В одном варианте осуществления данное изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельных фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по данному изобретению. В одном варианте осуществления набор содержит средства для отдельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно используемая для упаковки таблеток, капсул и т.п.

[0199] Набор по данному изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций друг против друга. Для содействия приверженности лечению набор по данному описанию, как правило, содержит инструкции для введения.

[0200] Фармацевтические лекарственные формы соединения по данному изобретению могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в данной области техники, таких как, например, обычное смешивание, просеивание, растворение, плавление, гранулирование, изготовление драже, таблетирование, суспендирование, процессы экструзии, распылительная сушка, левитация, эмульгирование, (нано-/микро-)инкапсулирование, улавливание или лиофилизация. Как отмечалось выше, композиции по данному изобретению могут включать один или более физиологически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных молекул в препараты для фармацевтического применения.

[0201] Как отмечалось выше, композиции, как правило, содержат соединение по данному изобретению в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Приемлемые эксципиенты нетоксичны, облегчают введение и не оказывают

негативного влияния на терапевтический эффект заявленных соединений. Таким эксципиентом может быть любой твердый, жидкий, полутвердый или, в случае аэрозольной композиции, газообразный эксципиент, который обычно доступен специалисту в данной области.

[0202] Твердые фармацевтические эксципиенты включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и тому подобное. Жидкие и полутвердые эксципиенты могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.д. В некоторых вариантах осуществления жидкие носители, особенно для растворов для инъекций, включают воду, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и гликоли.

[0203] Сжатые газы можно использовать для диспергирования соединения по данному изобретению в форме аэрозоля. Инертными газами, подходящими для этой цели, являются азот, диоксид углерода и т. д. Другие подходящие фармацевтические эксципиенты и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, под редакцией E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18-е изд., 1990).

[0204] Композиции по данному изобретению могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторном устройстве, содержащем одну или более стандартных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Такая упаковка или устройство может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, например, блистерную упаковку, или стекло, и резиновые пробки, например, во флаконах. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Композиции, содержащие соединение по данному изобретению, которые могут быть составлены в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть приготовлены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния.

[0205] Количество соединения в препарате может варьироваться в пределах полного диапазона, используемого специалистами в данной области. Как правило, состав будет содержать, в массовом проценте (% масс.), от около 0,01-99,99% масс. соединения по данному изобретению в расчете на общий состав препарата, причем остальное составляет один или более подходящих фармацевтических эксципиентов. В одном варианте осуществления соединение присутствует в количестве около 1-80% масс. Типичные фармацевтические композиции описаны ниже.

Примеры составов

[0206] Ниже приведены репрезентативные фармацевтические составы, содержащие соединение по данному изобретению.

Пример состава 1 – Таблетированная форма

[0207] Следующие ингредиенты тщательно перемешивают и прессуют в таблетки с одной насечкой.

Ингредиент	Количество в таблетке, мг
Соединение по данному изобретению	400
Кукурузный крахмал	50
кроскармеллоза натрия	25
Лактоза	120
стеарат магния	5

Пример состава 2 -- Капсулированная форма

[0208] Следующие ингредиенты тщательно перемешиваются и загружаются в желатиновую капсулу с твердой оболочкой.

Ингредиент	Количество в капсуле, мг
Соединение по данному изобретению	200
лактоза, высушенная распылением	148
стеарат магния	2

Пример состава 3 -- Форма суспензии

[0209] Следующие ингредиенты смешивают с образованием суспензии для перорального применения.

Ингредиент	Количество
Соединение по данному изобретению	1,0 г
фумаровая кислота	0,5 г
хлорид натрия	2,0 г
метилпарабен	0,15 г
пропилпарабен	0,05 г
гранулированный сахар	25,0 г
сорбит (70% раствор)	13,00 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Ароматизатор	0,035 мл
Краситель	0,5 мг
дистиллированная вода	от достаточного количества до 100 мл

Пример состава 4 -- Инъекционная форма

[0210] Следующие ингредиенты смешивают с образованием инъекционной композиции.

Ингредиент	Количество
Соединение по данному изобретению	0,2 мг-20 мг
буферный раствор ацетата натрия, 0,4 М HCl (1N) или NaOH (1N)	2,0 мл от достаточного количества до подходящего pH
вода (дистиллированная, стерильная)	от достаточного количества до 20 мл

Пример состава 5. Состав в форме суппозитория

[0211] Суппозиторий общей массой 2,5 г получают путем смешивания соединения по данному изобретению с Witepsol® H-15 (триглицериды насыщенных растительных жирных кислот; Riches-Nelson, Inc., Нью-Йорк) и имеет следующий состав:

Ингредиент	Количество
Соединение по данному изобретению	500 мг
Witepsol® H-15	баланс

Дозирование

[0212] Режим дозирования с применением раскрытого соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; почечную или печеночную функцию пациента; и конкретное применяемое раскрытое соединение. Средний врач или ветеринар в данной области может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[0213] Эффективные дозы раскрытых соединений при использовании для указанных эффектов находятся в диапазоне от около 0,5 мг до около 5000 мг раскрытого соединения, необходимых для лечения состояния. Композиции для *in vivo* или *in vitro* применения могут содержать около 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в количестве, находящемся в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблеток, которые можно подсчитать.

[0214] Следующие синтетические и биологические примеры предложены для иллюстрации данного раскрытия и не должны быть истолкованы каким-либо образом как ограничивающие объем данного раскрытия. Если не указано иное, все температуры указаны в градусах Цельсия.

ПРИМЕРЫ

[0215] Данное раскрытие дополнительно понимается со ссылкой на следующие примеры, которые предназначены исключительно для иллюстрации данного раскрытия. Данное раскрытие не ограничивается объемом приведенных в качестве примера вариантов осуществления, которые предназначены только для иллюстрации отдельных аспектов данного раскрытия. Любые способы, которые функционально эквивалентны, входят в объем данного раскрытия. Различные модификации данного раскрытия в дополнение к тем, которые описаны в данном документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного выше описания и сопровождающих фигур. Такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[0216] В описании и в примерах ниже все температуры указаны в градусах Цельсия. Кроме того, следующие сокращения имеют следующие значения. Если они не определены, данные сокращения имеют значение, признанное в данной области техники.

Сокращения	Значение
δ	химический сдвиг (м. д.)
ACN или MeCN	ацетонитрил
Woc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BPD	бис(пинаколато)дибора
BRET	Резонансный перенос энергии биолюминесценции
Cbz	бензилоксикарбонил
CDCl ₃	дейтерированный хлорформ
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DC ₅₀	концентрация, которая привела к целевой деградации белка на 50%
ДХМ	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DHA	докозагексаеновая кислота
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMФА	N,N-диметилформаид
DMP	периодинан Десса–Мартина
DMCO	диметилсульфоксид
d ₆ -DMCO	дейтерированный диметилсульфоксид
dtbbpy	4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил

ЕРА	эйкозапентаеновая кислота
экв.	эквивалент(ы)
ИЭР	ионизация электроспреем
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FBS	фетальная бычья сыворотка
FITC	флуоресцеин изотиоцианат
Fmoc	флуоренилметилоксикарбонил
г	граммы
¹ H ЯМР	спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса
ч	часы
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Ir[(dF(CF ₃)) ₂ ppy] ₂ dtbbpy]PF ₆	Гексафторфосфат [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-С]иридия(III)
L	литр
ЛАН	литийалюминийгидрид
ЖХ	жидкостная хроматография
ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
ЛДА	диизопропиламид лития
М	молярный
м-ХПБК	мета-хлорпероксибензойная кислота
MeOD	дейтерированный метанол
MeOH	метанол
мг	миллиграммы
ммоль	миллимоль
мл	миллилитр
мкл	микролитр
мкмоль или ммоль	микромоль
мМ	микромольный
мкм	микрон
<i>m/z</i>	отношение массы к заряду
MsOH	метансульфоновая кислота
мин	минута(ы)
N	нормальный
n-BuLi	н-бутиллитий
нм	нанометр
PBS	Фосфатно-солевой буфер

Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
пМ	пикомолярный
достаточное количество	достаточное количество
КТ	комнатная температура
<i>t</i> -Bu	трет-бутил
TBME	Трет-бутил-метиловый эфир
TEA	триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
TfOH	трифторметансульфоная кислота
TFP	три(2-фурил)фосфин
ТГФ	тетрагидрофуран
TMP	2,2,6,6-тетраметилпиперидин
TRITC	тетраметилродамин
TsCl	4-толуолсульфонилхлорид
УФ	ультрафиолет
об./об.	соотношение объем/объем
% масс.	массовая доля
Условные обозначения	шир. = широкий
для ЯМР	д = дублет
	дд = дублет дублетов
	ддд = дублет дублетов дублетов
	дт = дублет триплетов
	м = мультиплет
	к = квартет
	с = синглет
	т = триплет

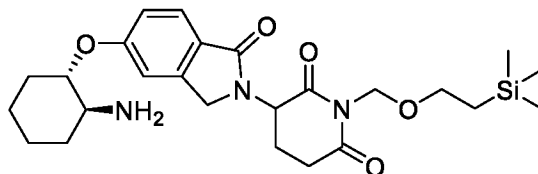
Методы ЖХ-МС (Общий метод)

[0217] Метод А: Эксперименты проводили на приборе Phenomenex Luna C18 150 × 30 мм × 5 мкм, при скорости потока 20 мл/мин и масс-спектрометре с использованием ИЭР в качестве источника ионизации. Растворитель А представлял собой 4,0 мл ТФУ в 4 л воды, растворитель В представлял собой 4,0 мл ТФУ в 4 л ацетонитрила. Градиент состоял из 10-45% растворителя В в течение 8 минут, температура колонки ЖХ составляла 40 °С. УФ-поглощение измеряли при 220 нм и 254 нм.

[0218] Метод В: Эксперименты проводили на приборе Waters Xbridge C₁₈ 150 × 50 мм × 10 мкм, при скорости потока 20 мл/мин и масс-спектрометре с использованием ИЭР в качестве источника ионизации. Растворитель А представлял собой 4,0 мл ТФУ в 4 л воды, растворитель В представлял собой 4,0 мл ТФУ в 4 л ацетонитрила. Градиент состоял из 40-60% растворителя В в

течение 10 минут, температура колонки ЖХ составляла 40 °С. УФ-поглощение измеряли при 220 нм и 254 нм.

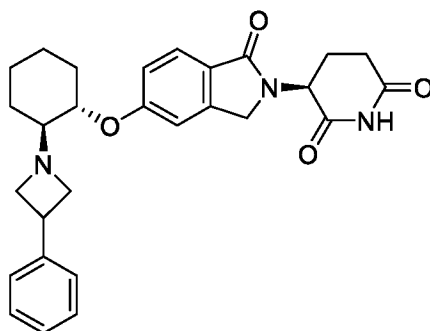
Пример А: 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-дион:



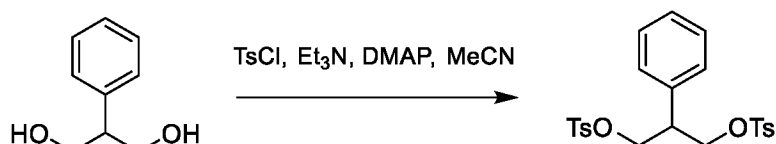
[0219] Это промежуточное соединение получали в соответствии с описанной в литературе процедурой [ADCOCK, Claire et al., US2020/17461, 2020, A1].

Пример 1

(S)-3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение 10)

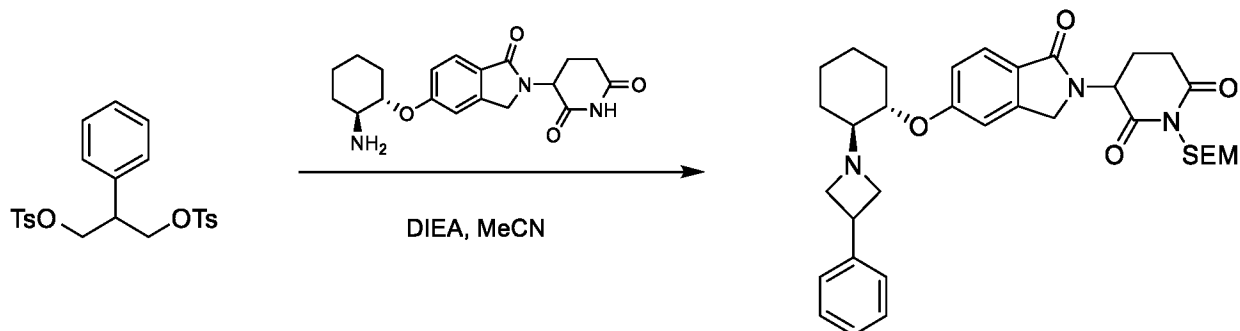


Стадия 1:



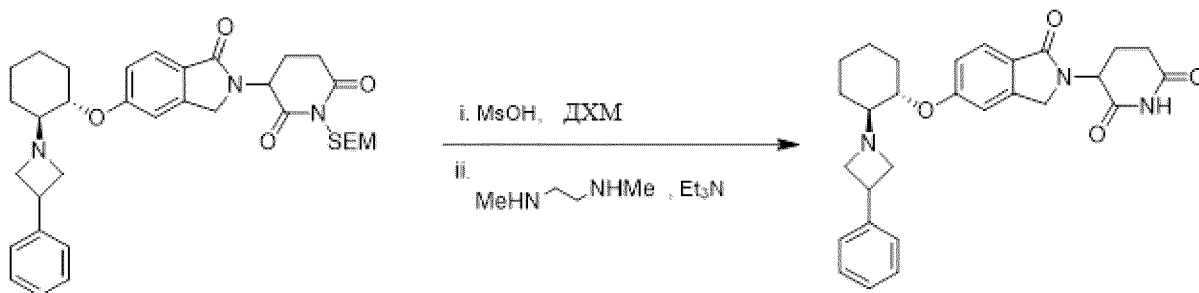
[0220] К раствору 2-фенилпропан-1,3-диола (5 г, 32,85 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли TsCl (21,92 г, 114,99 ммоль, 3,5 экв.), DMAP (401,37 мг, 3,29 ммоль, 0,1 экв.) и Et₃N (13,30 г, 131,41 ммоль, 18,29 мл, 4 экв.), смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир в соотношении 100:1-50:1) с получением 2-фенилпропан-1,3-диил-бис(4-метилбензолсульфоната). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,45 (с, 6 H), 3,27 (м, 1 H), 4,21 (д, J=6,02 Гц, 4 H), 7,01 - 7,07 (м, 2 H), 7,21 - 7,27 (м, 3 H), 7,30 (д, J=8,03 Гц, 4 H), 7,67 (д, J=8,53 Гц, 4 H).

Стадия 2:



[0221] К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.), 2-фенилпропан-1,3-диилбис(4-метилбензолсульфонат) (708,32 мг, 1,54 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (530,04 мг, 4,10 ммоль, 714,34 мкл, 4 экв.) в микроволновой пробирке в ACN (10 мл). Герметично закрытую пробирку нагревали при 120 °С в течение 16 ч. Ставили реакцию в трех дополнительных пробирках, как описано выше. Все четыре реакционных смеси объединяли для обработки. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона. МС (ИЭР+): m/z 604,5 (M+H)⁺.

Стадия 3:

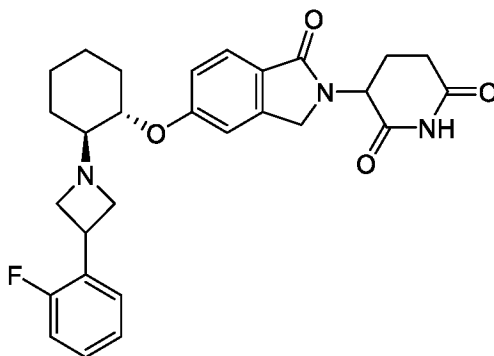


[0222] К раствору 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона (0,7 г, 1,16 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли MsOH (445,67 мг, 4,64 ммоль, 330,13 мкл, 4 экв.) при 20 °С, затем смесь перемешивали в течение 2 ч при 20 °С, N¹,N²-диметилэтан-1,2-диамин (122,63 мг, 1,39 ммоль, 149,73 мкл, 1,2 экв.) и TEA (938,46 мг, 9,27 ммоль, 1,29 мл, 8 экв.) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что исходное вещество было полностью поглощено. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (способ А) с получением 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 1,07 - 1,19 (м, 1 H), 1,20 - 1,32 (м, 1 H), 1,34 - 1,44 (м, 2 H), 1,65 (шир. с, 2 H), 1,78 - 1,89 (м, 1 H), 1,92 - 2,05 (м, 2 H), 2,35 - 2,45 (м, 2 H), 2,55 - 2,63 (м, 1 H), 2,84 - 2,96 (м, 1 H), 3,12 (шир. с, 1 H), 3,26 (шир. д, J=7,15 Гц, 1 H), 3,45 - 3,55 (м, 1 H), 3,62 (м, 2 H), 4,20 - 4,32 (м, 2 H), 4,33 - 4,42 (м, 1 H), 5,06 (м, 1 H), 7,04 (шир. д, J=8,58 Гц, 1 H), 7,16 - 7,21 (м, 2 H), 7,26 - 7,34 (м, 4 H), 7,60 (д, J=8,58 Гц, 1 H), 10,97 (с, 1 H).

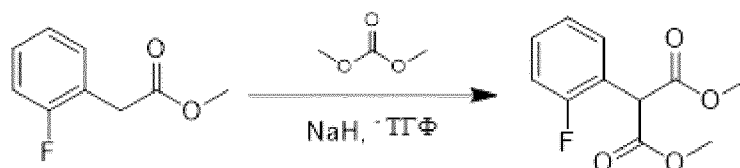
[0223] Предполагается, что, когда X представляет собой водород, стереоцентр в 3-положении пиперидин-2,6-диона может эимеризоваться *in vivo*. Эпимеры стереоцентра в 3-положении продукта пиперидин-2,6-диона можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: (S,S)-WHELK-O1, (250 мм × 30 мм × 10 мкм); подвижная фаза: (0,1% IPAм в ИПС).

Пример 2

3-(5-((2-(3-(6-метоксипиперидин-3-ил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение 27)

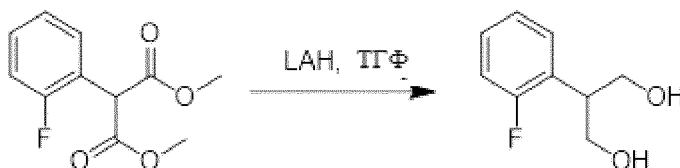


Стадия 1:



[0224] К раствору метил-2-(2-фторфенил)ацетата (5 г, 28,54 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли диметилкарбонат (7,71 г, 85,62 ммоль, 7,21 мл, 3 экв.) при 20 °С в атмосфере N₂. NaH (2,85 г, 71,35 ммоль, 60%, 2,5 экв.) добавляли при 0 °С. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После охлаждения до 0 °С, реакцию гасили водой (100 мл). Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (150 мл) и водой (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (10-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением диметил-2-(2-фторфенил)малоната. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ м. д. 3,70 (с, 6 H), 5,16 (с, 1 H), 7,19 - 7,28 (м, 2 H), 7,37 - 7,46 (м, 2 H).

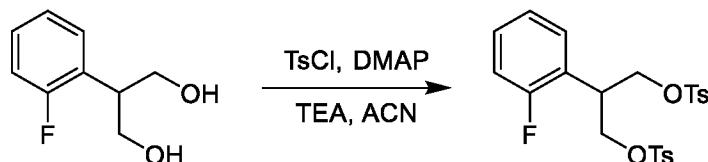
Стадия 2:



[0225] К раствору диметил-2-(2-фторфенил)малоната (3,5 г, 15,47 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли LiAlH₄ (1,17 г, 30,95 ммоль, 2 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали

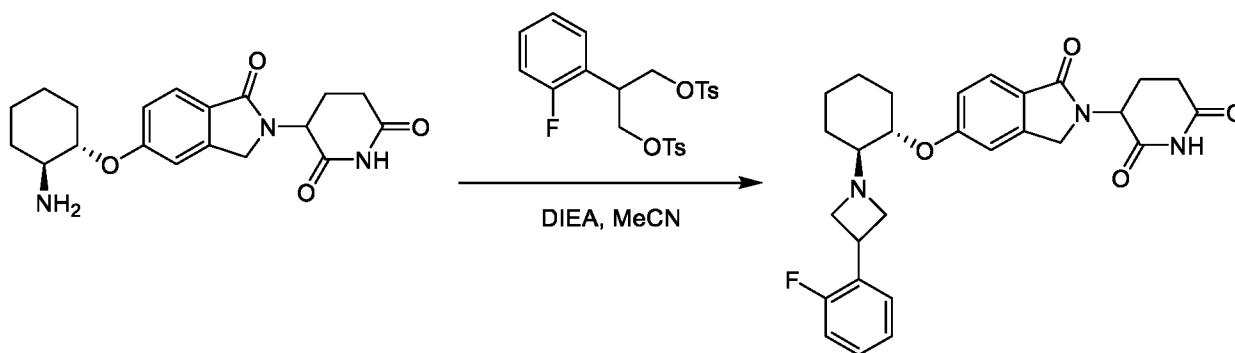
при 20 °С в течение 12 ч. Реакцию гасили добавлением декагидрата сульфата натрия при 0 °С и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали ТГФ (3 × 100 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (25-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(2-фторфенил)пропан-1,3-диола. ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 3,35 (с, 1 Н), 3,55 - 3,78 (м, 4 Н), 4,62 (т, J=5,37 Гц, 2 Н), 7,05 - 7,16 (м, 2 Н), 7,19 - 7,26 (м, 1 Н), 7,34 (тд, J=7,73, 1,86 Гц, 1 Н).

Стадия 3:



[0226] К раствору 2-(2-фторфенил)пропан-1,3-диола (300 мг, 1,76 ммоль, 1 экв.), TsCl (533,91 мг, 6,17 ммоль, 3,5 экв.) и DMAP (21,54 мг, 176,28 мкмоль, 0,1 экв.) в ACN (3 мл) добавляли TEA (713,52 мг, 7,05 ммоль, 981,46 мкл, 4 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ACN (3 × 50 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (25-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(2-фторфенил)пропан-1,3-диилбис(4-метилбензолсульфоната). ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ м. д. 2,41 (с, 6 Н), 4,15 - 4,28 (м, 4 Н), 7,03 - 7,24 (м, 4 Н), 7,31 (ддд, J=15,38, 5,44, 1,69 Гц, 1 Н), 7,41 (д, J=8,00 Гц, 4 Н), 7,62 (д, J=8,38 Гц, 4 Н).

Стадия 4:

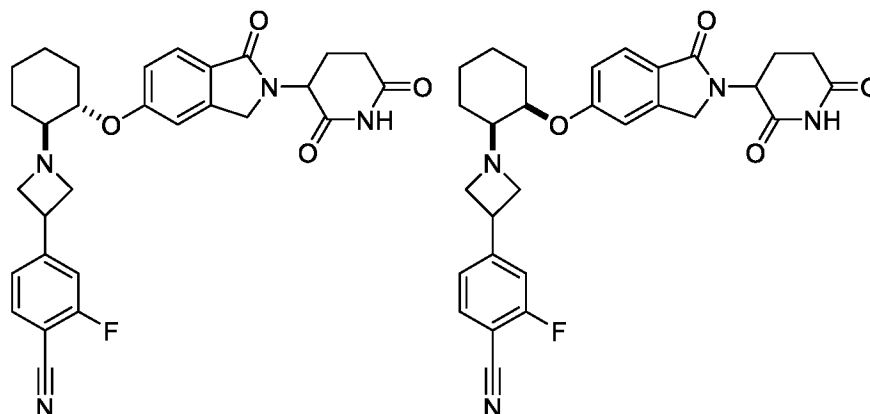


[0227] К раствору 3-(5-(((1S,2S)-2-аминоциклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (100 мг, 279,80 мкмоль, 1 экв.) и 2-(2-фторфенил)пропан-1,3-диил бис(4-метилбензолсульфоната) (174,07 мг, 363,74 мкмоль, 1,3 экв.) в ACN (3 мл) добавляли DIEA (144,65 мг, 1,12 ммоль, 194,94 мкл, 4 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола. ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 1,17 - 1,51 (м, 5 Н), 1,69 - 1,82 (м, 2 Н), 1,98 (шир. дд, J=11,13, 4,75 Гц, 1 Н), 2,09 - 2,26 (м, 3 Н), 2,86 - 2,95 (м, 1 Н), 3,64 - 3,77 (м, 1 Н), 4,07 - 4,46 (м, 6 Н), 4,48 - 4,56 (м, 2 Н), 5,04 - 5,13 (м, 1 Н), 7,15 - 7,33 (м, 4 Н), 7,36 - 7,44 (м, 1 Н),

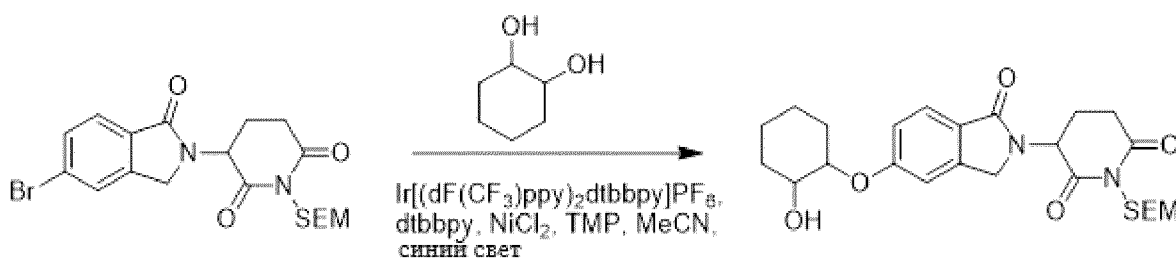
7,56 (шир. т, $J=7,25$ Гц, 1 H), 7,67 (шир. д, $J=7,88$ Гц, 1 H), 10,41 - 10,55 (м, 1 H), 10,98 (с, 1 H). МС (ИЭР+): m/z 492,2 (M+H)⁺.

Пример 3

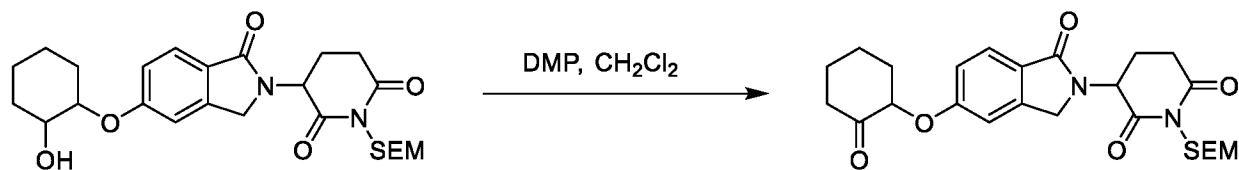
Рац-4-(1-((транс)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил (Соединение 119) и рац-4-(1-((цис)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил (Соединение 122)



Стадия 1:

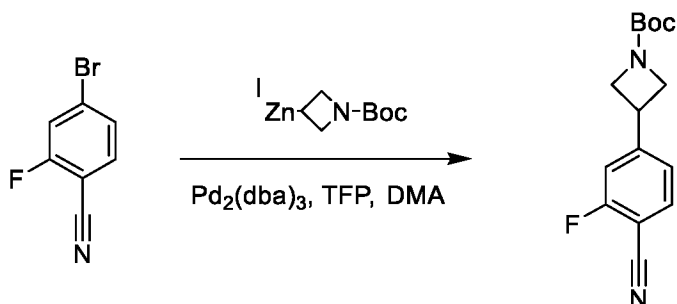


[0228] К смеси 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона (3,84 г, 33,08 ммоль, 1,5 экв.) [получали в соответствии с литературной процедурой, описанной в международной заявке РСТ WO2020012334], циклогексан-1,2-диола (2,55 г, 22,0 ммоль, 1,0 экв.), dtbbpy (295,98 мг, 1,10 ммоль, 0,05 экв.), Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (247,44 мг, 220,56 мкмоль, 0,01 экв.) и NiCl₂.глима (242,30 мг, 1,10 ммоль, 0,05 экв.) в CH₃CN (100 мл), добавляли TMP (3,74 г, 26,47 ммоль, 4,49 мл, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (от 50 до 100% этилацетата в петролейном растворе) с получением 3-(5-((2-гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 7,65 - 7,57 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,07 (дд, $J = 2,1, 8,4$ Гц, 1H), 5,18 (дд, $J = 5,0, 13,4$ Гц, 1H), 5,05 (к, $J = 9,7$ Гц, 2H), 4,94 (дд, $J = 1,2, 4,7$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,40 (дд, $J = 4,9, 17,1$ Гц, 1H), 4,26 - 4,12 (м, 2H), 3,61 - 3,46 (м, 3H), 3,14 - 2,99 (м, 2H), 2,78 (шир. дд, $J = 2,1, 15,6$ Гц, 1H), 2,43 - 2,28 (м, 1H), 2,07 - 2,01 (м, 2H), 1,94 - 1,82 (м, 1H), 1,79 - 1,69 (м, 1H), 1,63 (шир. д, $J = 9,6$ Гц, 2H), 1,58 - 1,53 (м, 1H), 1,37 - 1,27 (м, 3H), 1,13 (шир. д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 0,90 - 0,78 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

Стадия 2:

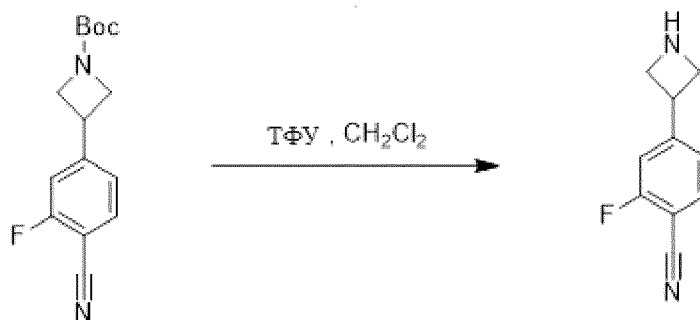
[0229] К смеси 3-(5-((2-гидроксициклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона (5 г, 10,23 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл), добавляли DMP (8,68 г, 20,46 ммоль, 6,34 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (50-100% петролейного эфира в этилацетате) с получением 3-(1-оксо-5-((2-оксоциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 5,25 - 5,14 (м, 2H), 5,09 - 4,97 (м, 2H), 4,38 (дд, J = 5,0, 17,0 Гц, 1H), 4,25 - 4,15 (м, 1H), 3,72 - 3,42 (м, 2H), 3,16 - 3,00 (м, 1H), 2,87 - 2,73 (м, 1H), 2,71 - 2,58 (м, 1H), 2,40 - 2,28 (м, 3H), 2,10 - 1,99 (м, 2H), 1,93 - 1,74 (м, 3H), 1,66 - 1,51 (м, 1H), 0,88 - 0,79 (м, 2H), 0,02 (д, J = 1,4 Гц, 9H).

[0230] Специалист в данной области сможет разделить и выделить отдельные стереоизомеры сообщаемых продуктов 3-(1-оксо-5-((2-оксоциклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона с использованием методов, известных в данной области техники.

Стадия 3:

[0231] К раствору 4-бром-2-фторбензонитрила (1,59 г, 7,94 ммоль, 1,00 экв.) и (1-трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил-иод-цинка (4,15 г, 11,91 ммоль, 1,50 экв.) в DMA (20 мл), добавляли Pd₂(dba)₃ (145,40 мг, 158,80 мкмоль, 0,02 экв.) и TFP (184,32 мг, 794,00 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), реакцию гасили добавлением декагидрата сульфата натрия при 0 °С и фильтровали Na₂SO₄, а растворитель упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, от 0 до 50% этилацетата-петролейного эфира) с получением трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,90 (дд, J = 7,2, 7,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 1,3, 10,9 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 4,24 (шир. т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,97 - 3,82 (м, 3H), 1,39 (с, 9H).

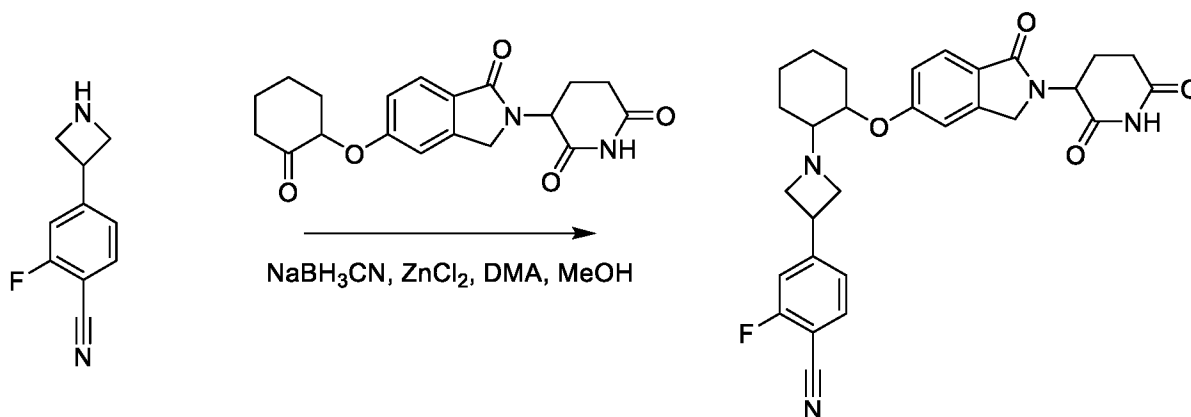
Стадия 4:



[0232] К раствору трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,62 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл), добавляли ТФУ (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 11,20 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), а водный остаток промывали ДХМ (3 x 10 мл). Водную фазу лиофилизировали с получением 4-(азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрила. ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 8,02 - 7,92 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 1,3, 10,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 1,4, 8,1 Гц, 1H), 4,26 - 4,19 (м, 2H), 4,19 - 4,05 (м, 3H).

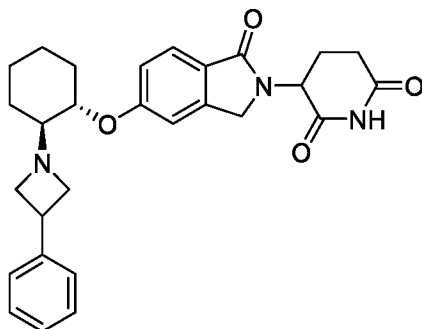
Стадия 5:



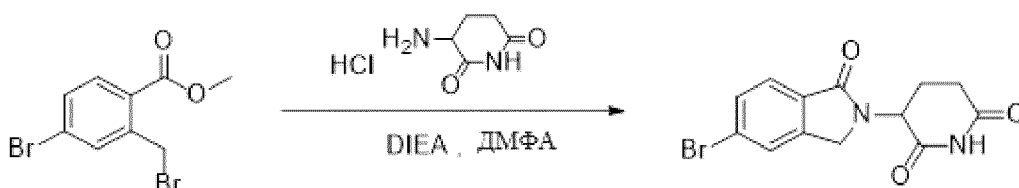
[0233] К раствору 3-[1-оксо-5-(2-оксоциклогексокси)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (50 мг, 140,30 мкмоль, 1,00 экв.) и 4-(азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрила (49,44 мг, 280,60 мкмоль, 2,00 экв.) в DMA (1 мл) и MeOH (1 мл), добавляли ZnCl₂ (76,49 мг, 561,20 мкмоль, 26,29 мкл, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 ч. Добавляли NaBH₃CN (26,45 мг, 420,90 мкмоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А) с получением рац-4-(1-((транс)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрила (Соединение 122) и рац-4-(1-((цис)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрила (Соединение 119).

Пример 4

3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение 127)

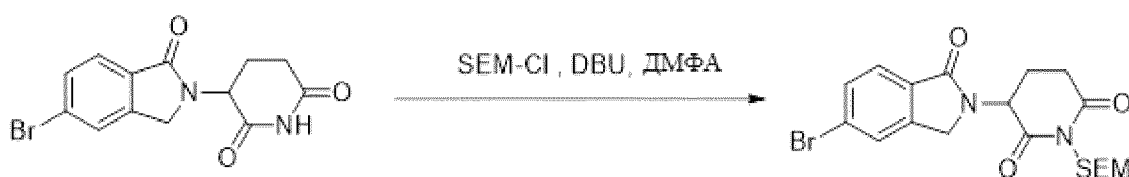


Стадия 1:



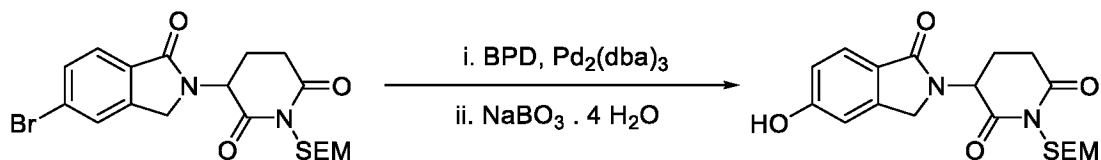
[0234] К раствору метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (1 экв.) в ДМФА (0,3 М) порциями добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион (1,2 экв.) и DIEA (4 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в ледяной воде и перемешивали в течение 20 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, а полученный материал сушили с получением 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона. ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 1,94 - 2,07 (м, 1 Н), 2,32 - 2,45 (м, 1 Н), 2,56 - 2,65 (м, 1 Н), 2,89 - 2,96 (м, 1 Н), 2,90 - 2,97 (м, 1 Н), 3,82 (с, 1 Н), 4,29 - 4,52 (м, 2 Н), 5,11 (дд, J=13,26, 5,13 Гц, 1 Н), 7,62 - 7,77 (м, 2 Н), 7,89 (с, 1 Н), 7,87 - 7,91 (м, 1 Н), 11,00 (с, 1 Н).

Стадия 2:



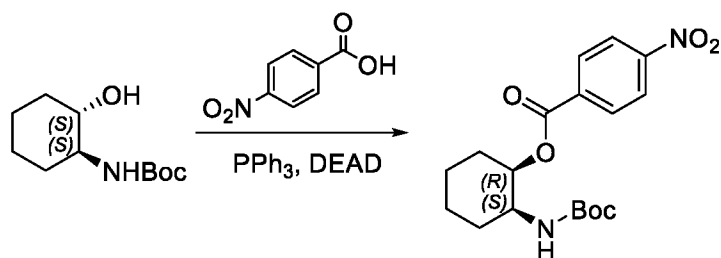
[0235] К раствору 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1 экв.) в ДМФА (0,2 М) добавляли DBU (2 экв.). 2-(Хлорметокси)этилтриметилсилан (1,6 экв.) добавляли по каплям в течение 30 мин при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяной воде и перемешивали в течение 20 минут. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили с получением 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиперидин-2,6-диона. ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,02 (с, 9 Н), 0,75 - 0,88 (м, 2 Н), 2,00 - 2,11 (м, 1 Н), 2,38 (кд, J=13,30, 4,50 Гц, 1 Н), 2,74 - 2,85 (м, 1 Н), 2,98 - 3,13 (м, 1 Н), 3,47 - 3,57 (м, 2 Н), 4,27 - 4,35 (м, 1 Н), 4,45 - 4,54 (м, 1 Н), 5,05 (к, J=9,76 Гц, 2 Н), 5,23 (дд, J=13,45, 5,07 Гц, 1 Н), 7,65 - 7,75 (м, 2 Н), 7,90 (с, 1 Н).

Стадия 3:



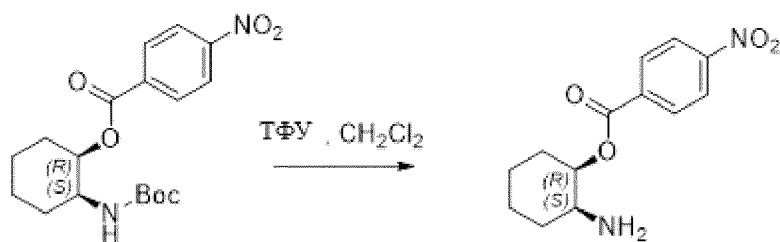
[0236] К раствору 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиперидин-2,6-диона (1 экв.) в диоксане (0,4 М), добавляли BPD (2 экв.) и KOAc (5 экв.). Pd₂(dba)₃ (0,03 экв.) порциями добавляли при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 20 °С. Добавляли ТГФ (для получение 0,36 М раствора), воду (для получение 0,36 М раствора) и тетрагидрат-3-оксидиодиксабориран натрия (2 экв.), а смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3 ×). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным раствором Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10% до 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(5-гидрокси-1-оксо-изоиндолин-2-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиперидин-2,6-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 0,02 (с, 9 H), 0,77 - 0,89 (м, 2 H), 1,95 - 2,06 (м, 1 H), 2,34 (кд, J=13,24, 4,32 Гц, 1 H), 2,70 - 2,87 (м, 1 H), 2,95 - 3,17 (м, 1 H), 3,43 - 3,60 (м, 2 H), 4,12 - 4,21 (м, 1 H), 4,36 (д, J=16,88 Гц, 1 H), 5,04 (q, J=9,67 Гц, 2 H), 5,17 (дд, J=13,45, 5,07 Гц, 1 H), 6,83 - 7,00 (м, 2 H), 7,54 (д, J=8,25 Гц, 1 H), 10,19 (с, 1 H).

Стадия 4:



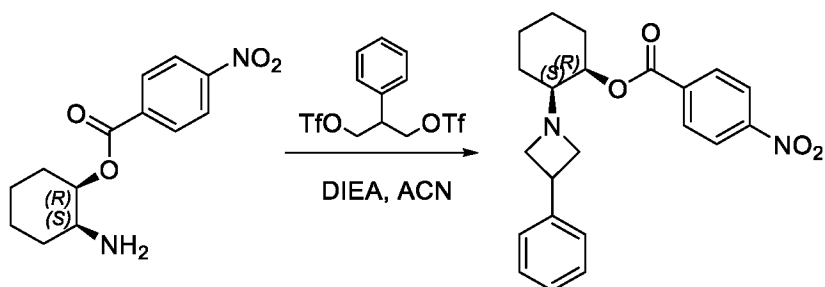
[0237] К раствору трет-бутил ((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбамата (1 экв.), 4-нитробензойной кислоты (1,1 экв.) и PPh₃ (1,7 экв.) в ТГФ (0,3 М), добавляли DEAD (1,5 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3 ×). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным раствором Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил-4-нитробензоата, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5:



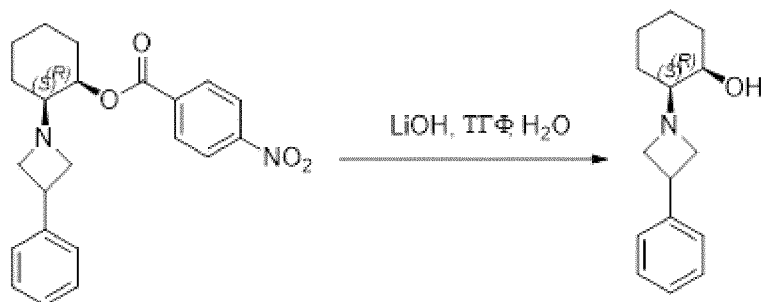
[0238] К раствору (1R,2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил 4-нитробензоата (1 экв.) в ДХМ (0,3 М), добавляли ТФУ (9,23 экв.) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом в течение 12 часов. После фильтрации маточный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали со смесью этилацетат:ТВМЕ 1:2 по объему и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием, затем растирали с CH_2Cl_2 . Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением [(1R,2S)-2-аминоциклогексил]4-нитробензоата. ТФУ. ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ м. д. 1,34 - 1,54 (м, 3 H), 1,61 - 1,91 (м, 4 H), 1,96 - 2,09 (м, 1 H), 3,48 (шир. т, $J=6,19$ Гц, 1 H), 5,25 - 5,38 (м, 1 H), 5,75 (с, 3 H), 8,29 - 8,40 (м, 4 H).

Стадия 6:



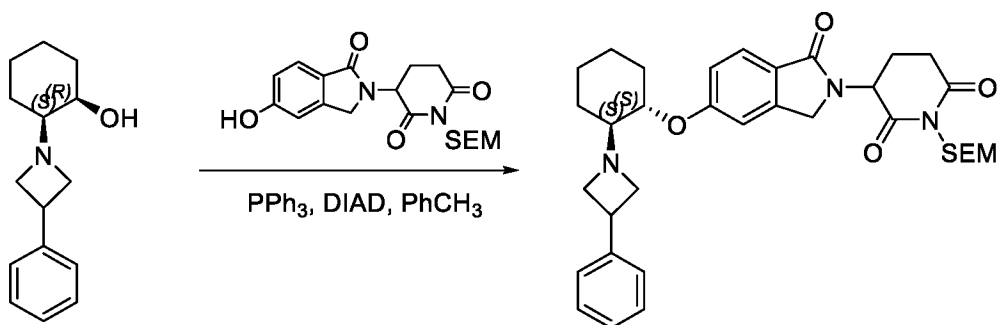
[0239] К раствору 2-фенилпропан-1,3-диола (1 экв.) в MeCN (0,35 М) медленно добавляли Tf_2O (2,1 экв.) в течение 20 минут при -20 °С. DIEA (2,5 экв.) добавляли по каплям в течение 20 мин. Смесь перемешивали в течение 30 минут. Раствор [(1R,2S)-2-аминоциклогексил]4-нитробензоата. ТФУ (1 экв.) и DIEA (3,5 экв.) в MeCN (1,0 М) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением [(1R,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил]4-нитробензоата. ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 1,29-1,38 (м, 1H), 1,47-1,65 (м, 5H), 1,66-1,77 (м, 1H), 1,92-1,98 (м, 1H), 2,46 (шир. д, $J=7,50$ Гц, 1H), 3,01-3,19 (м, 2H), 3,43-3,71 (м, 3H), 5,20-5,30 (м, 1H), 7,10-7,34 (м, 5H), 8,15-8,42 (м, 4H).

Стадия 7:



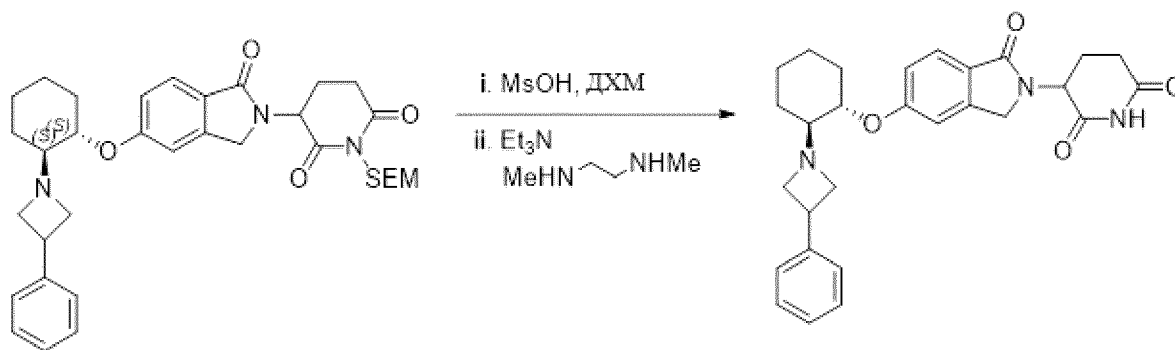
[0240] К раствору [(1R,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил]-4-нитробензоата (1 экв.) в ТГФ (0,35 М) добавляли водный раствор моногидрата гидроксида лития (2,0 М, 6,04 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Органическую фазу отделяли, а водный слой экстрагировали ТГФ/ТВМЕ (1 л, 1:1, об./об.). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (1R,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексанола.

Стадия 8:



[0241] К раствору (1R,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексанола (1 экв.), PPh₃ (1,59 экв.), 3-(5-гидрокси-1-оксо-изоиндолин-2-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиперидин-2,6-диона (0,66 экв.) в безводном толуоле (0,2 М) по каплям добавляли DIAD (1,49 экв.) при 0 °С. Смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 12 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-2,6-диона.

Стадия 9:



[0242] К раствору 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиперидин-2,6-диона (1 экв.) в ДХМ (0,2 М) добавляли MsOH (4 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 20 °С. Добавляли N¹,N²-диметилэтан-1,2-диамин (1,2 экв.) и TEA (8 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,96 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,25 (м, 4H), 7,23 - 7,14 (м, 2H), 7,04 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 4,9, 13,3 Гц, 1H), 4,45 - 4,17 (м, 3H), 3,82 - 3,46 (м, 3H), 3,30 - 3,14 (м, 2H), 2,96 - 2,82 (м, 1H), 2,59 (шир. д, J = 17,0 Гц, 1H), 2,48 - 2,27 (м, 2H), 2,09 - 1,92 (м, 2H), 1,92 - 1,80 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H), 1,32 - 1,07 (м, 2H).

[0243] Дополнительные соединения, представленные в таблице 2, получали в соответствии с процедурами, изложенными выше, за исключением того, что амин заменяли в приведенных выше примерах амином, изображенным в конечном продукте.

Таблица 2

№	Номенклатура	¹ H ЯМР/МС
1	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₄ -MeOD) δ 1,22-1,28 (м, 1H), 1,37-1,58 (м, 3H), 1,66-1,80 (м, 1H), 1,84 (шир. с, 1H), 1,99 (шир. с, 1H), 2,06-2,25 (м, 2H), 2,36 (шир. с, 2H), 2,42-2,55 (м, 2H), 2,74-2,82 (м, 1H), 2,85-3,03 (м, 1H), 3,33-3,40 (м, 1H), 3,43-3,65 (м, 2H), 3,70-3,87 (м, 2H), 4,39-4,54 (м, 2H), 4,69-4,80 (м, 1H), 5,13 (шир. дд, J=13,29, 5,19 Гц, 1H), 7,19-7,53 (м, 7H), 7,74-7,79 (м, 1H)
10	(S)-3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 1,07 -1,19 (м, 1 H) 1,20 -1,32 (м, 1 H) 1,34 -1,44 (м, 2 H) 1,65 (шир. с, 2 H) 1,78 -1,89 (м, 1 H) 1,92 -2,05 (м, 2 H) 2,35 -2,45 (м, 2 H) 2,55 -2,63 (м, 1 H)

		2,84 -2,96 (м, 1 H) 3,12 (шир. с, 1 H) 3,26 (шир. д, J=7,15 Гц, 1 H) 3,45 -3,55 (м, 1 H) 3,62 (м, 2 H) 4,20 -4,32 (м, 2 H) 4,33 -4,42 (м, 1 H) 5,06 (м, 1 H) 7,04 (шир. д, J=8,58 Гц, 1 H) 7,16 -7,21 (м, 2 H) 7,26 -7,34 (м, 4 H) 7,60 (д, J=8,58 Гц, 1 H) 10,97 (с, 1 H).
11	3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,07 -1,19 (м, 1 H) 1,20 -1,32 (м, 1 H) 1,34 -1,44 (м, 2 H) 1,65 (шир. с, 2 H) 1,78 -1,89 (м, 1 H) 1,92 -2,05 (м, 2 H) 2,35 -2,45 (м, 2 H) 2,55 -2,63 (м, 1 H) 2,84 -2,96 (м, 1 H) 3,12 (шир. с, 1 H) 3,26 (шир. д, J=7,15 Гц, 1 H) 3,45 -3,55 (м, 1 H) 3,62 (м, 2 H) 4,20 -4,32 (м, 2 H) 4,33 -4,42 (м, 1 H) 5,06 (м, 1 H) 7,04 (шир. д, J=8,58 Гц, 1 H) 7,16 -7,21 (м, 2 H) 7,26 -7,34 (м, 4 H) 7,60 (д, J=8,58 Гц, 1 H) 10,97 (с, 1 H)
14	(S)-3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 474,1 (M+H) ⁺
15	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₄ -метанол) δ 1,31-1,57 (м, 4H), 1,81-1,98 (м, 2H), 2,14-2,57 (м, 4H), 2,74-2,99 (м, 2H), 3,62 (шир. с, 1H), 4,19-4,72 (м, 8H), 5,09-5,19 (м, 1H), 7,14-7,28 (м, 2H), 7,31-7,51 (м, 4H), 7,74-7,81 (м, 1H)
19	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-метоксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,14-1,50 (м, 4H), 1,66-1,85 (м, 2H), 1,93-2,04 (м, 1H), 2,13 (шир. с, 1H), 2,19 (шир. с, 1H), 2,31-2,46 (м, 2H), 2,53-2,70 (м, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), 3,57-3,72 (м, 2H), 3,73-3,85 (м, 3H), 4,02-4,14 (м, 1H), 4,19-4,57 (м, 5H), 5,08 (дд, J=13,26, 5,00 Гц, 1H), 6,96-7,07 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 1H), 7,22-7,43 (м, 3H), 7,65-7,72 (м, 1H), 10,40 (шир. с, 1H), 10,97 (с, 1H)
23	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-	(400 МГц, d ₄ -метанол) δ 1,20-1,52 (м, 4H), 1,68-1,85 (м, 2H), 1,94-1,98 (м, 1H), 1,99-2,03 (м, 1H), 2,06-2,16 (м, 1H), 2,22 (шир. с, 1H), 2,31-2,47 (м, 2H), 2,56-2,70 (м, 2H), 2,85-2,97

	оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(м, 1H), 3,77 (шир. д, J=7,67 Гц, 1H), 4,22-4,56 (м, 1H), 4,22-4,56 (м, 5H), 5,08 (дд, J=13,37, 4,82 Гц, 1H), 7,11-7,20 (м, 1H), 7,29 (шир. д, J=7,23 Гц, 2H), 7,40-7,51 (м, 1H), 7,56-7,75 (м, 2H), 10,43 (шир. с, 1H), 10,97 (с, 1H)
27	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,17 - 1,51 (м, 5 H) 1,69 - 1,82 (м, 2 H) 1,98 (шир. дд, J=11,13, 4,75 Гц, 1 H) 2,09 - 2,26 (м, 3 H) 2,86 - 2,95 (м, 1 H) 3,64 - 3,77 (м, 1 H) 4,07 - 4,46 (м, 6 H) 4,48 - 4,56 (м, 2 H) 5,04 - 5,13 (м, 1 H) 7,15 - 7,33 (м, 4 H) 7,36 - 7,44 (м, 1 H) 7,56 (шир. т, J=7,25 Гц, 1 H) 7,67 (шир. д, J=7,88 Гц, 1 H) 10,41 - 10,55 (м, 1 H) 10,98 (с, 1 H)
31	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,98 (шир. с, 1H), 10,56 -10,19 (м, 1H), 8,92 -8,42 (м, 1H), 7,95 - 7,46 (м, 5H), 7,36 -6,93 (м, 2H), 6,64 -6,47 (м, 1H), 5,11 -5,02 (м, 1H), 4,63 -4,17 (м, 5H), 4,12 -3,96 (м, 1H), 3,83 -3,70 (м, 1H), 3,01 - 2,81 (м, 1H), 2,69 -2,53 (м, 3H), 2,46 -2,11 (м, 4H), 2,03 -1,91 (м, 1H), 1,87 -1,68 (м, 2H), 1,56 -1,13 (м, 4H)
35	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(3-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,96 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,35 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,21 - 7,15 (м, 2H), 7,04 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 5,0, 13,3 Гц, 1H), 4,41 - 4,20 (м, 3H), 3,68 - 3,55 (м, 3H), 3,15 (шир. т, J = 6,3 Гц, 3H), 2,97 - 2,84 (м, 1H), 2,59 (шир. д, J = 17,4 Гц, 1H), 2,37 (шир. д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,06 - 1,93 (м, 2H), 1,83 (шир. д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,65 (шир. с, 2H), 1,44 - 1,34 (м, 2H), 1,29 - 1,04 (м, 2H).
36	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,97 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 - 7,53 (м, 2H), 7,44 - 7,33 (м, 2H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,04 (шир. д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 5,0, 13,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 1H), 4,34 - 4,22 (м, 2H), 3,79 - 3,61 (м, 3H), 2,99 - 2,81 (м, 1H), 2,60 (шир. д,

		$J = 17,8$ Гц, 1H), 2,55 - 2,52 (м, 3H), 2,41 (шир. д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,09 - 1,92 (м, 2H), 1,84 (шир. д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 1,66 (шир. д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,44 - 1,32 (м, 2H), 1,26 (шир. д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 1,19 - 1,05 (м, 1H).
37	5-хлор-2-(1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил Диастереомер 1	m/z (ИЭР ⁺) 533,1 (M+H) ⁺
38	5-хлор-2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил Диастереомер 2	m/z (ИЭР ⁺) 533,1 (M+H) ⁺
39	5-хлор-2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил Диастереомер 3	m/z (ИЭР ⁺) 533,1 (M+H) ⁺
40	5-хлор-2-(1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил Диастереомер 4	m/z (ИЭР ⁺) 533,1 (M+H) ⁺
41	3-(4-хлор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион Диастереомер 1	m/z (ИЭР ⁺) 508,1 (M+H) ⁺
42	3-(4-хлор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 508,1 (M+H) ⁺

	Диастереомер 2	
43	2-(1-((1R,2R)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5- фторбензонитрил Диастереомер 1	m/z (ИЭР ⁺) 517,1 (M+H) ⁺
44	2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5- фторбензонитрил Диастереомер 2	m/z (ИЭР ⁺) 517,1 (M+H) ⁺
45	2-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5- фторбензонитрил Диастереомер 3	m/z (ИЭР ⁺) 517,1 (M+H) ⁺
46	2-(1-((1S,2R)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5- фторбензонитрил Диастереомер 4	m/z (ИЭР ⁺) 517,1 (M+H) ⁺
47	3-хлор-4-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3- ил)бензонитрил Диастереомер 1	m/z (ИЭР ⁺) 533,3 (M+H) ⁺
48	3-хлор-4-(1-((1S,2S)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3- ил)бензонитрил Диастереомер 2	m/z (ИЭР ⁺) 533,3 (M+H) ⁺

49	3-хлор-4-(1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил Диастереомер 3	m/z (ИЭР ⁺) 533,3 (M+H) ⁺
50	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион Диастереомер 1	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,96 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 7,17 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (м, 2H), 7,03 (дд, J = 2,2, 8,4 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 5,1, 13,3 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (м, 1H), 4,31 - 4,21 (м, 2H), 3,67 - 3,56 (м, 2H), 3,53 - 3,48 (м, 1H), 3,24 - 3,20 (м, 1H), 3,10 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 2,95 - 2,84 (м, 1H), 2,60 (шир. д, J = 2,9 Гц, 2H), 2,43 (шир. д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,03 - 1,93 (м, 2H), 1,83 (шир. дд, J = 2,5, 9,4 Гц, 1H), 1,65 (шир. д, J = 4,1 Гц, 2H), 1,43 - 1,35 (м, 2H), 1,23 (шир. с, 1H), 1,15 - 1,09 (м, 1H).
51	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион Диастереомер 2	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,06 - 10,85 (м, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 7,17 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (м, 2H), 7,03 (дд, J = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 5,0, 13,5 Гц, 1H), 4,40 - 4,31 (м, 1H), 4,30 - 4,22 (м, 2H), 3,66 - 3,62 (м, 1H), 3,61 - 3,56 (м, 1H), 3,23 - 3,20 (м, 1H), 3,17 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,10 (шир. т, J = 6,8 Гц, 1H), 2,96 - 2,84 (м, 2H), 2,60 (шир. д, J = 2,5 Гц, 1H), 2,43 - 2,37 (м, 1H), 1,99 (шир. д, J = 5,5 Гц, 1H), 1,83 (шир. д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,65 (шир. с, 2H), 1,42 - 1,34 (м, 2H), 1,28 - 1,22 (м, 2H), 1,17 - 1,09 (м, 1H).
52	3-(6-фтор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион Диастереомер 1	m/z (ИЭР ⁺) 492,3 (M+H) ⁺
53	3-(6-фтор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-	m/z (ИЭР ⁺) 492,3 (M+H) ⁺

	ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион Диастереомер 2	
54	3-(1-оксо-5-(((1R,2R)-2-(2-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 474,1 (M+H) ⁺
55	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(2-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 474,1 (M+H) ⁺
56	3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(2-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 474,1 (M+H) ⁺
57	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,4-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,96 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,52 - 7,44 (м, 1H), 7,23 - 6,97 (м, 4H), 5,06 (шир. дд, $J = 4,6, 13,2$ Гц, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 4,32 - 4,21 (м, 2H), 3,64 (тд, $J = 3,8, 7,6$ Гц, 3H), 3,27 (шир. с, 1H), 3,13 (шир. с, 1H), 2,97 - 2,84 (м, 1H), 2,59 (шир. д, $J = 16,8$ Гц, 2H), 2,40 (шир. с, 1H), 1,98 (шир. д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 1,82 (шир. д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 1,64 (шир. с, 2H), 1,37 (шир. с, 2H), 1,25 (шир. д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 1,17 - 1,01 (м, 1H).
58	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 542,1 (M+H) ⁺
59	3-(1-оксо-5-(((1R,2S)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 542,1 (M+H) ⁺
60	Рац-3-(1-оксо-5-(((транс)-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 558,1 (M+H) ⁺

61	<i>Рац</i> -3-(1-оксо-5-(((<i>цис</i>)-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 558,1 (M+H) ⁺
62	<i>Рац</i> -3-(1-оксо-5-(((<i>транс</i>)-2-(3-(3-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₄ -метанол) 1,12-1,48 (м, 4H), 1,80 (шир. д, $J=9,88$ Гц, 1H), 2,05 (шир. д, $J=13,26$ Гц, 1H), 2,10-2,23 (м, 2H), 2,47 (кд, $J=13,17, 4,63$ Гц, 1H), 2,68-2,80 (м, 2H), 2,83-2,95 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 1H), 3,64-3,73 (м, 1H), 3,81 (квин., $J=7,85$ Гц, 1H), 3,93 (шир. с, 2H), 4,31-4,52 (м, 3H), 4,57-4,59 (м, 1H), 5,07-5,17 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=8,50, 2,13$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,59 (с, 2H), 7,71 (д, $J=8,38$ Гц, 1H).
63	<i>Рац</i> -3-(1-оксо-5-(((<i>цис</i>)-2-(3-(3-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₄ -метанол) 1,26-1,60 (м, 4H), 1,72-1,85 (м, 2H), 2,08-2,24 (м, 2H), 2,48 (кд, $J=13,03, 4,57$ Гц, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,73-2,82 (м, 1H), 2,86-3,06 (м, 1H), 3,39-3,42 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 2H), 4,38-4,51 (м, 2H), 4,58 (с, 3H), 4,79-4,80 (м, 1H), 5,13 (шир. д, $J=5,25$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=8,44, 1,94$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,55-7,61 (м, 2H), 7,72 (д, $J=8,50$ Гц, 1H).
64	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,3-дифторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксо)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 510,1 (M+H) ⁺
65	3-(4-фтор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион Диастереомер 1	m/z (ИЭР ⁺) 492,1 (M+H) ⁺
66	3-(4-фтор-1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион Диастереомер 2	m/z (ИЭР ⁺) 492,1 (M+H) ⁺

67	3-(1-оксо-5-((2-(3-(3-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,96 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,35 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,21 - 7,15 (м, 2H), 7,04 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 5,0, 13,3 Гц, 1H), 4,41 - 4,20 (м, 3H), 3,68 - 3,55 (м, 3H), 3,15 (шир. т, J = 6,3 Гц, 3H), 2,97 - 2,84 (м, 1H), 2,59 (шир. д, J = 17,4 Гц, 1H), 2,37 (шир. д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,06 - 1,93 (м, 2H), 1,83 (шир. д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,65 (шир. с, 2H), 1,44 - 1,34 (м, 2H), 1,29 - 1,04 (м, 2H).
68	3-(1-оксо-5-((2-(3-(2-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,97 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 - 7,53 (м, 2H), 7,44 - 7,33 (м, 2H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,04 (шир. д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 5,0, 13,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 1H), 4,34 - 4,22 (м, 2H), 3,79 - 3,61 (м, 3H), 2,99 - 2,81 (м, 1H), 2,60 (шир. д, J = 17,8 Гц, 1H), 2,55 - 2,52 (м, 3H), 2,41 (шир. д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,09 - 1,92 (м, 2H), 1,84 (шир. д, J = 11,1 Гц, 1H), 1,66 (шир. д, J = 8,1 Гц, 2H), 1,44 - 1,32 (м, 2H), 1,26 (шир. д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,19 - 1,05 (м, 1H).
69	3-(1-оксо-5-((2-(3-(2-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,98 (с, 1H), 10,85 - 10,54 (м, 1H), 7,92 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 - 7,73 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (шир. т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (шир. с, 1H), 7,21 - 7,12 (м, 1H), 5,09 (дд, J = 5,0, 13,2 Гц, 1H), 4,70 - 4,46 (м, 3H), 4,45 - 4,18 (м, 5H), 3,75 (шир. с, 1H), 2,99 - 2,82 (м, 1H), 2,53 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 2,28 - 2,08 (м, 2H), 2,04 - 1,93 (м, 1H), 1,88 - 1,67 (м, 2H), 1,45 (шир. д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,38 - 1,20 (м, 3H).
70	<i>Рац</i> -2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 515,1 (M+H) ⁺
71	<i>Рац</i> -2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 515,1 (M+H) ⁺

	оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил	
72	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(4-фенилпиперидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,98 (с, 1H), 10,85 - 10,54 (м, 1H), 7,92 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 - 7,73 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (шир. т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (шир. с, 1H), 7,21 - 7,12 (м, 1H), 5,09 (дд, J = 5,0, 13,2 Гц, 1H), 4,70 - 4,46 (м, 3H), 4,45 - 4,18 (м, 5H), 3,75 (шир. с, 1H), 2,99 - 2,82 (м, 1H), 2,53 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 2,28 - 2,08 (м, 2H), 2,04 - 1,93 (м, 1H), 1,88 - 1,67 (м, 2H), 1,45 (шир. д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,38 - 1,20 (м, 3H).
73	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,97 (с, 1H), 10,53 - 10,18 (м, 1H), 9,27 - 8,92 (м, 1H), 8,68 - 8,37 (м, 1H), 7,87 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 7,82 - 7,73 (м, 1H), 7,72 - 7,49 (м, 3H), 7,29 - 7,04 (м, 2H), 6,63 - 6,52 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,57 - 5,53 (м, 1H), 5,13 - 4,84 (м, 2H), 4,63 - 3,82 (м, 7H), 2,98 - 2,85 (м, 1H), 2,66 - 2,56 (м, 2H), 2,41 - 2,38 (м, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 2H), 2,03 - 1,93 (м, 1H), 1,88 - 1,56 (м, 4H).
74	<i>Рац</i> -3-хлор-4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,00 - 10,92 (м, 1H), 10,57 - 10,17 (м, 1H), 8,80 - 8,71 (м, 1H), 8,33 - 8,17 (м, 1H), 7,82 - 7,73 (м, 1H), 7,70 - 7,62 (м, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 1H), 7,22 - 7,09 (м, 1H), 5,15 - 4,69 (м, 2H), 4,64 - 3,97 (м, 7H), 3,84 - 3,61 (м, 1H), 2,96 - 2,86 (м, 1H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,41 - 2,36 (м, 1H), 2,29 - 2,04 (м, 2H), 2,03 - 1,92 (м, 1H), 1,88 - 1,68 (м, 2H), 1,54 - 1,17 (м, 4H).
75	<i>Рац</i> -3-хлор-4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,97 (с, 1H), 10,19 - 9,94 (м, 1H), 8,79 - 8,71 (м, 1H), 8,24 - 8,19 (м, 1H), 7,82 - 7,74 (м, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,31 - 7,27 (м, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 5,13 - 5,04 (м, 1H), 5,03 - 4,90 (м, 1H), 4,60 - 4,07 (м, 7H), 3,84 - 3,70 (м, 1H), 2,96 - 2,85 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 1H), 2,43 - 2,36 (м,

		1H), 2,13 - 1,94 (м, 2H), 1,92 - 1,76 (м, 2H), 1,70 - 1,57 (м, 1H), 1,53 - 1,25 (м, 4H).
76	<i>Рац</i> -3-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6- диоксопиперидин-3-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3- ил)бензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 499,1 (M+H) ⁺
77	<i>Рац</i> -3-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3- азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3- ил)бензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 511,1 (M+H) ⁺
78	<i>Рац</i> -3-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3- азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)окси)циклогексил)азетидин-3- ил)бензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 511,1 (M+H) ⁺
79	3-(1-оксо-5-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4- фенилпиперидин-1- ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2- ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,99 (с, 1H), 8,97 (шир. т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,38 (шир. с, 1H), 7,35 - 7,30 (м, 2H), 7,29 - 7,15 (м, 4H), 5,15 - 5,05 (м, 1H), 4,90 - 4,79 (м, 1H), 4,51 - 4,23 (м, 2H), 3,73 - 3,51 (м, 3H), 3,23 - 3,13 (м, 1H), 2,99 - 2,73 (м, 2H), 2,61 (шир. д, <i>J</i> = 17,5 Гц, 1H), 2,45 - 2,35 (м, 2H), 2,29 - 2,09 (м, 3H), 2,03 - 1,81 (м, 5H), 1,77 - 1,59 (м, 2H), 1,51 - 1,28 (м, 3H).
80	3-(5-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-(3- (дифторметокси)фенил)азетидин-1- ил)циклогексил)окси)-1- оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,96 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,39 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,07 - 6,97 (м, 2H), 5,06 (дд, <i>J</i> = 5,3, 12,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 4,32 - 4,21 (м, 2H), 3,67 - 3,57 (м, 2H), 3,56 - 3,48 (м, 1H), 3,26 - 3,23 (м, 1H), 3,18 - 3,09 (м, 1H), 2,96 - 2,84 (м, 1H), 2,63 - 2,54 (м, 1H), 2,40 - 2,34 (м, 1H), 2,05 - 1,93 (м, 2H), 1,87 - 1,79 (м, 1H), 1,66 (шир. дд, <i>J</i> = 4,0, 5,5 Гц, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H), 1,32 - 1,21 (м, 1H), 1,18 - 1,07 (м, 1H).

81	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-(дифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 540,1 (M+H) ⁺
82	1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлорфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	m/z (ИЭР ⁺) 506,1 (M+H) ⁺
83	<i>Рац</i> -5-хлор-2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)бензонитрил	m/z (ИЭР ⁺) 519,1 (M+H) ⁺
84	<i>Рац</i> -5-хлор-2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)бензонитрил	m/z (ИЭР ⁺) 519,1 (M+H) ⁺
85	1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	m/z (ИЭР ⁺) 538,1 (M+H) ⁺
86	1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	m/z (ИЭР ⁺) 538,1 (M+H) ⁺
87	1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	m/z (ИЭР ⁺) 492,1 (M+H) ⁺
88	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-	m/z (ИЭР ⁺) 492,1 (M+H) ⁺

	оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	
89	1-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	m/z (ИЭР ⁺) 492,1 (M+H) ⁺
90	<i>Рац</i> -4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,96 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,39 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,07 - 6,97 (м, 2H), 5,06 (дд, J = 5,3, 12,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 4,32 - 4,21 (м, 2H), 3,67 - 3,57 (м, 2H), 3,56 - 3,48 (м, 1H), 3,26 - 3,23 (м, 1H), 3,18 - 3,09 (м, 1H), 2,96 - 2,84 (м, 1H), 2,63 - 2,54 (м, 1H), 2,40 - 2,34 (м, 1H), 2,05 - 1,93 (м, 2H), 1,87 - 1,79 (м, 1H), 1,66 (шир. дд, J = 4,0, 5,5 Гц, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H), 1,32 - 1,21 (м, 1H), 1,18 - 1,07 (м, 1H).
91	<i>Рац</i> -4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,28 - 1,48 (м, 4 H) 1,59 - 1,70 (м, 1 H) 1,77 - 1,92 (м, 2 H) 2,06 (шир. д, J=10,01 Гц, 1 H) 2,80 - 2,85 (м, 4 H) 3,07 (шир. с, 1 H) 3,70 (шир. т, J=8,76 Гц, 1 H) 4,23 - 4,36 (м, 4 H) 4,48 (шир. т, J=7,75 Гц, 2 H) 4,51 - 4,57 (м, 1 H) 4,92 - 5,06 (м, 1 H) 7,20 (м, 1 H) 7,27 (с, 1 H) 7,61 - 7,73 (м, 2 H) 7,83 (м, 1 H) 7,91 (м, 1 H) 10,16 (шир. с, 1 H) 10,94 (д, J=2,00 Гц, 1 H).
92	<i>Рац</i> -4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,22 - 1,35 (м, 3 H) 1,39 - 1,50 (м, 1 H) 1,69 - 1,84 (м, 2 H) 2,07 - 2,16 (м, 1 H) 2,16 - 2,26 (м, 1 H) 2,82 (шир. с, 4 H) 3,07 (шир. с, 1 H) 3,70 - 3,81 (м, 1 H) 4,09 - 4,18 (м, 1 H) 4,29 - 4,37 (м, 4 H) 4,44 - 4,54 (м, 2 H) 7,17 (м, 1 H) 7,23 - 7,28 (м, 1 H) 7,61 (д, J=8,50 Гц, 1 H) 7,68 (д, J=8,00 Гц, 2 H) 7,88 - 7,93 (м, 2 H) 10,41 - 10,53 (м, 1 H) 10,93 (д, J=2,50 Гц, 1 H).

93	<i>Рац</i> -4-(1-((<i>транс</i>)-4-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,29 - 1,50 (м, 4 Н) 1,59 - 1,70 (м, 1 Н) 1,78 - 1,93 (м, 2 Н) 2,03 - 2,12 (м, 1 Н) 2,79 - 2,86 (м, 4 Н) 3,07 (шир. с, 1 Н) 3,71 - 3,81 (м, 1 Н) 4,10 - 4,21 (м, 1 Н) 4,25 - 4,35 (м, 3 Н) 4,37 - 4,48 (м, 3 Н) 4,95 (шир. с, 1 Н) 7,19 (м, 1 Н) 7,26 (с, 1 Н) 7,64 (м, 3 Н) 7,90 (д, J=8,50 Гц, 2 Н) 10,12 (шир. с, 1 Н) 10,94 (д, J=2,00 Гц, 1 Н).
94	<i>Рац</i> -2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 511,1 (M+H) ⁺
95	<i>Рац</i> -2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 511,1 (M+H) ⁺
96	<i>Рац</i> -3-(5-(((<i>транс</i>)-2-(3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,29 - 1,50 (м, 4 Н) 1,59 - 1,70 (м, 1 Н) 1,78 - 1,93 (м, 2 Н) 2,03 - 2,12 (м, 1 Н) 2,79 - 2,86 (м, 4 Н) 3,07 (шир. с, 1 Н) 3,71 - 3,81 (м, 1 Н) 4,10 - 4,21 (м, 1 Н) 4,25 - 4,35 (м, 3 Н) 4,37 - 4,48 (м, 3 Н) 4,95 (шир. с, 1 Н) 7,19 (м, 1 Н) 7,26 (с, 1 Н) 7,64 (м, 3 Н) 7,90 (д, J=8,50 Гц, 2 Н) 10,12 (шир. с, 1 Н) 10,94 (д, J=2,00 Гц, 1 Н).
97	<i>Рац</i> -3-(5-(((<i>цис</i>)-2-(3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,98 (с, 1Н), 10,66 - 10,47 (м, 1Н), 9,89 - 9,71 (м, 1Н), 7,74 - 7,66 (м, 1Н), 7,59 - 7,51 (м, 2Н), 7,48 - 7,33 (м, 3Н), 7,31 - 7,25 (м, 1Н), 7,22 - 7,14 (м, 1Н), 6,72 - 6,62 (м, 1Н), 5,09 (шир. дд, J = 4,2, 12,6 Гц, 1Н), 4,99 (шир. с, 1Н), 4,75 - 4,53 (м, 2Н), 4,46 - 4,16 (м, 3Н), 4,01 - 3,91 (м, 1Н), 3,72 (шир. д, J = 7,3 Гц, 1Н), 2,99 - 2,84 (м, 1Н), 2,60 (шир. д, J = 16,8 Гц, 2Н), 2,40 (дт, J = 4,6, 13,4 Гц, 1Н), 2,15 - 2,03 (м, 1Н), 1,98 (шир. дд, J = 6,9, 9,9 Гц, 1Н), 1,90 - 1,72 (м, 2Н), 1,54 - 1,25 (м, 4Н).

98	4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)бензонитрил	(400 МГц, CDCl ₃) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).
99	<i>Рац</i> -5-хлор-2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 533,1 (M+H) ⁺
100	<i>Рац</i> -5-хлор-2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 533,1 (M+H) ⁺
101	<i>Рац</i> -2-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 517,1 (M+H) ⁺
102	<i>Рац</i> -2-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-5-фторбензонитрил	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 517,1 (M+H) ⁺
103	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 538,1 (M+H) ⁺
104	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-хлор-4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклопентил)окси)-1-	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) 538,1 (M+H) ⁺

	оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	
105	1-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	(400 МГц, CDCl ₃) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).
106	1-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	m/z (ИЭР ⁺) 500,1 (M+H) ⁺
107	1-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	m/z (ИЭР ⁺) 500,1 (M+H) ⁺
108	Рац-2-(1-((транс)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	m/z (ИЭР ⁺) 499,1 (M+H) ⁺
109	Рац-2-(1-((цис)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	m/z (ИЭР ⁺) 499,1 (M+H) ⁺
110	4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил	(400 МГц, CDCl ₃) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).

111	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 492,2 (M+H) ⁺
112	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-морфолинофенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, CDCl ₃) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).
113	3-(1-(((1S,2S)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	m/z (ИЭР ⁺) 499,1 (M+H) ⁺
114	1-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дион	(400 МГц, CDCl ₃) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).
115	<i>Рац</i> -4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил	(400 МГц, CDCl ₃) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).

116	<i>Рац</i> -4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-3-фторбензонитрил	(400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,00 (с, 1H), 10,21 - 9,91 (м, 1H), 7,96 - 7,88 (м, 1H), 7,87 - 7,78 (м, 1H), 7,76 - 7,66 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,21 (шир. д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,21 - 5,04 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,61 - 4,43 (м, 3H), 4,40 (шир. д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,37 - 4,19 (м, 3H), 3,71 (шир. т, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,01 - 2,85 (м, 1H), 2,13 - 1,95 (м, 3H), 1,92 - 1,75 (м, 2H), 1,73 - 1,58 (м, 1H), 1,53 - 1,21 (м, 5H).
117	4-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)бензонитрил	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).
118	3-(1-оксо-5-((2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 474,1 (M+H) ⁺
119	<i>Рац</i> -4-(1-((<i>транс</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).
120	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 460,1 (M+H) ⁺
121	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)циклопентил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,00 (с, 1H), 10,20 - 9,88 (м, 1H), 7,98 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (шир. д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H),

		4,97 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 4H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 3,88 - 3,71 (м, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,18 - 1,94 (м, 3H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,31 (м, 4H).
122	Рац-4-(1-((<i>цис</i>)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)азетидин-3-ил)-2-фторбензонитрил	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,97 (с, 1H), 10,14 - 9,91 (м, 1H), 7,99 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (м, 2H), 7,53 - 7,42 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 5,12 - 5,04 (м, 1H), 4,98 - 4,89 (м, 1H), 4,57 - 4,01 (м, 7H), 3,85 - 3,70 (м, 1H), 2,98 - 2,85 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 1H), 2,41 - 2,36 (м, 1H), 2,13 - 1,94 (м, 2H), 1,93 - 1,75 (м, 2H), 1,71 - 1,56 (м, 1H), 1,51 - 1,23 (м, 4H).
123	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,06 - 10,85 (м, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 7,17 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (м, 2H), 7,03 (дд, J = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 5,0, 13,5 Гц, 1H), 4,40 - 4,31 (м, 1H), 4,30 - 4,22 (м, 2H), 3,66 - 3,62 (м, 1H), 3,61 - 3,56 (м, 1H), 3,23 - 3,20 (м, 1H), 3,17 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,10 (шир. т, J = 6,8 Гц, 1H), 2,96 - 2,84 (м, 2H), 2,60 (шир. д, J = 2,5 Гц, 1H), 2,43 - 2,37 (м, 1H), 1,99 (шир. д, J = 5,5 Гц, 1H), 1,83 (шир. д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,65 (шир. с, 2H), 1,42 - 1,34 (м, 2H), 1,28 - 1,22 (м, 2H), 1,17 - 1,09 (м, 1H).
124	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-морфолинофенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,15 - 1,49 (м, 4H) 1,69 - 1,84 (м, 2H) 1,93 - 2,02 (м, 1H) 2,09 - 2,27 (м, 2H) 2,36 - 2,45 (м, 1H) 2,60 (шир. д, J=16,69 Гц, 2H) 2,86 - 2,95 (м, 1H) 3,04 - 3,12 (м, 4H) 3,69 - 3,75 (м, 5H) 3,83 - 3,94 (м, 1H) 4,22 - 4,43 (м, 5H) 4,46 - 4,56 (м, 1H) 5,08 (м, 1H) 6,95 (д, J=9,06 Гц, 2H) 7,12 - 7,19 (м, 1H) 7,25 - 7,30 (м, 1H) 7,33 (д, J=8,11 Гц, 1H) 7,66 (м, 1H) 10,05 - 10,43 (м, 1H) 10,97 (с, 1H).

125	(R)-3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 474,1 (M+H) ⁺
126	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-метоксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 1,13 - 1,50 (м, 4H), 1,67 - 1,86 (м, 2H), 1,94 - 2,03 (м, 1H), 2,08 - 2,28 (м, 2H), 2,31 - 2,47 (м, 2H), 2,52 - 2,70 (м, 2H), 2,85 - 2,97 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,91 - 4,05 (м, 1H), 4,23 - 4,46 (м, 5H), 4,54 (шир. д, J = 9,01 Гц, 1H), 5,08 (шир. дд, J = 13,32, 4,94 Гц, 1H), 6,85 - 6,93 (м, 1H), 6,99 - 7,07 (м, 2H), 7,14 - 7,20 (м, 1H), 7,25 - 7,35 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 8,44, 1,56 Гц, 1H), 10,63 (шир. с, 1H), 10,96 (с, 1H), 10,91 - 11,00 (м, 1H).
127	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,96 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,25 (м, 4H), 7,23 - 7,14 (м, 2H), 7,04 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 4,9, 13,3 Гц, 1H), 4,45 - 4,17 (м, 3H), 3,82 - 3,46 (м, 3H), 3,30 - 3,04 (м, 2H), 2,96 - 2,82 (м, 1H), 2,59 (шир. д, J = 17,0 Гц, 1H), 2,48 - 2,27 (м, 2H), 2,09 - 1,92 (м, 2H), 1,92 - 1,80 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H), 1,32 - 1,21 (м, 1H), 1,20 - 1,07 (м, 1H).
128	3-(1-оксо-5-(((1S,2R)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,98 (с, 1H), 10,03 (шир. дд, J = 3,2, 4,3 Гц, 1H), 7,78 - 7,62 (м, 1H), 7,48 - 7,25 (м, 6H), 7,20 (дд, J = 1,7, 8,2 Гц, 1H), 5,09 (шир. дд, J = 4,9, 12,9 Гц, 1H), 4,98 (шир. с, 1H), 4,47 - 4,21 (м, 5H), 4,15 - 3,90 (м, 1H), 3,78 (шир. д, J = 10,3 Гц, 1H), 3,01 - 2,80 (м, 1H), 2,60 (шир. д, J = 17,8 Гц, 2H), 2,39 (шир. дд, J = 4,3, 12,9 Гц, 1H), 2,15 - 1,63 (м, 3H), 1,73 - 1,58 (м, 1H), 1,66 - 1,57 (м, 1H), 1,53 - 1,24 (м, 4H).
129	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-(2-(трифторметил)фенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,98 (с, 1H), 10,85 - 10,54 (м, 1H), 7,92 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 - 7,73 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (шир. т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (шир. с, 1H), 7,21 - 7,12 (м, 1H), 5,09 (дд, J = 5,0, 13,2

		Гц, 1H), 4,70 - 4,46 (м, 3H), 4,45 - 4,18 (м, 5H), 3,75 (шир. с, 1H), 2,99 - 2,82 (м, 1H), 2,53 (д, $J = 1,8$ Гц, 2H), 2,28 - 2,08 (м, 2H), 2,04 - 1,93 (м, 1H), 1,88 - 1,67 (м, 2H), 1,45 (шир. д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 1,38 - 1,20 (м, 3H).
130	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогексил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат	m/z (ИЭР ⁺) 474,1 (M+H) ⁺
131	3-(1-оксо-5-(((1S,2S)-2-(3-фенилазетидин-1-ил)циклогептил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 488,1 (M+H) ⁺
132	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-гидроксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 490,3 (M+H) ⁺
133	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-гидроксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 490,2 (M+H) ⁺
134	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-гидроксифенил)азетидин-1-ил)циклогексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	m/z (ИЭР ⁺) 490,2 (M+H) ⁺

Биологические примеры

Целевое взаимодействие Cereblon (CRBN)

[0244] Клетки НЕК293Т выращивали с конфлюэнтностью около 75% с трипсином и высевали (500 000 клеток/лунка) в 6-луночный планшет для тканевых культур в 2 мл модифицированной среды Игла Дульбекко (DMEM) + 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) и инкубировали в течение ночи при 37 °С.

[0245] Слитый вектор NanoLuc-CRBN (Nluc-CRBN; Promega) содержит кодирующую область цереблona компонента лигазы человека E3 (CRBN), слитую с С-концом кодирующей области люциферазы NanoLuc. Смесь 10 нг Nluc-CRBN и 990 нг вектора экспрессии DDB1 (Promega) добавляли к 125 мкл Opti-Minimum Essential Medium (Opti-MEM™; Thermo Fisher) вместе с 2 мкл реагента P3000 (Thermo Fisher) в 1,5 мл пробирке Eppendorf. Данный раствор добавляли к трансфекционному реагенту Lipofectamine 3000 (5 мкл; Thermo Fisher) в Opti-MEM (125 мкл), хорошо перемешивали и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре. Смесь для трансфекции добавляли по каплям к клеткам и инкубировали в течение ночи при 37 °С, 5% CO₂. После трансфекции клетки один раз промывали PBS, добавляли трипсин (250 мкл) и инкубировали 30-45 секунд для вытеснения клеток. Полную среду (2 мл) добавляли к ресуспендированию клеток для образования одноклеточной суспензии. Клетки центрифугировали при 320×g в течение 5 минут при комнатной температуре, надосадочную жидкость удаляли, а осадок клеток ресуспендировали в Opti-MEM (3 мл; этап промывки повторяли x2). После окончательного ресуспендирования в 5 мл Opti-MEM клетки подсчитывали и ресуспендировали при концентрации 200 000 клеток/мл в Opti-MEM.

[0246] Захват цереблona мишенью контролировали с помощью биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET) в трансфицированных клетках HEK-293T с использованием анализа внутриклеточной лигазы E3 NanoBRET TE (Promega). Вкратце, 384-луночные планшеты (белые непрозрачные планшеты, Corning 3574, поверхность с низкой связывающей способностью) засеивали трансфицированными клетками HEK-293T (38 мкл/лунку). В каждую лунку добавляли по 2 мкл 10 мкМ индикатора CRBN (разведенного в соотношении 1:5 в буфере для разведения индикатора). Планшеты центрифугировали при 320×g в течение 1 минуты при комнатной температуре. Тестируемые соединения добавляли в серии разбавлений по 11 точкам (обычно от 10 мкМ до 100 пМ) с использованием цифрового дозатора TECAN D300e. Планшеты встряхивали в течение 2 минут на шейкере для микропланшетов для смешивания соединений. Планшеты центрифугировали при 320 g в течение 1 минуты при комнатной температуре, а затем инкубировали в течение 2 часов при 37 °С.

[0247] После инкубации планшетам давали остыть до комнатной температуры в течение 15 минут. В каждую лунку добавляли 20 мкл полного субстрата 3X NanoBRET™ Nano-Glo® плюс раствор (Promega, субстрат 1:166 и разведение 1:500 внеклеточного ингибитора NanoLuc®, разведенного в Opti-MEM). Планшеты инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 3 минут, накрывая фольгой. Планшеты считывали на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMG LabTech), измеряя длину волны 450 нм (эмиссия донора) и 610 нм (эмиссия акцептора). Значения IC₅₀ определяли методом регрессии для наилучшего соответствия четырехпараметрическим логарифмическим кривым с использованием GraphPad Prism.

Анализ разложения IKZF2

Создание стабильных клеточных линий

[0248] Полицистронные плазмиды сконструировали для экспрессии у млекопитающих флуоресцентных репортерных слияний человеческих факторов транскрипции IKZF1 (Ikaros), IKZF2 (Helios) и IKZF3 (Aiolos). С-концевой конец соответствующих белковых последовательностей был присоединен к линкеру GGGGS, повторяемому трижды, за которым следовали mNeonGreen, последовательность P2A и mScarlet. Последовательности ДНК открытых рамок считывания следующие:

[0249] кодирующая последовательность IKZF1-mNeonGreen-P2A-mScarlet:

```
ATGGATGCTGATGAGGGTCAAGACATGTCCCAAGTTTCAGGGAAGGAAAGC
CCCCCTGTAAGCGATACTCCAGATGAGGGCGATGAGCCCATGCCGATCCCCG
AGGACCTCTCCACCACCTCGGGAGGACAGCAAAGCTCCAAGAGTGACAGAG
TCGTGGCCAGTAATGTTAAAGTAGAGACTCAGAGTGATGAAGAGAATGGGC
GTGCCTGTGAAATGAATGGGGAAGAATGTGCGGAGGATTTACGAATGCTTG
ATGCCTCGGGAGAGAAAATGAATGGCTCCCACAGGGACCAAGGCAGCTCGG
CTTTGTCGGGAGTTGGAGGCATTCTGACTTCCTAACGGAAAАCTAAAGTGTGA
TATCTGTGGGATCATTTGCATCGGGCCCAATGTGCTCATGGTTCACAAAAGA
AGCCACACTGGAGAACGGCCCTTCCAGTGCAATCAGTGCGGGGCCTCATTCA
CCCAGAAGGGCAACCTGCTCCGGCACATCAAGCTGCATTCGGGGGAGAAGC
CCTTCAAATGCCACCTCTGCAACTACGCTGCCGCGGAGGGACGCCCTCAC
TGGCCACCTGAGGACGCACTCCGTTGGTAAACCTCACAAATGTGGATATTGT
GGCCGAAGCTATAAACAGCGAAGCTCTTTAGAGGAACATAAAGAGCGCTGC
CACAАCTACTTGAAAGCATGGGCCTTCCGGGCACACTGTACCCAGTCATTA
AAGAAGAAАCTAATCACAGTGAAATGGCAGAAGACCTGTGCAAGATAGGAT
CAGAGAGATCTCTCGTGCTGGACAGACTAGCAAGTAACGTCGCCAAACGTA
AGAGCTCTATGCCCTCAGAAATTTCTTGGGGACAAGGGCCTGTCCGACACGCC
CTACGACAGCAGCGCCAGCTACGAGAAGGAGAACGAAATGATGAAGTCCCA
CGTGATGGACCAAGCCATCAACAACGCCATCAACTACCTGGGGGCGGAGTCC
CTGCGCCCCTGGTGCAGACGCCCCCGGGCGGTTCCGAGGTGGTCCCGGTCA
TCAGCCCGATGTACCAGCTGCACAAGCCGCTCGCGGAGGGCACCCCGCGCTC
CAACCACTCGGCCAGGACAGCGCCGTGGAGAACCTGCTGCTGCTCTCCAAG
GCCAAGTTGGTGCCCTCGGAGCGCGAGGGCGTCCCGAGCAACAGCTGCCAA
GACTCCACGGACACCGAGAGCAACAACGAGGAGCAGCGCAGCGGTCTCATC
TACCTGACCAACCACATCGCCCCGCACGCGCGCAACGGGCTGTGCTCAAGG
AGGAGCACCGCGCCTACGACCTGCTGCGCGCCGCTCCGAGAACTCGCAGG
ACGCGCTCCGCGTGGTCAGCACCAGCGGGGAGCAGATGAAGGTGTACAAGT
GCGAACACTGCCGGGTGCTCTTCTGGATCACGTCATGTACACCATCCACAT
GGGCTGCCACGGCTTCCGTGATCCTTTTGAGTGCAACATGTGCGGCTACCAC
AGCCAGGACCGGTACGAGTTCTCGTCGCACATAACGCGAGGGGAGCACCCG
```


TTCCACATGAGCGGTGGAGGCGGTTTCAGGTGGCGGAGGAAGCGGGGAGGT
GGAAGTATGGTGTCTAAAGGAGAAGAAGATAATATGGCTTCTCTGCCTGCTA
CACACGAACTGCATATTTTCGGATCTATTAATGGCGTGGATTTTCGATATGGTG
GGACAGGGAACAGGAAACCCCTAACGATGGATACGAAGAACTGAATCTGAAG
TCTACCAAAGGAGATCTGCAATTCTCTCCTTGGATCCTGGTCCCTCACATTGG
ATATGGATTCCATCAATATCTGCCTTACCCTGACGGAATGTCTCCTTTCCAAG
CTGCTATGGTCGATGGCTCTGGATATCAGGTCCACAGAACAATGCAATTTGA
AGATGGCGCCTCTCTGACAGTGAATTACAGATATACATACGAAGGCTCTCAT
ATTAAGGCGAAGCCCAAGTGAAAGGCACAGGCTTTCTGCCGACGGCCCT
GTGATGACCAACTCTCTGACCGCTGCCGATTGGTGCAGATCTAAGAAGACCT
ACCCCTAATGATAAAACCATTTATCTCTACCTTCAAATGGTCTTACACAACAGG
CAATGGCAAGAGATACAGATCTACCGCCAGAACCACCTATACCTTTGCTAAG
CCTATGGCTGCCAATTACCTGAAAAATCAGCCTATGTATGTGTTTCAGAAAA
CCGAACTGAAACACTCTAAAACCGAACTGAATTTCAAAGAATGGCAAAGG
CTTTCACAGATGTGATGGGAATGGATGAACTGTACAAGGGAAGCGGAGCTA
CAAATTTTAGTCTTCTTAAACAAGCCGGTGACGTGGAGGAAAATCCCGGCC
AATGGTGAGCAAGGGCGAGGCCGTGATCAAGGAGTTCATGCGCTTCAAGGT
GCACATGGAGGGCAGCATGAACGGCCACGAGTTCGAGATCGAGGGCGAGGG
CGAGGGCCGCCCTACGAGGGCACCCAGACCGCCAAGCTGAAGGTGACCAA
GGGCGGCCCCCTGCCCTTCTCTTGGGACATCCTGAGCCCCAGTTCATGTACG
GCAGCCGCGCCTTACCAAGCACCCCGCCGACATCCCCGACTACTACAAGCA
GAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGCGCGTGATGAACTTCGAGGACGG
CGGCGCCGTGACCGTGACCCAGGACACCAGCCTGGAGGACGGCACCCCTGAT
CTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCCCCCCGACGGCCCCGTGATG
CAGAAGAAGACCATGGGCTGGGAGGCCAGCACCCGAGCGCCTGTACCCCGAG
GACGGCGTGCTGAAGGGCGACATCAAGATGGCCCTGCGCCTGAAGGACGGC
GGCAGATACCTGGCCGACTTCAAGACCACCTACAAGGCCAAGAAGCCCGTG
CAGATGCCCGGCGCCTACAACGTGGACCGCAAGCTGGACATCACCAGCCAC
AACGAGGACTACACCGTGGTGGAGCAGTACGAGCGCAGCGAGGGCCGCCAC
AGCACCGGCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTGA

[0250] кодирующая последовательность IKZF2-mNeonGreen-P2A-mScarlet:

ATGGAAACAGAGGCTATTGATGGCTATATAACGTGTGACAATGAGCTTTCAC
CCGAAAGGGAGCACTCCAATATGGCAATTGACCTCACCTCAAGCACACCCAA
TGGACAGCATGCCTCACCAAGTCACATGACAAGCACAAATTCAGTAAAGCTA
GAAATGCAGAGTGATGAAGAGTGTGACAGGAAACCCCTGAGCCGTGAAGAT
GAGATCAGGGGCCATGATGAGGGTAGCAGCCTAGAAGAACCCTAATTGAG

AGCAGCGAGGTGGCTGACAACAGGAAAGTCCAGGAGCTTCAAGGCGAGGGA
GGAATCCGGCTTCCGAATGGTAAACTGAAATGTGACGTCTGTGGCATGGTTT
GCATTGGGCCCAATGTGCTTATGGTACATAAAAGGAGTCACACTGGTGAACG
CCCCTTCCACTGTAACCAGTGTGGAGCTTCTTTTACTCAGAAGGGCAACCTTC
TGAGACACATAAAGTTACACTCTGGAGAGAAGCCGTTCAAATGTCCTTTCTG
TAGCTACGCCTGTAGAAGAAGGGACGCCCTCACAGGACACCTCAGGACCCA
TTCTGTGGGTAAACCTCACAAAGTGCAACTACTGTGGACGAAGCTACAAGCAG
CGCAGTTCACTGGAGGAGCACAAGGAACGCTGCCACAACCTATCTCCAGAAT
GTCAGCATGGAGGCTGCTGGGCAGGTCATGAGTCACCATGTACCTCCTATGG
AAGATTGTAAGGAACAAGAGCCTATTATGGACAACAATATTTCTCTGGTGCC
TTTTGAGAGACCTGCTGTCATAGAGAAGCTCACGGGGAATATGGGAAAACGT
AAAAGCTCCACTCCACAAAAGTTTGTGGGGGAAAAGCTCATGCGATTCAGCT
ACCCAGATATTCACCTTTGATATGAACTTAACATATGAGAAGGAGGCTGAGCT
GATGCAGTCTCATATGATGGACCAAGCCATCAACAATGCAATCACCTACCTT
GGAGCTGAGGCCCTTACCCTCTGATGCAGCACCCGCCAAGCACAATCGCTG
AAGTGGCCCCAGTTATAAGCTCAGCTTATTCTCAGGTCTATCATCCAAATAG
GATAGAAAGACCCATTAGCAGGGAAACTGCTGATAGTCATGAAAACAACAT
GGATGGCCCCATCTCTCTCATCAGACCAAAGAGTCGACCCCAGGAAAGAGA
GGCCTCTCCAGCAATAGCTGCCTGGATTCCACTGACTCAGAAAGCAGCCAT
GATGACCACCAGTCCTACCAAGGACACCCTGCCTTAAATCCCAAGAGGAAAC
AAAGCCCAGCTTACATGAAGGAGGATGTCAAAGCTTTGGATACTACCAAGG
CTCCTAAGGGCTCTCTGAAGGACATCTACAAGGTCTTCAATGGAGAAGGAGA
ACAGATTAGGGCCTTCAAGTGTGAGCACTGCCGAGTCCTTTTCCTAGACCAT
GTCATGTACACCATTACATGGGTTGCCATGGCTACCGGGACCCACTGGAAT
GCAACATCTGTGGCTACAGAAGCCAGGACCGTTATGAGTTTTTCATCACACAT
TGTTTCGAGGGGAGCACACATTCCACCTCGACGGTGGAGGCGGTTTCAGGTGGC
GGAGGAAGCGGGGGAGGTGGAAGTATGGTGTCTAAAGGAGAAGAAGATAA
TATGGCTTCTCTGCCTGCTACACACGAACTGCATATTTTCGGATCTATTAATG
GCGTGGATTTTCGATATGGTGGGACAGGGAACAGGAAACCCTAACGATGGAT
ACGAAGAAGTGAATCTGAAGTCTACCAAAGGAGATCTGCAATTCTCTCCTTG
GATCCTGGTCCCTCACATTGGATATGGATTCCATCAATATCTGCCTTACCCTG
ACGGAATGTCTCCTTTCCAAGCTGCTATGGTCGATGGCTCTGGATATCAGGTC
CACAGAACAATGCAATTTGAAGATGGCGCCTCTCTGACAGTGAATTACAGAT
ATACATACGAAGGCTCTCATATTAAGGCGAAGCCCAAGTGAAAGGCACAG
GCTTTCTGCCGACGGCCCTGTGATGACCAACTCTCTGACCGCTGCCGATTGG
TGCAGATCTAAGAAGACCTACCCTAATGATAAAAACCATTATCTCTACCTTCA
AATGGTCTTACACAACAGGCAATGGCAAGAGATACAGATCTACCGCCAGAA
CCACCTATACCTTTGCTAAGCCTATGGCTGCCAATTACCTGAAAAATCAGCCT

ATGTATGTGTTTCAGAAAAACCGAACTGAAACACTCTAAAACCGAACTGAATT
TCAAAGAATGGCAAAAAGGCTTTCACAGATGTGATGGGAATGGATGAACTGT
ACAAGGGAAGCGGAGCTACAAATTTTAGTCTTCTTAAACAAGCCGGTGACGT
GGAGGAAAATCCCGGCCCAATGGTGAGCAAGGGCGAGGCCGTGATCAAGGA
GTTTCATGCGCTTCAAGGTGCACATGGAGGGCAGCATGAACGGCCACGAGTTC
GAGATCGAGGGCGAGGGCGAGGGCCGCCCTACGAGGGCACCCAGACCGCC
AAGCTGAAGGTGACCAAGGGCGGCCCCCTGCCCTTCTCTTGGGACATCCTGA
GCCCCAGTTCATGTACGGCAGCCGCGCCTTACCAAGCACCCCGCCGACAT
CCCCGACTACTACAAGCAGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGCGCGTG
ATGAACTTCGAGGACGGCGGCCGTGACCGTGACCCAGGACACCAGCCTG
GAGGACGGCACCCCTGATCTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCC
CCGACGGCCCCGTGATGCAGAAGAAGACCATGGGCTGGGAGGCCAGCACCG
AGCGCCTGTACCCCGAGGACGGCGTGCTGAAGGGCGACATCAAGATGGCCC
TGCGCCTGAAGGACGGCGGCAGATACCTGGCCGACTTCAAGACCACCTACA
AGGCCAAGAAGCCCGTGCAGATGCCCGGCGCCTACAACGTGGACCGCAAGC
TGGACATCACCAGCCACAACGAGGACTACACCGTGGTGGAGCAGTACGAGC
GCAGCGAGGGCCGCCACAGCACCGGCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTGA

[0251] кодирующая последовательность IKZF3-mNeonGreen-P2A-mScarlet:

ATGGAAGATATACAAACAAATGCGGAACTGAAAAGCACTCAGGAGCAGTCT
GTGCCCCGAGAAAGTGCAGCGGTTTTGAATGACTACAGTTTAACCAAATCTC
ATGAAATGGAAAATGTGGACAGTGGAGAAGGCCAGCCAATGAAGATGAAG
ACATAGGAGATGATTCAATGAAAGTGAAAGATGAATACAGTGAAAGAGATG
AGAATGTTTTAAAGTCAGAACCCATGGGAAATGCAGAAGAGCCTGAAATCC
CTTACAGCTATTCAAGAGAAATATAATGAATATGAAAACATTAAGTTGGAGAG
ACATGTTGTCTCATTCGATAGTAGCAGGCCAACCCAGTGGAAAGATGAACTGC
GATGTGTGTGGATTATCCTGCATCAGCTTCAATGTCTTAATGGTTCATAAGCG
AAGCCATACTGGTGAACGCCATTCCAGTGTAATCAGTGTGGGGCATCTTTT
ACTCAGAAAGGTAACCTCCTCCGCCACATTAAACTGCACACAGGGGAAAAA
CCTTTTAAGTGTACCTCTGCAACTATGCATGCCAAAGAAGAGATGCGCTCA
CGGGGCATCTTAGGACACATTCTGTGGAGAAACCCTACAAATGTGAGTTTTG
TGGAAGGAGTTACAAGCAGAGAAGTTCCTTGAGGAGCACAAAGGAGCGCTG
CCGTACATTTCTTCAGAGCACTGACCCAGGGGCACTGCAAGTGCAGGAGGCA
AGACACATCAAAGCAGAGATGGGAAGTGAAAGAGCTCTCGTACTGGACAGA
TTAGCAAGCAATGTGGCAAAAACGAAAAAGCTCAATGCCTCAGAAATTCATTG
GTGAGAAGCGCCACTGCTTTGATGTCAACTATAATTCAAGTTACATGTATGA
GAAAGAGAGTGAGCTCATAACAGACCCGCATGATGGACCAAGCCATCAATAA

CGCCATCAGCTATCTTGGCGCCGAAGCCCTGCGCCCCTTGGTCCAGACACCG
CCTGCTCCCACCTCGGAGATGGTTCAGTTATCAGCAGCATGTATCCCATAG
CCCTCACCCGGGCTGAGATGTCAAACGGTGCCCTCAAGAGCTGGAAAAGA
AAAGCATCCACCTTCCAGAGAAGAGCGTGCCTTCTGAGAGAGGCCTCTCTCC
CAACAATAGTGGCCACGACTCCACGGACACTGACAGCAACCATGAAGAACG
CCAGAATCACATCTATCAGCAAATCACATGGTCCTGTCTCGGGCCCCGCAAT
GGGATGCCACTTCTGAAGGAGGTTCCCCGCTCTTACGAACTCCTCAAGCCCC
CGCCCATCTGCCCAAGAGACTCCGTCAAAGTGATCAACAAGGAAGGGGAGG
TGATGGATGTGTATCGGTGTGACCACTGCCGCGTCCTCTTCTGGACTATGTG
ATGTTACGATTACATGGGCTGCCACGGCTTCCGTGACCCTTTCGAGTGTA
CATGTGTGGATATCGAAGCCATGATCGGTATGAGTTCTCGTCTCACATAGCC
AGAGGAGAACACAGAGCCCTGCTGAAGCTCGACGGTGGAGGCGGTTTCAGGT
GGCGGAGGAAGCGGGGAGGTGGAAGTATGGTGTCTAAAGGAGAAGAAGA
TAATATGGCTTCTCTGCCTGCTACACACGAACTGCATATTTTCGGATCTATTA
ATGGCGTGGATTTTCGATATGGTGGGACAGGGAACAGGAAACCCTAACGATG
GATACGAAGAACTGAATCTGAAGTCTACCAAAGGAGATCTGCAATTCTCTCC
TTGGATCCTGGTCCCTCACATTGGATATGGATTCCATCAATATCTGCCTTACC
CTGACGGAATGTCTCCTTTCCAAGCTGCTATGGTCGATGGCTCTGGATATCAG
GTCCACAGAACAATGCAATTTGAAGATGGCGCCTCTCTGACAGTGAATTACA
GATATACATACGAAGGCTCTCATATTAAGGCGAAGCCCAAGTGAAAGGCA
CAGGCTTTCTGCCGACGGCCCTGTGATGACCAACTCTCTGACCGCTGCCGA
TTGGTGCAGATCTAAGAAGACCTACCCTAATGATAAAAACCATTATCTCTACC
TTCAAATGGTCTTACACAACAGGCAATGGCAAGAGATACAGATCTACCGCCA
GAACCACCTATACCTTTGCTAAGCCTATGGCTGCCAATTACCTGAAAAATCA
GCCTATGTATGTGTTTCAGAAAAACCGAACTGAAACACTCTAAAACCGAACTG
AATTTCAAAGAATGGCAAAAGGCTTTTCACAGATGTGATGGGAATGGATGAA
CTGTACAAGGGAAGCGGAGCTACAAATTTTAGTCTTCTTAAACAAGCCGGTG
ACGTGGAGGAAAATCCCGGCCAATGGTGAGCAAGGGCGAGGCCGTGATCA
AGGAGTTCATGCGCTTCAAGGTGCACATGGAGGGCAGCATGAACGGCCACG
AGTTCGAGATCGAGGGCGAGGGCGAGGGCCGCCCTACGAGGGCACCCAGA
CCGCCAAGCTGAAGGTGACCAAGGGCGGCCCTGCCCCTTCTCTTGGGACAT
CCTGAGCCCCAGTTCATGTACGGCAGCCGCGCCTTACCAAGCACCCCGCC
GACATCCCCGACTACTACAAGCAGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGC
GCGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGGCGCCGTGACCGTGACCCAGGACACCA
GCCTGGAGGACGGCACCCCTGATCTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTT
CCCCCCCCGACGGCCCCGTGATGCAGAAGAAGACCATGGGCTGGGAGGCCAG
CACCGAGCGCCTGTACCCCGAGGACGGCGTGCTGAAGGGCGACATCAAGAT
GGCCCTGCGCCTGAAGGACGGCGGCAGATACCTGGCCGACTTCAAGACCAC

CTACAAGGCCAAGAAGCCCGTGCAGATGCCCGGCGCCTACAACGTGGACCG
CAAGCTGGACATCACCAGCCACAACGAGGACTACACCGTGGTGGAGCAGTA
CGAGCGCAGCGAGGGCCGCCACAGCACCGGCGGCATGGACGAGCTGTACAA
GTGA

[0252] Конструкции IKZF1, IKZF2 и IKZF3 клонировали в векторы экспрессии гигромицина UCOE (Millipore Sigma). Репортерные конструкции трансфицировали с использованием катионных липидных реагентов в прикрепленные клетки НЕК 293Т, а стабильные интегранты отбирали путем обработки 200 мкг/мл гигромицина В. Клональные популяции получали из популяции стабильных интегрантов либо путем лимитирующего разведения, либо путем сортировки клеток, активируемой флуоресценцией.

[0253] Клональные стабильные клеточные линии поддерживали при постоянной селекции 200 мкг/мл гигромицина В во время пассирования для использования в анализах деградации. Анализ потока на BD Accuri C6 показал, что линия клеток НЕК 293Т CMV-IKZF1 Clone 7 имеет среднюю интенсивность флуоресценции изотиоцианата флуоресцеина (FITC MFI) 230 000 и среднюю интенсивность флуоресценции фикоэритрина (PE MFI) 33 000. Клон 9 НЕК 293Т EF1a-IKZF2 имел средний MFI по FITC 150 000 и PE MFI 26 000. Клон 9 НЕК 293Т EF1a-IKZF3 имел средний MFI по FITC 400 000 и PE MFI 60 000. Интенсивность флуоресценции репортеров IKZF1/2/3-mNeonGreen (канал FITC) и mScarlet (канал PE) регулярно анализировали с помощью проточной цитометрии для подтверждения согласованных уровней экспрессии между экспериментами.

Анализ разложения репортера IKZF1/2/3

[0254] Анализы разложения IKZF1/IKZF2/IKZF3 проводили путем сбора репортерных клеточных линий НЕК 293Т и ресуспендирования клеток в среде, приготовленной для снижения фоновой флуоресценции (FluoroBrite; Thermo Fisher). Соответствующие клеточные линии высевали с плотностью 4000 клеток/лунку в 384-луночные планшеты для тканевых культур оптического качества с черными стенками. Клетки инкубировали в течение ночи при 37 °С для прикрепления к планшету для анализа. Разведения соединений готовили в ДМСО из 10 мМ исходного соединения. Планшеты для анализа обрабатывали соответствующими концентрациями соединений путем распределения разбавлений ДМСО в четырехкратные лунки с верхним пределом 0,5% конечной концентрации ДМСО.

[0255] После 24-часовой инкубации с соединениями планшеты для анализа визуализировали в системе микроскопии ImageXpress Pico (во время визуализации клетки поддерживали при 37 °С) для получения флуоресцентных показаний. Планшеты для анализа визуализировали в каналах FITC и тетраметилпродамина (TRITC) для получения интенсивности флуоресценции mNeonGreen (данные о деградации репортера) и интенсивности флуоресценции mScarlet (для сегментации клеток). Репортерные клеточные линии 293Т-IKZF1 и 293Т-IKZF3 визуализировали с экспозицией 500 миллисекунд (мс) для каналов FITC и TRITC, тогда как линия репортерных клеток 293Т-IKZF2 визуализировали с экспозициями 1000 мс для FITC и 1250 мс для TRITC.

Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения Cell Reporter Xpress с использованием 2-канального анализа оценки клеток с считыванием «процент положительного результата». Канал TRITC выбирали для сегментации «ядер» с порогом 20, тогда как канал FITC выбирали для сегментации «Маркер 1» и порогом 100 для репортерных линий IKZF1 и IKZF3. Репортерская линия IKZF2 имела порог 120, установленный для канала FITC, и 20 для TRITC. Минимальную ширину сегментации устанавливали на уровне 6 микрометров, а максимальную ширину сегментацию устанавливали на уровне 15 микрометров для всех клеточных линий. Расчетные значения DC₅₀ определяли методом регрессии для наилучшего соответствия четырехпараметрическим логарифмическим кривым с использованием GraphPad Prism.

[0256] В таблице 3 проиллюстрированы результаты анализов, описанных выше.

ТАБЛИЦА 3

№	IKZF1 DC ₅₀ (мкМ)	IKZF2 DC ₅₀ (мкМ)	IKZF3 DC ₅₀ (мкМ)	% разложения IKZF2 @ 1 мкМ
1	>30,0	0,024	>30,0	79,9
10	>30,0	0,006	>30,0	78,7
11	>30,0	>30,0	>30,0	-
13	>30,0	>30,0	>30,0	-
14	>30,0	0,292	>30,0	33,5
15	>30,0	0,004	>30,0	78,9
19	>30,0	0,004	>30,0	84,5
23	>30,0	0,005	>30,0	79,2
27	>30,0	0,005	>30,0	82,1
31	>30,0	0,0005	>30,0	83,3

[0257] В таблице 4 проиллюстрированы дополнительные результаты анализов, описанных выше.

ТАБЛИЦА 4

№	EC ₅₀ связывания CRBN (мкМ)	% разложения IKZF2 @ 1 мкМ
35	0,017	84,6
36	0,031	82,3
37	0,025	<15
38	0,052	84,9
39	0,008	84,6
40	0,011	<15

41	0,061	<15
42	0,043	<15
43	0,042	<15
44	0,065	85,6
45	0,022	88
46	0,022	<15
47	0,005	86,7
48	0,045	78,9
49	0,011	<15
50	0,004	73,6
51	0,018	74,2
52	0,011	90,5
53	0,029	86,9
54	0,089	<15
55	0,158	38,1
56	0,239	<15
57	0,006	85,8
58	0,071	85,8
59	0,011	32,7
60	0,015	84,9
61	0,014	36,3
62	0,046	87,5
63	0,015	44,9
64	0,011	76,3
65	0,052	75,1
66	0,024	74,8
67	0,017	37,8
68	0,026	42,5
69	0,025	<15
70	> 10,0	-
71	0,037	<15
72	0,007	38,2
73	0,005	63,6
74	0,02	63
75	0,012	36,8
76	0,022	73,7
77	> 10,0	-

78	> 10,0	-
79	0,012	<15
80	0,008	76,7
81	0,009	77,6
82	0,921	-
83	0,036	48,8
84	0,014	<15
85	> 10,0	-
86	> 10,0	-
87	> 10,0	-
88	0,0302	71,4
89	6,81	-
90	> 10,0	-
91	> 10,0	-
92	> 10,0	-
93	> 10,0	-
94	> 10,0	-
95	> 10,0	-
96	0,042	78,9
97	0,031	<15
98	0,032	<15
99	0,044	80,2
100	0,025	<15
101	0,033	79,2
102	0,024	-
103	0,015	73,4
104	0,018	71,2
105	> 10,0	-
106	> 10,0	-
107	> 10,0	-
108	0,058	71,3
109	0,037	<15
110	0,019	48,8
111	0,006	76,5
112	0,025	72,6
113	0,013	73,7
115	0,012	63,6

116	0,024	<15
117	0,031	<15
118	0,036	<15
119	0,008	63,8
120	0,011	78,8
121	0,006	75,9
122	0,02	<15
123	0,011	74,4
124	0,002	70,2
125	0,006	83,2
126	0,005	84,3
127	0,004	77,9
128	0,018	<15
129	0,017	83,8
130	0,004	84,8
131	0,011	92,3
132	0,011	77,2
133	0,014	56,4
134	0,012	75

Анализ разложения GSPT1

Создание стабильных клеточных линий

[0258] Клетки, меченные HEK293_hGSPT1_HiBiT, создавали с использованием технологии CRISPR-Cas12a. Вкратце, около 400 000 клеток HEK293 временно котрансфицировали прекомплексированными рибонуклеарными белками (RNP), состоящими из 80 пмоль sgRNA (IDT), 62 пмоль белка Cas12a (IDT), 3 мкг донора ssODN (IDT; модификации AltRTM), 78 пмоль усилителя электропорации (IDT) и 200 нг pMaxGFP (Lonza). Трансфекцию осуществляли посредством нуклеофекции (Lonza, 4D-Nucleofector X-unit) с использованием раствора P3 и программы CM-130 в кювете (20 мкл). Через пять дней после нуклеофекции клетки сортировали по отдельным клеткам на наличие GFP+ (трансфицированных) клеток с помощью FAC в 96-луночных планшетах и отбирали клонально. Клоны подвергали скринингу и проверке на предмет желаемой модификации посредством целевого глубокого секвенирования с использованием ген-специфичных праймеров с частичным выступающим выступом адаптера Illumina, как описано ранее. Вкратце, осадки клональных клеток собирали, лизировали и использовали для создания ген-специфичных ампликонов с частичными адаптерами Illumina в ПЦР№1. Ампликоны были проиндексированы в ПЦР№2 и объединяли с другими целевыми ампликонами для других локусов для создания разнообразия последовательностей. Кроме того, 10% контрольный образец секвенирования PhiX V3 (Illumina) добавляли в объединенную библиотеку ампликонов перед

запуском образца в системе секвенирования Miseq (Illumina) для генерации парных считываний размером 2×250 п.н. Образцы демультимплексировали с использованием индексных последовательностей, созданы файлы fastq и проводили анализ NGS с использованием CRIS.py. Конечные клоны аутентифицировали с использованием системы слияния PowerPlex (Promega) и получили отрицательный результат на микоплазму с помощью набора для обнаружения микоплазмы MycoAlert™ Plus. (Lonza).

[0259] Редактирование последовательностей конструкций и скрининговые праймеры описаны ниже (последовательность от 5' до 3').

hGSPT1Cas12acrRNA, CAGE635.GSPT1.g1: TTTCTCTGGAACCAAGTTTCAGAACT;

CAGE635.g1.anti.ssODN: ttctcacagtattgtgcagggtcatcaagaaatgcttaGCTAATCTTCTTGAACAGCCGC CAGCCGCTCACgtcCttctctggaaccagtttcagaactttccaattgcaatggctctacctagaatgaaattttaa (модификации тега HiBiT и тихой блокировки для предотвращения повторной обрезки Cas12a после интеграции указаны в верхнем регистре); CAGE635.hGSPT1.DS.F: GGTGGCAGTAAAGCTAGTTAAT ; CAGE635.hGSPT1.DS.R: GTGAA GTAGGCTTCTGCAGTC.

Анализ разложения репортера GSPT1

[0260] Анализы разложения GSPT1 проводили путем сбора репортерных клеточных линий НЕК 293Т и ресуспендирования клеток в среде, приготовленной для снижения фоновой флуоресценции (FluoroBrite; Thermo Fisher). Соответствующие клеточные линии высевали с плотностью 8 000 клеток/лунку в бело-непрозрачные 384-луночные планшеты для тканевых культур оптического качества. Клетки инкубировали в течение ночи при 37 °С для прикрепления к планшету для анализа. Разведения соединений готовили в ДМСО из 10 мМ исходного соединения. Тестируемые соединения добавляли в серии разбавлений по 10 точкам (обычно от 10 мкМ до 100 пМ) с использованием цифрового дозатора TECAN D300e с верхним пределом конечной концентрации 0,5% ДМСО. Планшеты центрифугировали при 320× g в течение 2 минут при комнатной температуре, а затем инкубировали при 37 °С.

[0261] После 24-часовой инкубации с соединениями планшетами давали остыть до комнатной температуры в течение 10 минут. В каждую лунку добавляли 30 мкл литического буфера HiBiT + раствор субстрата HiBiT 1:50. Планшеты центрифугировали при 320× g в течение 2 минут при комнатной температуре, а затем инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 10 минут, накрывая фольгой. Планшеты считывали на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMG LabTech), измеряя длину волны 450 нм (эмиссия донора) и 610 нм или 630 нм (эмиссия акцептора). Значения DC₅₀ определяли методом регрессии для наилучшего соответствия четырехпараметрическим логарифмическим кривым с использованием GraphPad Prism.

[0262] В таблице 5 проиллюстрированы результаты описанных выше анализов для некоторых описанных в данном документе соединений, демонстрирующих селективность.

ТАБЛИЦА 5

№	DC ₅₀ разложения GSPT1 (мкМ)	% разложения GSPT1 @ 1 мкМ (%)
1	> 30,0	-
10	> 30,0	-
23	> 30,0	-
35	> 30,0	-
36	> 30,0	-
50	> 30,0	-
52	> 30,0	-
64	> 30,0	-
65	> 30,0	-
66	> 30,0	-
100	> 30,0	-
111	> 30,0	-
124	> 30,0	-
125	> 30,0	-
127	> 30,0	-
129	> 30,0	-
130	> 30,0	-
131	> 30,0	-
132	> 30,0	-
133	> 30,0	-
134	> 30,0	-

[0263] Предполагается, что некоторые соединения формулы I, описанные в данном документе, селективно модулируют белки IKZF по отношению к GSPT1 по сравнению с соединениями, имеющими связанный с кислородом фенил, описанными в данной области техники. Кроме того, предполагается, что определенные соединения формулы I, описанные в данном документе, избирательно модулируют IKZF2 по сравнению с GSPT1.

[0264] Эти данные дополнительно подтверждаются иммуноблот-анализом, как описано ниже.

Иммуноблот-анализ (клетки KG-1)

Клетки высевали в 6-луночные планшеты (5×10^5 клеток на лунку). После инкубации в течение ночи клетки обрабатывали указанными концентрациями в течение 24 часов. Собранные клетки центрифугировали, промывали PBS и лизировали буфером для лизиса RIPA и буфером для экстракции (Thermo Scientific кат. 89900) в соответствии с инструкциями производителя.

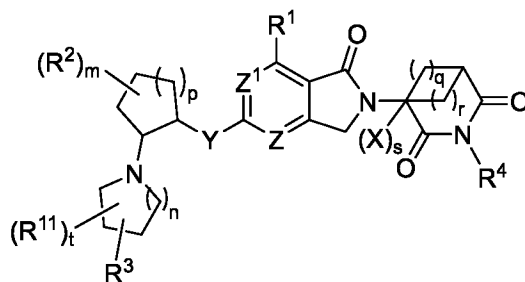
Количественное определение белка проводили с использованием набора для анализа белка Pierce Rapid Gold BCA (кат. A53225) с использованием процедуры микропланшета в соответствии с

инструкциями производителя. Клеточные лизаты анализировали с помощью системы WES/Jess Simple Western в соответствии с инструкциями производителя. В качестве первичных использованных антител были анти-IKZF2 (Abcam, ab129434, 1:25), анти-GSPT1 (Abcam, ab49878).

Соединения по данному изобретению, протестированные в описанном выше анализе, индуцировали значительное разложение IKZF2 в клетках KG-1 после 24 часов обработки без обнаруживаемой активности против GSPT1. Результаты соответствовали данным о разложении репортера IKZF2 GFP и клеток, меченных GSPT1 HiBiT.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер,
где:

m, n и p независимо равны нулю, единице, двум или трем;

q равен одному, двум или трем;

r равен нулю, одному или двум;

s равен нулю, когда r не равен нулю и равен одному, когда r равен нулю;

t равен нулю или одному;

X представляет собой водород, дейтерий или фтор;

Y представляет собой кислород или NR, где R представляет собой водород или C₁-C₄ алкил;

каждый Z и Z¹ независимо представляет собой CR¹ или N;

каждый R¹ независимо выбран из водорода, амина, (C₁-C₄ алкил)амино, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵, ди-(C₁-C₄ алкил)амино, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵ на каждой алкильной группе, циано, галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵, и C₁-C₄ алкокси, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵; или

когда Z¹ представляет собой CR¹, два соседних R¹ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₇ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 4-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем каждый из указанного циклоалкила, гетероциклоалкенила, арила и гетероарила независимо замещен от одной до трех группами R⁶;

каждый R² независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, амина, C₁-C₄ алкиламино, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵, ди-(C₁-C₄ алкил)амино, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵ на каждой алкильной группе, C₁-C₄ алкила, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵, и C₁-C₄ алкокси, незамещенного или замещенного от одного до трех заместителями R⁵;

R³ представляет собой C₆-C₁₀ арил, незамещенный или замещенный 1-3 заместителями R⁷;

R^4 выбран из водорода и $-CH_2-OR^8$ где R^8 представляет собой $C(O)-R^9$ или $-P(O)(OR^{10})_2$, где R^9 представляет собой C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 алкокси, и где каждый R^{10} независимо представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

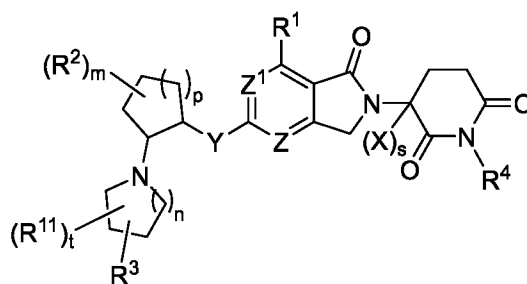
каждый R^5 независимо представляет собой водород, амина, (C_1-C_4) алкиламина, ди- (C_1-C_4) алкиламина, циано, галоген, гидроксил или C_1-C_4 алкокси;

каждый R^6 независимо выбран из амина, (C_1-C_4) алкиламина, ди- (C_1-C_4) алкиламина, циано, галогена, гидроксила и оксо;

каждый R^7 независимо выбран из амина, C_1-C_4 алкила, незамещенного или замещенного 1-3 галогенами, C_1-C_4 алкокси, незамещенного или замещенного 1-3 галогенами, (C_1-C_4) алкиламина, ди- (C_1-C_4) алкиламина, циано, галогена, гидроксила, нитро, оксо, C_5-C_6 гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из O, NR и/или S, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и/или серы, и $-C(O)CH_3$; и

R^{11} представляет собой гидроксил, галоген или циано.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер,

3. Соединение по п. 1 или п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где X представляет собой водород или дейтерий.

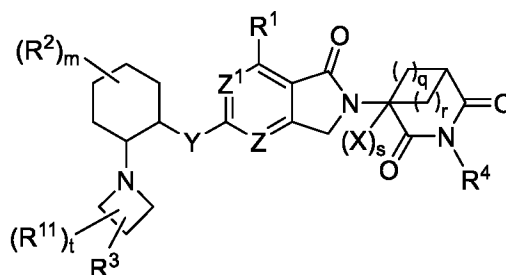
4. Соединение по п. 1 или п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где X представляет собой фтор.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где p равен 2.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где n равен 0.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где n равен 1.

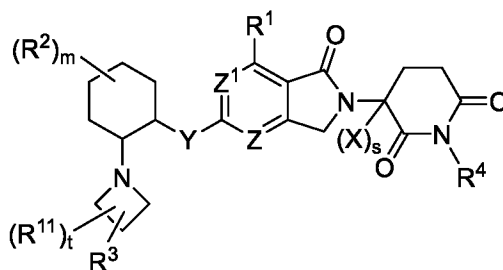
8. Соединение по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^4 представляет собой водород.
9. Соединение по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где R^4 представляет собой $-CH_2-O-C(O)-R^9$ или $-CH_2-O-P(O)(OR^{10})_2$.
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где каждый Z и Z^1 представляет собой $C-R^1$.
11. Соединение по любому из пп. 1-9, где каждый Z и Z^1 представляет собой N .
12. Соединение по любому из пп. 1-9, где один из Z или Z^1 представляет собой $C-R^1$, а другой из Z или Z^1 представляет собой N .
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^1 представляет собой H .
14. Соединение по любому из пп. 1-13, где m равен нулю.
15. Соединение по любому из пп. 1 и 3-14, где q равен 1, и r равен 1.
16. Соединение по любому из пп. 1–15, имеющее структуру формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер,

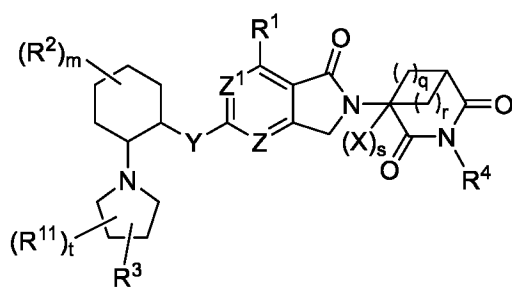
17. Соединение по п. 16, имеющее структуру формулы IV:



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер,

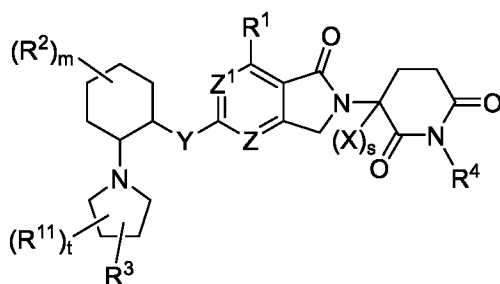
18. Соединение по любому из пп. 1–15, имеющее структуру формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер,

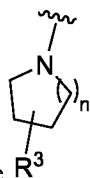
19. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы VI:



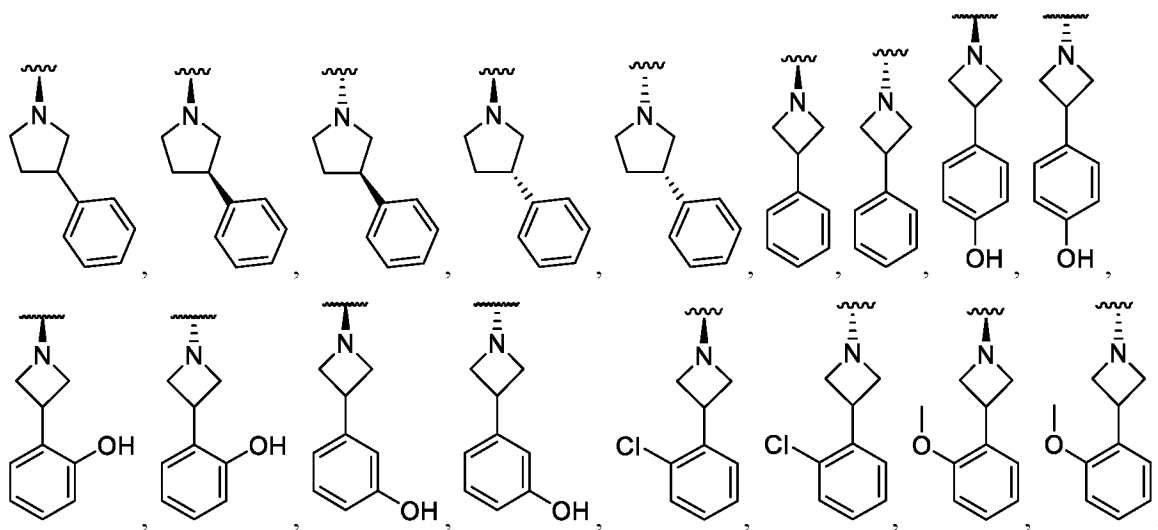
VI

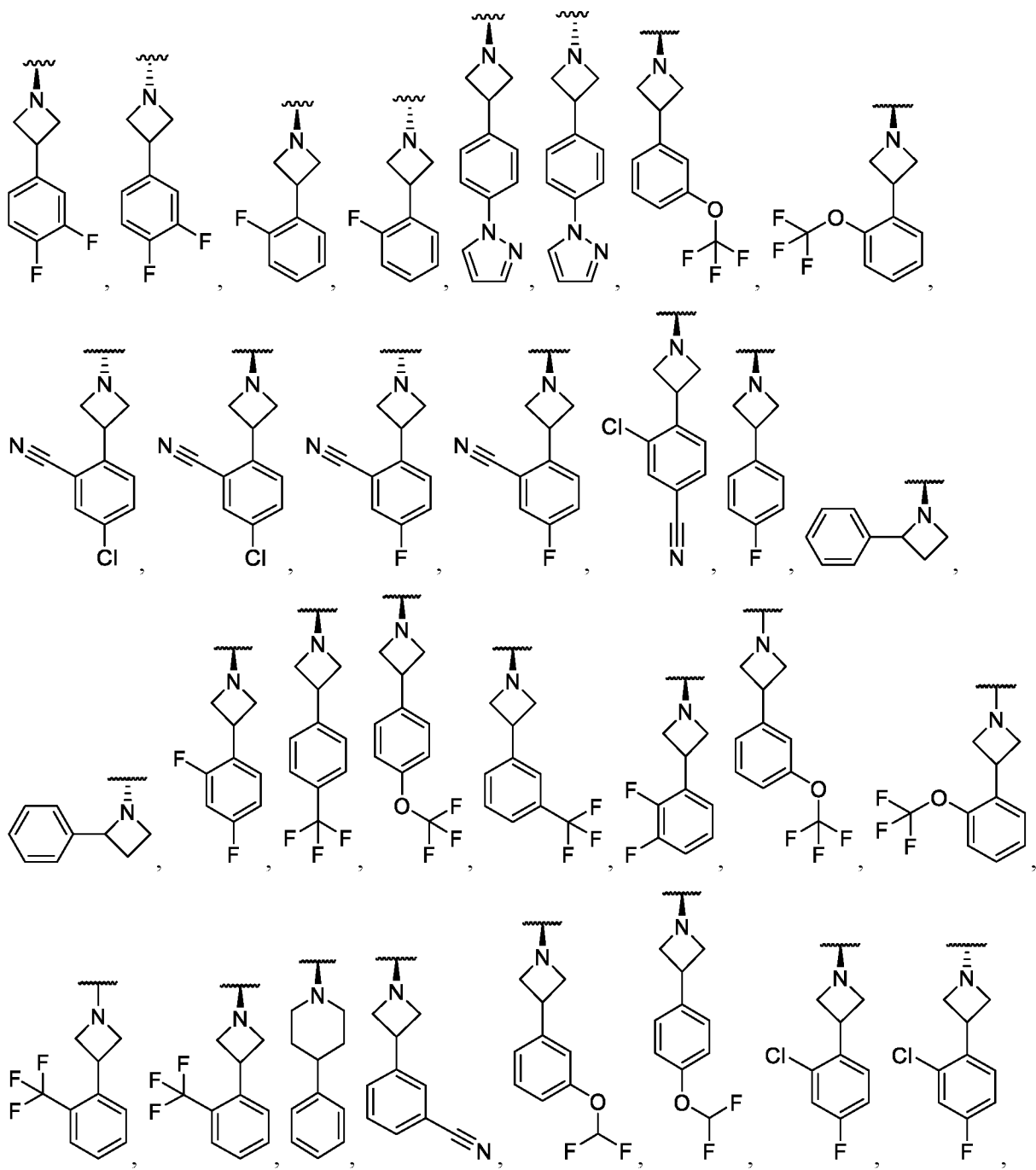
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер,

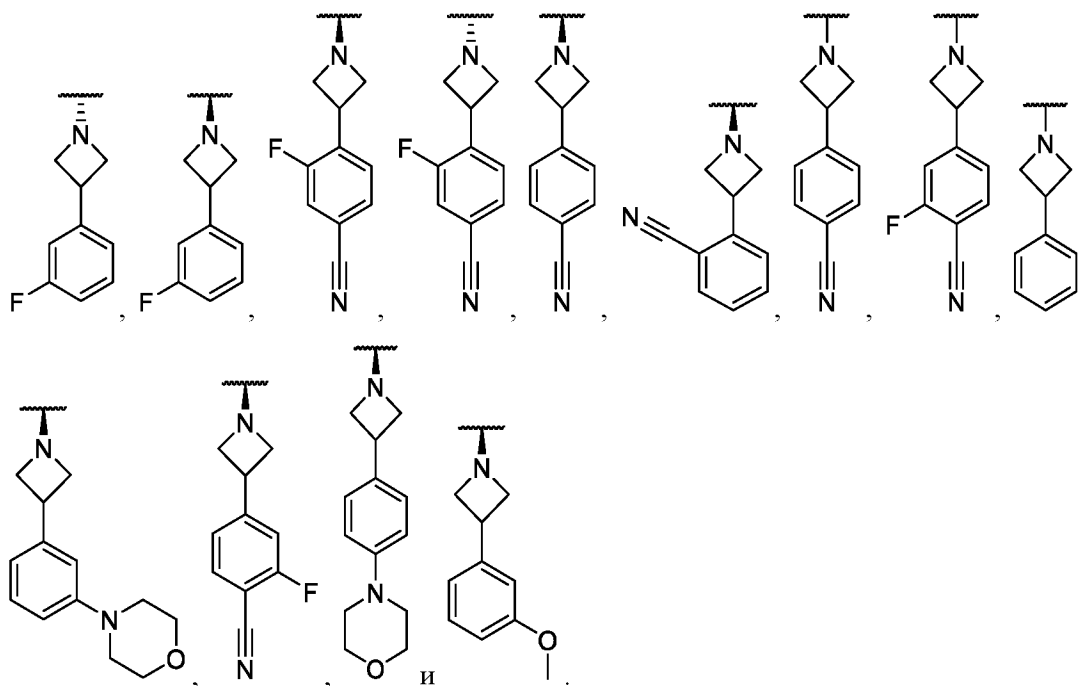
20. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,



стереоизомер и/или таутомер, где R^3 выбран из







21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где Y представляет собой O.
22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, где Y представляет собой NR.
23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, выбранное из таблицы 1.
24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, выбранное из таблицы 1A.
25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер и/или таутомер, выбранное из таблицы 1B.
26. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент и эффективное количество соединения по любому из предшествующих пунктов, а также фармацевтически приемлемый эксципиент.
27. Способ модуляции активности цереблona, включающий приведение цереблona в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или таутомера в условиях, в которых модулируется цереблон.

28. Способ разложения IKZF2, включающий приведение IKZF2 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера в условиях, в которых IKZF2 разлагается.
29. Способ разложения IKZF2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера.
30. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий выбор субъекта, у которого рак, по меньшей мере частично, опосредован IKZF2, и введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера.
31. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий выбор субъекта, у которого рак, по меньшей мере частично, опосредован IKZF2, и введение указанному субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксципиент и эффективное количество соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера и/или таутомера.