РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 813 232**(13) **C2**

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)	*A61K 31/45* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	*A61K 31/454* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	*A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)	*A61K 31/497* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	*A61K 31/538* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)	

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

C07D 401/14 *(2023.08);* ***C07D 401/04*** *(2023.08);* ***C07D 405/14*** *(2023.08);* ***C07D 409/14*** *(2023.08);* ***C07D 413/14*** *(2023.08);* ***C07D 417/14*** *(2023.08);* ***C07D 419/14*** *(2023.08);* ***C07D 487/10*** *(2023.08);* ***C07D 491/107*** *(2023.08);* ***C07D 498/10*** *(2023.08);* ***A61K 31/45*** *(2023.08);* ***A61K 31/454*** *(2023.08);* ***A61K 31/4545*** *(2023.08);* ***A61K 31/497*** *(2023.08);* ***A61K 31/538*** *(2023.08);* ***A61P 25/00*** *(2023.08);* ***A61P 29/00*** *(2023.08);* ***A61P 35/00*** *(2023.08);* ***A61P 37/00*** *(2023.08)*

(21)(22) Заявка: **2021111871, 30.09.2019**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.09.2019

Дата регистрации:
08.02.2024

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
30.09.2018 CN 201811156797.9

(43) Дата публикации заявки: **31.10.2022** Бюл. № 31

(45) Опубликовано: **08.02.2024** Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **30.04.2021**

(86) Заявка PCT:
CN 2019/109368 (30.09.2019)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2020/064002 (02.04.2020)

Адрес для переписки:
121205, г. Москва, территория инновационного центра "Сколково", ул. Луговая, д. 4,ООО "ЦИС "Сколково", Котлов Дмитрий Владимирович

(72) Автор(ы):
ЧЭНЬ, Сяохуа (CN),
ЛИ, Цзя (CN),
ЧЭН, Юй (CN),
Чжоу, Юйбо (CN),
НЕ, Хуэйцзюнь (CN),
ВАН, Юйцзе (CN),
ТЯНЬ, Хунтао (CN),
КАНЬ, Вэйцзюань (CN),
МИ, Тянь (CN),
ХУ, Сяобэй (CN),
ЧЖОУ, Биньшань (CN),
ЯНЬ, Кениан (CN),
Сюй, Гаоя (CN),
ЧЖУН, Юйхуа (CN),
ФЭН, Лэй (CN)

(73) Патентообладатель(и):
ШАНГХАИ ИНСТИТУТЕ ОФ МАТЕРИА МЕДИКА, ЧАЙНЕСЕ АКАДЕМИ ОФ САЙНСЕС (CN)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2018119448 A1, 28.06.2018. Jasmin Lohbeck et al, "Partical synthesis of a phthalimide-based Cereblon ligand to enable PROTAC development" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, v.26, pp.5260-5262. J.W.Papatzimas et al "A General Strategy for the Preparation of Thalidomide-Conjugate Linkers", Synlett, 2017, pp. 2881-2885. RU 2471794,** (см. прод.)

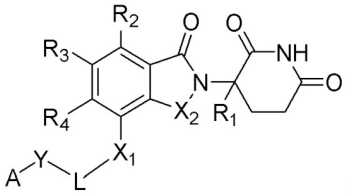
(54) **СОЕДИНЕНИЕ ИЗОИНДОЛИН, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Реферат:

RU 2813232 C2

RU 2813232 C2

Изобретение относится к полизамещенному соединению изоиндолина общей формулы (I), его энантиомеру, рацемату или их фармацевтически приемлемой соли, а также к способу получения, фармацевтической композиции на их основе и ее применению для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с лигазой $CRL4^{CRBN}E3$. В общей формуле (I): X_1 представляет собой $-CH_2-$ или -O-; X_2 представляет собой $-CH_2-$ или -CO-; R_1 представляет собой водород или C_1 углеводородную группу; R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород; R_3 представляет собой водород или галоген; L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: $-NHC(O)Ra_1$, $-NRa_3Ra_4$, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного гидроксилом, и незамещенного C_{3-6} циклоалкила; Y отсутствует или представляет собой -O-, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH-, $-NH-CO-CH(NHRa_9)-$ или $-CH(NHRa_9)-$, остальные значения радикалов указаны в формуле изобретения. 5 н. и 11 з.п. ф-лы, 280 пр.



(I)

(56) (продолжение):
19.03.2008. EP 1919892 B1, 14.08.2013. US 20170313676 A1, 02.11.2017. US 2011196150 A1, 11.08.2011.

RU 2813232 C2

RU 2813232 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 813 232**(13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)	*A61K 31/45* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	*A61K 31/454* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	*A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)	*A61K 31/497* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	*A61K 31/538* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)	

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 401/14 *(2023.08);* ***C07D 401/04*** *(2023.08);* ***C07D 405/14*** *(2023.08);* ***C07D 409/14*** *(2023.08);* ***C07D 413/14*** *(2023.08);* ***C07D 417/14*** *(2023.08);* ***C07D 419/14*** *(2023.08);* ***C07D 487/10*** *(2023.08);* ***C07D 491/107*** *(2023.08);* ***C07D 498/10*** *(2023.08);* ***A61K 31/45*** *(2023.08);* ***A61K 31/454*** *(2023.08);* ***A61K 31/4545*** *(2023.08);* ***A61K 31/497*** *(2023.08);* ***A61K 31/538*** *(2023.08);* ***A61P 25/00*** *(2023.08);* ***A61P 29/00*** *(2023.08);* ***A61P 35/00*** *(2023.08);* ***A61P 37/00*** *(2023.08)*

(21)(22) Application: **2021111871, 30.09.2019**

(24) Effective date for property rights:
30.09.2019

Registration date:
08.02.2024

Priority:
(30) Convention priority:
30.09.2018 CN 201811156797.9

(43) Application published: **31.10.2022** Bull. № **31**

(45) Date of publication: **08.02.2024** Bull. № **4**

(85) Commencement of national phase: **30.04.2021**

(86) PCT application:
CN 2019/109368 (30.09.2019)

(87) PCT publication:
WO 2020/064002 (02.04.2020)

Mail address:
121205, g. Moskva, territoriya innovatsionnogo tsentra "Skolkovo", ul. Lugovaya, d. 4,OOO "TSIS "Skolkovo", Kotlov Dmitrij Vladimirovich

(72) Inventor(s):
CHEN, Xiaohua (CN),
LI, Jia (CN),
CHENG, Yu (CN),
ZHOU, Yubo (CN),
NIE, Huijun (CN),
WANG, Yujie (CN),
TIAN, Hongtao (CN),
KAN, Weijuan (CN),
MI, Tian (CN),
HU, Xiaobei (CN),
ZHOU, Binshan (CN),
YAN, Kenian (CN),
XU, Gaoya (CN),
ZHONG, Yuhua (CN),
FENG, Lei (CN)

(73) Proprietor(s):
SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (CN)

(54) **ISOINDOLINE COMPOUND, PRODUCTION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND THEIR USE**

(57) Abstract:

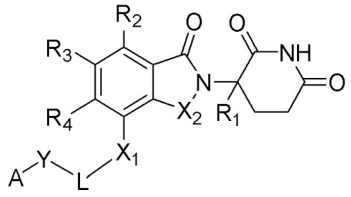
FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a polysubstituted isoindoline compound of general formula (I), its enantiomer, racemate or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as well as a production method, a pharmaceutical composition based on them and its use for the production of medicinal products for the treatment of diseases associated with the $CRL4^{CRBN}E3$ ligase. In general formula (I): X_1 represents $-CH_2-$ or -O-; X_2 represents $-CH_2-$ or -CO-; R_1 represents hydrogen or a C_1 hydrocarbon group; R_2 and R_4 are

RU 2813232 C2

RU 2813232 C2

each independently hydrogen; R_3 represents hydrogen or halogen; L represents a substituted or unsubstituted linear alkylene group containing 2–8 carbon atoms, wherein "substituted" means that one or more hydrogen atoms in the alkylene group are optionally substituted with the following substituents: $-NHC(O)Ra_1$, $-NRa_3Ra_4$, where Ra_1, Ra_3 and Ra_4 are each independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, unsubstituted or hydroxyl substituted, and unsubstituted C_{3-6} cycloalkyl; Y is absent or is -O-, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH-, $-NH-CO-CH(NHRa_9)-$ or $-CH(NHRa_9)-$, the remaining values of the radicals are indicated in the claims.



(I)

EFFECT: obtaining of isoindoline compound, production method, a pharmaceutical composition and their use.

16 cl, 280 ex

RU 2813232 C2

RU 2813232 C2

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРИОРИТЕТЕ

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета для патентной заявки Китая №201811156797.9, поданной 30 сентября 2018 года с названием «Соединение изоиндолин, способ получения, фармацевтическая композиция и их применение», содержание которой полностью включено в настоящий документ для всех целей посредством ссылки.

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к классу нового полизамещенного соединения изоиндолин, его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, фармацевтической композиции и их применению в получении лекарственных средств для лечения или профилактики различных заболеваний.

2. ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Жесткая регуляция экспрессии белка в клетках играет важную роль в функционировании клеток, их выживании и делении. Многие первичные или приобретенные заболевания обычно связаны с нарушением функции белков. Традиционный способ регулирования белковой дисфункции в основном заключается в разработке избирательных ингибиторов или агонистов. Такие целевые лекарственные средства играют важную роль в лечении заболеваний. Тем не менее, для получения удовлетворительного терапевтического эффекта такие ингибиторы или агонисты обычно требуется поддерживать в более высокой концентрации лекарственного средства для достижения надежного терапевтического эффекта, что в определенной степени также приводит к нежелательным реакциям на лекарственные средства. Другим способом регулирования аномальной функции белков является изменение динамического баланса патологически связанных белков, который влечет за собой синтез и деградацию белков, например, нокаут или подавление генов белка-мишени с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК), антисмысловых олигонуклеотидов или технологий редактирования генов. Эти технологии, основанные на нуклеиновых кислотах, изменяют синтез белка, воздействуя на процесс транскрипции и трансляции белка-мишени. Основное ограничение технологии этого типа заключается в низкой стабильности и биологической доступности нуклеиновой кислоты in vivo, что в некоторой степени дополнительно ограничивает ее применение. Другой стратегией регулирования динамического баланса белков является регулирование процесса деградации белков таким образом, чтобы непосредственно изменять экспрессию белков-мишеней в клетках путем стимулирования или ингибирования деградации белков. Система убиквитин-протеасома (UPS) играет важную роль в деградации белков. Под действием ряда ферментов убиквитина белок-мишень может быть помечен с помощью убиквитина, а белки со специфическими метками убиквитина можно транспортировать в протеасому для деградации.

Существуют различные схемы убиквитинирования белков, включая моноубиквитинирование (субстратные белки связывают только с одним убиквитином), мульти-моноубиквитинирование (субстратные белки имеют множественные сайты убиквитинирования, каждый из которых является моноубиквитинированным) или полиубиквитинирование (формирование убиквитиновой цепочки). Кроме того, процесс полиубиквитинирования может также происходить на нескольких аминогруппах боковой цепи лизина или на N-концевых аминогруппах самого убиквитина. В зависимости от различных схем убиквитинирования, убиквитинирование белка может влиять на процессирование белка в клетке, включая субклеточную локализацию, хранение белка, взаимодействие между белками и т.д., а также влияет на функцию белка, включая активацию функции белка, ингибирование или протеасомно/лизосомальную

деградацию и т.д.

Процесс убиквитинирования белка представляет собой ряд многоступенчатых реакций, в которых, в основном, участвуют ферменты трех типов: E1 - убиквитин-активирующий фермент, E2 - убиквитин-конъюгирующий фермент и E3 - убиквитинлигаза. Сначала С-конец убиквитина активируется АТФ и образует активную тиоэфирную структуру с цистеинсульфгидрилом активного центра убиквитин-активирующего фермента E1. Затем активный промежуточный продукт посредством ковалентных связей связывает убиквитин с убиквитин-конъюгирующим ферментом E2 через новую тиоэфирную структуру посредством транстиоэфирной реакции. Наконец, убиквитинлигаза E3 рекрутирует белок-субстрат и одновременно связывается с активным промежуточным соединением убиквитин-конъюгирующего фермента E2 и переносит убиквитин к субстратному белку для завершения убиквитинирования субстратного белка. Во всем процессе убиквитинирования важную роль играет убиквитинлигаза E3, т.к. она действует не только как мостик для сближения двух компонентов реакции (убиквитин-конъюгирующего фермента E2 с конъюгатом убиквитина и субстратным белком) в пространстве, но также действует и как ферментный катализ для ускорения убиквитинирования субстратного белка. Поскольку убиквитинлигаза E3 должна специфично распознавать субстрат, геном млекопитающих кодирует более 600 убиквитинлигаз E3, в то время как на сегодняшний день обнаружены только два убиквитин-активирующих фермента E1, и около 40 убиквитин-конъюгирующих ферментов E2.

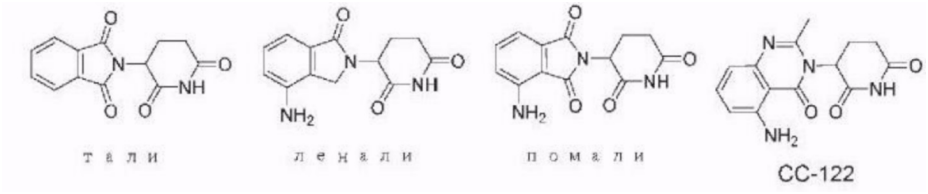
Убиквитинлигазы E3 можно разделить на три категории в зависимости от их консервативных областей и режима действия. Убиквитинлигаза E3 семейства HECT и семейства RBR сначала переносит убиквитин от убиквитин-конъюгирующего фермента E2 к себе, затем переносит убиквитин от убиквитинлигазы E3 к субстратному белку во время убиквитинирования субстрата. Убиквитинлигазы E3 семейства RING занимают сравнительно большую долю во всей группе убиквитинлигаз E3. Этот тип убиквитинлигазы E3 содержит домен RING или RING-подобные домены, которые могут связываться с убиквитин-конъюгирующим ферментом E2 и способствовать прямому переносу убиквитина от убиквитин-конъюгирующего фермента E2 к субстратному белку.

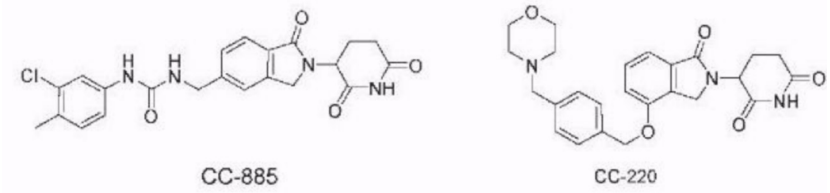
Убиквитинлигаза E3 $CRL4^{CRBN}$ относится к семейству RING убиквитинлигазы E3, которое представляет собой белковый комплекс, собранный из нескольких субъединиц. Комплекс состоит из модуля (CRBN) распознавания субстратного белка, модуля распознавания убиквитин-конъюгирующего фермента E2 (домен RING) и связи (белок куллин) между ними. CRBN напрямую связывается с субстратом всего белкового комплекса и управляет субстратной специфичностью всего процесса убиквитинирования.

Низкомолекулярные модуляторы, которые воздействуют непосредственно на CRBN, могут управлять субстратной селективностью убиквитинлигазы $CRL4^{CRBN}$E3. Новое исследование показало, что цереблон (название гена: CRBN) является прямой мишенью иммуномодулятора-талидомида и его аналогов (Science, 2010, 327, 1345; Science, 2014, 343, 301; Science, 2014, 343, 305; Nature, 2015, 523, 183). Было продемонстрировано, что иммуномодуляторы дозамина могут избирательно индуцировать убиквитинирование и деградацию факторов транскрипции IKZF1 и IKZF3 в клеточных линиях множественной миеломы за счет регулирования активности комплекса CRBN-убиквитинлигазы. Этот процесс изменяет функции Т-клеток и В-клеток, и в то же время оказывает токсическое воздействие на клетки множественной миеломы, тем самым достигая терапевтического эффекта для злокачественных миелоидных систем, включая множественную миелому.

Недавние исследования показали, что леналидомид, аналог талидомида, может избирательно индуцировать убиквитинирование и деградацию CK1α посредством убиквитинлигазы $CRL4^{CRBN}E3$, таким образом достигая лечения миелодиспластического синдрома (MDS) с делецией 5q. Однако другой структурный аналог талидомида (CC-885) может избирательно индуцировать и расщеплять GSPT1 путем воздействия на лигазу $CRL4^{CRBN}E3$, и проявляет сильную цитотоксичность по отношению к многочисленным опухолевым клеткам.

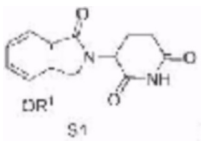
Существующие результаты исследований показывают, что различные молекулы лекарственного средства дозамина после взаимодействия с целевым CRBN имеют разную специфичность деградации субстратного белка. Когда для лечения множественной миеломы используется леналидомид, его терапевтический эффект достигается, в основном, за счет избирательной деградации IKZF1 и IKZF3; в то время как при лечении миелодиспластического синдрома с делецией 5q (del(5q) MDS) - в основном за счет деградации CK1α. Леналидомид является основным аналогом дозамина, разработанным в настоящее время, который демонстрирует высокую активность деградации в отношении CK1α, соответственно, являясь наиболее важным клинически эффективным средством при лечении миелодиспластического синдрома del(5q) MDS лекарственными средствами дозамина. С разработкой новых лекарственных средств дозамина и по мере проведения клинических испытаний, также расширяют показания к молекулам лекарственных средств дозамина, например, одобренный FDA талидомид для лечения узловатой лепрозной эритемы, леналидомид для лечения рака простаты в ходе клинических испытаний и помалидомид для лечения миелофиброза в ходе клинических испытаний.





Описанные соединения леналидомид, помалидомид, CC-122, CC-220, CC-885 аналогичны талидомиду по структуре. Характеристика этих типов соединений заключается в том, что после структурных изменений и корректировок эти соединения обладают различной фармакологической активностью и совершенно разными терапевтическими эффектами, и могут быть использованы в клинических условиях для лечения по различным показаниям.

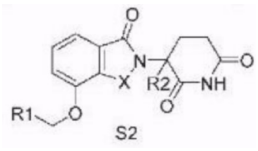
В патентах WO2008115516A2, US8153659B2, US9181216B2, US9920027B2 описано соединение, представленное общей формулой S1:



Основным представителем R1 в общей формуле S1 являются арил, арилалкил, гетероциклилалкил и т.д.

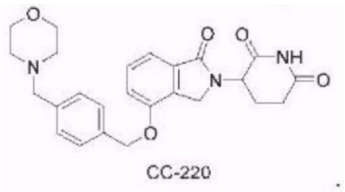
В документах WO2011100380 A1 и CN102822165B описан класс соединений,

представленных общей формулой S2:



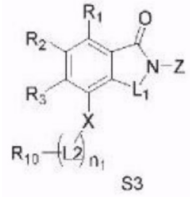
S2

В общей формуле S2 R1 представляет собой ряд замещенного арила, а репрезентативным соединением является CC-220:



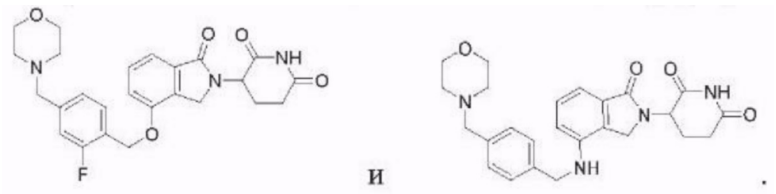
CC-220

WO2016065980A1, CN105566290A и US10017492B2



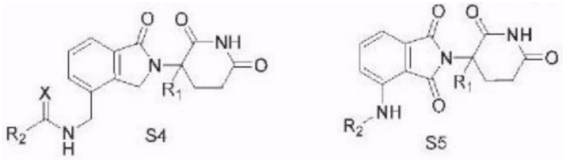
S3

Репрезентативными соединениями в общей формуле S3 являются:



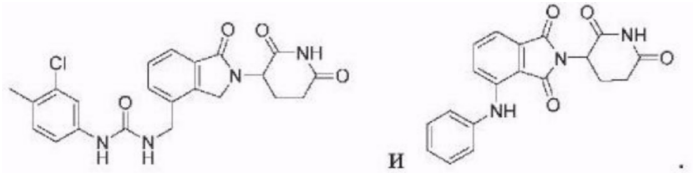
И

В документах WO2007027527A2, CN101291924A и US8481568B2 описан класс соединений, представленных общей формулой S3:



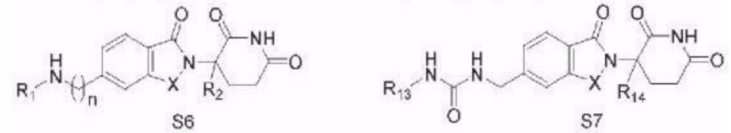
S4 S5

Репрезентативными соединениями в общей формуле S4 и S5 являются:



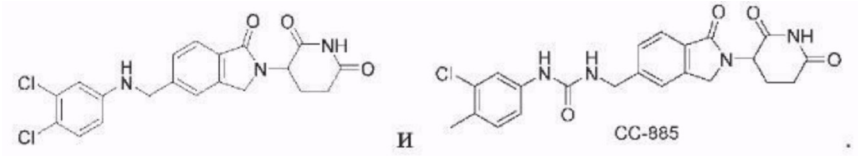
И

В документах WO2008027542A2, US8877780B2 и US9447070B2 описан класс соединений, представленных общей формулой S3:



S6 S7

репрезентативными соединениями в общей формуле S6 и S7 являются:



И CC-885

Механизм действия леналидомида и некоторых из вышеупомянутых молекул

заключается в том, что соединения различной структуры могут связываться с CRBN, тем самым вызывая конформационное изменение связывающей части CRBN и рекрутируя различные эндогенные биологические макромолекулы для связывания с CRBN; а также убиквитинирование и деградацию потенциально различных эндогенных субстратных белков, которые могут оказывать различные фармакологические действия и использоваться в клинических испытаниях для лечения по различным показаниям.

В итоге, леналидомид в основном используется для лечения множественной миеломы и миелодиспластического синдрома, но его эффект не идеален для других показаний; прочие вышеупомянутые соединения, такие как CC-122, CC-885 и CC-220 все еще находятся на стадиях доклинических или клинических исследований. Таким образом, разработка новых структурных соединений, таких как модуляторы убиквитинлигазы $CRL4^{CRBN}$E3 может дополнительно улучшить терапевтическое воздействие на опухоли и расширить клинические потребности в новых показаниях для лекарственных веществ домида. Молекулы домидов различных структур обладают неизвестным фармакологическим действием и фармакологическими свойствами, и такие свойства и эффекты в любых аспектах являются неопределенными. Исходя из механизма действия молекулы дозамина, разработка новой структуры молекулы дозамина может реализовать рекрутирование новых субстратных белков, обеспечив улучшение терапевтического эффекта и расширение новых показаний. Таким образом, дальнейшая разработка новых структур модуляторов убиквитинлигазы $CRL4^{CRBN}$E3 для расширения новых показаний имеет большую исследовательскую ценность и практическую значимость.

3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Анализируя кристаллическую структуру комплекса между CRBN и малыми молекулами (PDB ID: 4CI2, 5HXB), изобретатели настоящего изобретения получили следующую важную информацию: CRBN имеет множество связывающих карманов с малыми молекулами. Следовательно, для реализации эффективного связывания между CRBN и малыми молекулами могут быть разработаны малые молекулы со сложной структурой и множественными сайтами связывания. В то же время для анализа динамики структуры и сайта связывания границы раздела между модельной молекулой и убиквитинлигазой E3 используют способы моделирования молекулярной динамики, сочетающие молекулярный докинг и комплексное сопоставление фармакофоров, а также оценивают режим связывания и взаимодействие активного сайта соединения на убиквитинлигазе E3 путем количественной оценки функции для получения нового специфичного низкомолекулярного модулятора CRBN. Основываясь на этой информации, мы разработали и синтезировали серию низкомолекулярных модуляторов CRBN, описанных в данной заявке, и протестировали активность этих соединений. Результаты тестов показывают, что новый низкомолекулярный регулятор обладает очень высокой ингибирующей активностью в отношении роста клеток. После того, как молекула воздействует на организмы, она может регулировать деградацию белков-субстратных посредством регулирования пути убиквитин-протеасомной деградации белков в организмах так, чтобы достичь эффективного лечения заболевания на основе мишени CRBN.

Задачей настоящего изобретения является предложение соединения, представленного следующей формулой (I), его энантиомера, диастереомера, рацемата, изотопного соединения, метаболического предшественника, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственных веществ или его гидрата.

Другой задачей настоящего изобретения является предложение важных

промежуточных продуктов и способов получения соединения.

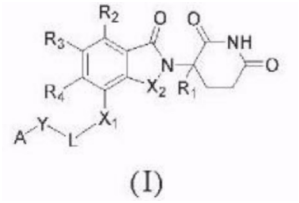
Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение фармацевтической композиции, в которой такая фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I), его энантиомера, диастереомера, рацемата, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение фармацевтической композиции, в которой такая фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I), его энантиомера, диастереомера, рацемата, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата, и один или несколько других ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью. Соединение формулы (I) по настоящему изобретению, его энантиомер, диастереомер, рацемат, фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарственное вещество или его гидрат могут быть объединены с одним или несколькими другими ингредиентами, обладающими фармацевтически терапевтической активностью, для получения синергетических эффектов в предотвращении или лечении конкретных заболеваний или дисфункций. Соединение формулы (I) по настоящему изобретению, его энантиомер, диастереомер, рацемат, фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарственное вещество или его гидрат также могут снижать или устранять токсические и побочные эффекты одного или нескольких других ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью в ходе предотвращения или лечения конкретных заболеваний или дисфункций, и наоборот.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение другого одного или большего количества ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью, как описано выше, содержащего макромолекулярное соединение, такое как белок, полисахарид, нуклеиновая кислота и т.д., и низкомолекулярное соединение, такое как неорганическое соединение, металлоорганическое соединение, синтетическое или природное органическое низкомолекулярное соединение и т.д.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение применения соединения формулы (I), его энантиомера, диастереомера, рацемата, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата для производства лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с убиквитинлигазой $CRL4^{CRBN}E3$, предпочтительно, такие заболевания включают в себя, но не ограничиваются ими, рак, боль, неврологические заболевания и заболевания иммунной системы.

Для решения указанной выше задачи настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I) и его таутомер, энантиомер, диастереомер, рацемат, метаболического предшественника, метаболит, изотопное соединение, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарственное вещество или его гидрат:



(I)

где X_1 представляет собой $-CH_2-$ или -O-;

X_2 представляет собой $-CH_2-$ или - CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий, фтор или линейную или разветвленную

C_1-C_6 углеводородную группу;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 представляет собой водород, дейтерий или галоген;

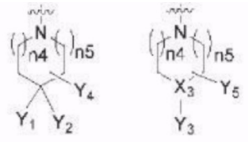
L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, карбонил, гидроксил, аминогруппа, цианогруппа, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_8 циклоалкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного галогеном, гидроксилом, цианогруппой или нитрогруппой, или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного галогеном, гидроксилом, цианогруппой или нитрогруппой;

Y отсутствует или представляет собой -O-, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-CO- NH-, -NH-CO-CH(NRa_9)- или -CH(NRa_9)-;

и когда Y представляет собой -O-, тогда A представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, (6-10-членный арил)-$(CH_2)_{b1}$- или (5-10-членный гетероарил) -$(CH_2)_{b1}$, при этом арил или гетероарил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из: дейтерия, галогена, цианогруппы, нитрогруппы, аминогруппы, гидроксила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, гидроксилзамещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкоксила, гидроксилзамещенного C_1-C_6 алкоксила, цианозамещенного C_1-C_6 алкоксила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилоксила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, -NHC(O)Ra_5, -NHC(O)ORa_6 и -NRa_7Ra_8, где Ra_5, Ra_6, Ra_7 and Ra_8 каждый независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкоксилом, цианогруппой, или нитрогруппой, или C_{3-6} циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкоксилом, цианогруппой, или нитрогруппой;

b_1 представляет собой 1 или 2;

а когда Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-, (соответствующим расположением Y, A и L является A-L-, A-CO-L-, A-CO-NH-L-), тогда A представляет собой: i) гетероциклил, выбранный из следующего:



X_3 представляет собой C, N или O;

n_4 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_5 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый Y_1 и Y_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, цианогруппы, карбоксильной группы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_6 ациламино, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6

галогеналкоксила, C_1-C_3 алкенила, C_1-C_3 алкинила, замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, линейного или разветвленного C_1-C_3 алкила, замещенного 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими заместителями выбранными из: дейтерия, галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкоксила, C_1-C_3 алкилкарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкоксила;

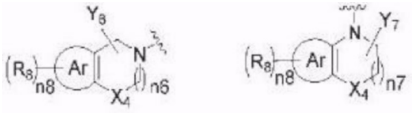
когда каждый Y_1 и Y_2 независимо представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкоксил, галоген, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_6 алкиламинокарбонил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, нитрогруппу, аминогруппу, цианогруппу, C_1-C_6 галогеналкил, гидроксильную группу, C_1-C_6 алкилсульфонил, и, когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_3 отсутствует или представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкиламинокарбонил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 алкилкарбонил, аминокарбонил, C_3-C_6 гетероциклил, C_1-C_6 ациламино, C_1-C_6 галогеналкоксил, C_1-C_3 алкенил, C_1-C_3 алкинил, замещенный или незамещенный 6-10-членный арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, линейный или разветвленный C_1-C_3 алкил, замещенный C_5-C_{10} арилом или гетероарилом, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: дейтерия, галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкоксила, C_1-C_3 алкилкарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкоксила;

когда Y_3 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкиламинокарбонил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкилсульфонил или Y_3 отсутствует, и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_4 и Y_5 представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, каждый Y_4 и Y_5 независимо представляют собой дейтерий, галоген, оксогруппу, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 циклоалкил, C_1-C_3 галогеналкил или фенил;

ii) конденсированный гетероциклил, выбранный из:



X_4 представляет собой C, N или O;

n_6 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_7 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_8 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

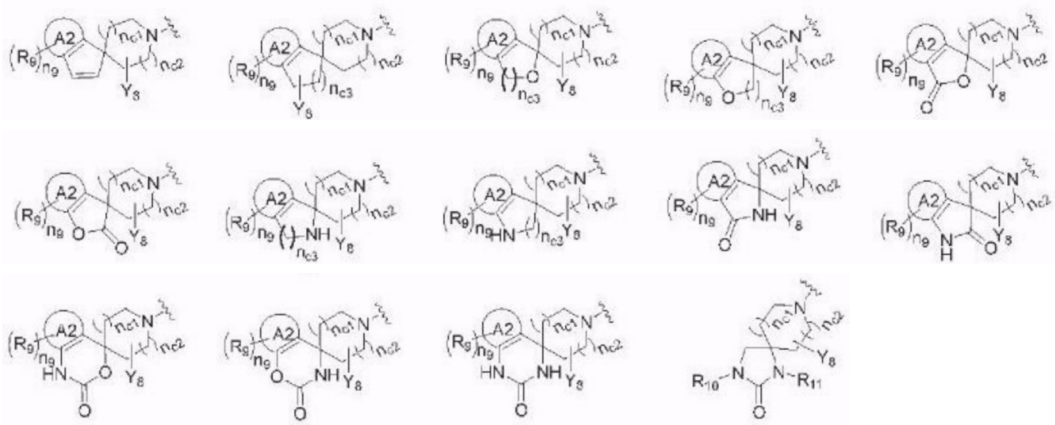
представляет собой 6-10-членное арильное кольцо или 5-10-членное гетероарильное кольцо, предпочтительно кольцо -выбрано из бензольного кольца, пиридинового кольца, тиофенового кольца, индольного кольца, бензотиофенового кольца, бензимидазольного кольца, нафталинового кольца, хинолинового кольца или изохинолинового кольца;

Каждый R_8 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_3 алкоксила, галогена, C_1-C_3 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, карбоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_1-C_3 галогеналкила, гидроксильной группы, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, C_3-C_6 гетероциклила, C_1-C_3 галогеналкоксила, фенила или 5-6-членного гетероарила;

когда каждый из R_8 независимо выбран из следующих необязательных заместителей: водород, дейтерий, C_1-C_3 алкоксил, галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, нитрогруппа, аминогруппа, цианогруппа, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксильная группа, C_1-C_3 алкилсульфонил, и, когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, и каждый независимо выбран из дейтерия, галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 циклоалкила, C_1-C_3 галогеналкила;

или iii) спирогетероциклическую группу, выбранную из:



n_{c1} представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_{c2} представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_{c3} представляет собой 1, 2 или 3;

n_9 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

представляет собой 6-10-членное арильное кольцо или 5-10-членное гетероарильное кольцо;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3

галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил, 5-6-членный гетероарил;

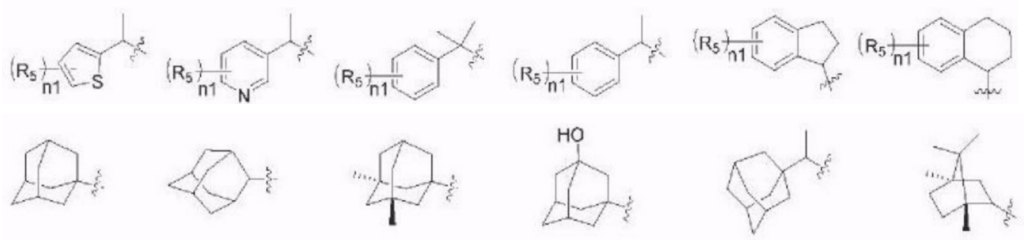
r_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, при этом тип заместителя такой же, как и в упомянутом выше заместителе R_9 в кольце A2;

Y_8 представляет собой заместитель, который необязательно замещает атом водорода в неароматической части структуры спирокольца, и Y_8 необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 циклоалкилом или C_1-C_3 галогеналкилом;

когда Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH($NHRa_9$)- или -CH($NHRa_9$)-, соответствующим расположением Y, A и L является A-NH-CO-L-, A-NH-CO-NH-L-, A-NH-CO-CH($NHRa_9$)-L- или A-CH($NHRa_9$)-L-, где A представляет собой:

6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, (6-10-членный арил) -CH_2- или (5-10-членный гетероарил) -CH_2-, при этом арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_5,

или A выбрано из следующих групп:



n_1 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_5 независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, аминогруппы, цианогруппы, нитрогруппы, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, фенилоксила или 5-6-членного гетероарилоксила, когда n_1>1, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

Ra_9 выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_1-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой.

Предпочтительно, соединение формулы (I), где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий, фтор или линейную или разветвленную C_1-C_3 углеводородную группу;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 представляет собой водород, дейтерий или галоген;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими

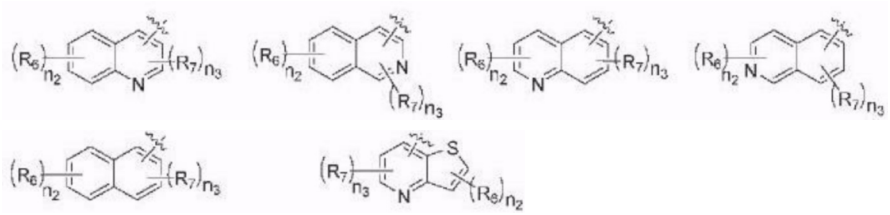
заместителями: дейтерий, галоген, карбонил, гидроксил, аминогруппа, цианогруппа, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, замещенного галогеном, гидроксильной, цианогруппой или нитрогруппой, или C_{3-6} циклоалкила, замещенного галогеном, гидроксильной, цианогруппой или нитрогруппой;

Y отсутствует или представляет собой -O-, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-CO- NH-, -NH-CO-CH(NRa_9)- или- CH(NRa_9)-;

когда Y представляет собой -O-, тогда A представляет собой замещенный или незамещенный 9-10-членный арил, 9-10-членный гетероарил, (9-10-членный арил)-$(CH_2)_{b1}$- или (9-10-членный гетероарил)-$(CH_2)_{b1}$-,

где b_1 представляет собой 1 или 2;

замещенный или незамещенный 9-10-членный арил или 9-10-членный гетероарил выбран из следующих групп:



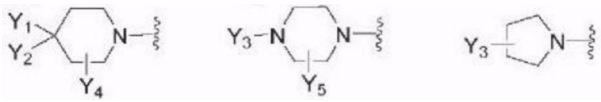
n_2 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_3 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_6 и R_7 независимо выбран из следующих групп: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, аминогруппа, гидроксильная группа, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, гидроксилзамещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкоксил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 галогеналкоксил, гидроксилзамещенный C_1-C_6 алкоксил, цианозамещенный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, фенил, C_5-C_6 гетероарил, C_3-C_6 гетероциклил, -NHC(O)Ra_5, -NHC(O)ORa_6, -NRa_7Ra_8; где Ra_5, Ra_6, Ra_7 и Ra_8 каждый независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксильной группой, C_1-C_6 алкоксилом, цианогруппой или нитрогруппой, или C_{3-6} циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксильной группой, C_1-C_6 алкоксилом, цианогруппой или нитрогруппой, где, когда n_2>1 или n_3>1, R_6 и R_7 могут быть одинаковыми или разными;

а когда Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-, (соответствующим расположением Y, A и L является A-L-, A-CO-L-, A-CO-NH-L-), тогда A представляет собой:

i) гетероциклил, выбранный из следующего:



где каждый Y_1 и Y_2 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, цианогруппы, карбоксильной группы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_6 ациламино, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6

галогеналкоксила, C_1-C_3 алкенила, C_1-C_3 алкинила, замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, линейного или разветвленного C_1-C_3 алкила, замещенного 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими заместителями выбранными из: дейтерия, галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкоксила, C_1-C_3 алкилкарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкоксила;

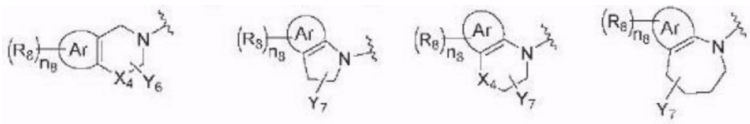
когда каждый Y_1 и Y_2 независимо представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкоксил, галоген, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_6 алкиламинокарбонил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, нитрогруппу, аминогруппу, цианогруппу, C_1-C_6 галогеналкил, гидроксильную группу, C_1-C_6 алкилсульфонил, и, когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_3 отсутствует или представляет собой C_1-C_6 алкилкарбонил, аминокарбонил, C_3-C_6 гетероциклил, C_1-C_6 ациламино, C_1-C_6 галогеналкоксил, C_1-C_3 алкенил, C_1-C_3 алкинил, замещенный или незамещенный 6-10-членный арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, линейный или разветвленный C_1-C_3-алкил, замещенный C_5-C_{10}-арилом или гетероарилом, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, аминокарбонил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклил, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил; 6-10-членный арил предпочтительно выбран из фенила, нафтила, 5-10-членный гетероарил предпочтительно выбран из тиенила, пиридила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, хинолинила, изохинолинила;

когда Y_3 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкиламинокарбонил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкилсульфонил или Y_3 отсутствует, и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_4 и Y_5 представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, где Y_4 и Y_5 каждый независимо представляет собой дейтерий, галоген, оксогруппу, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 циклоалкил или фенил;

ii) конденсированный гетероциклил, выбранный из:



n_8 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

X_4 представляет собой C, N или O;

представляет собой 6-10-членное арильное кольцо или 5-10-членное

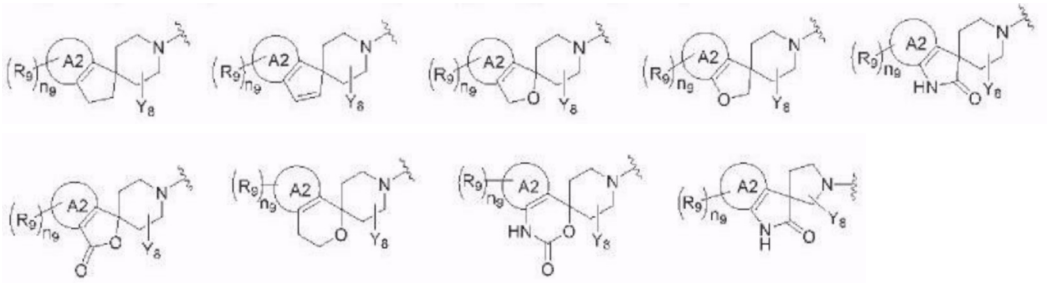
гетероарильное кольцо, где выбрано из бензольного кольца, пиридинового кольца, тиофенового кольца, индольного кольца, бензотиофенового кольца, бензимидазольного кольца, нафталинового кольца, хинолинового кольца или изохинолинового кольца;

каждый R_8 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_3 алкоксила, галогена, C_1-C_3 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, карбоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_1-C_3 галогеналкила, гидроксильной группы, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, C_3-C_6 гетероциклила, C_1-C_3 галогеналкоксила, фенила или 5-6-членного гетероарила;

когда каждый R_8 независимо выбран из следующих заместителей: водород, дейтерий, C_1-C_3 алкоксил, галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, нитрогруппа, аминогруппа, цианогруппа, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксил, C_1-C_3 алкилсульфонил, и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, и каждый независимо выбран из дейтерия, галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 циклоалкила, C_1-C_3 галогеналкила;

или iii) спирогетероциклическую группу, выбранную из:



где n_9 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

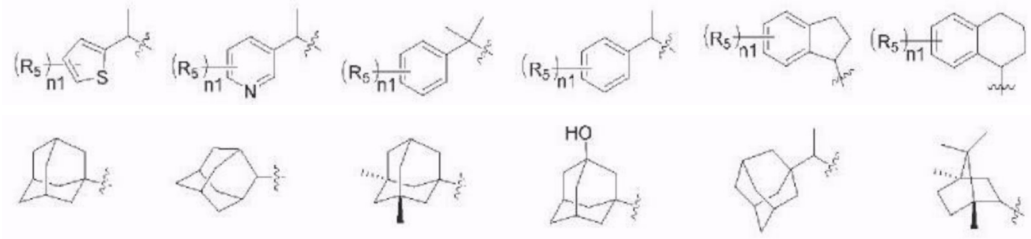
представляет собой 6-10-членное арильное кольцо или 5-10-членное гетероарильное кольцо, предпочтительно тиофеновое кольцо, пиррольное кольцо, бензольное кольцо, пиридиновое кольцо, бензотиофеновое кольцо, бензимидазольное кольцо, индольное кольцо, хинолиновое кольцо и изохинолиновое кольцо;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил, 5-6-членный гетероарил, при этом, когда n_9>1, все R_9 могут быть одинаковыми или разными;

Y_8 представляет собой заместитель, который необязательно замещает атом водорода в неароматической части структуры спирокольца, и Y_8 необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1-C_3 алкилом, C_1-C_3 циклоалкилом или C_1-C_3 галогеналкилом;

когда Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH($NHRa_9$)- или -CH($NHRa_9$)-, соответствующим расположением Y, A и L является A-NH-CO-L-, A-NH-CO-NH-L-, A-NH-CO-CH($NHRa_9$)-L- или A-CH($NHRa_9$)-L-, где A представляет собой:

6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, (6-10-членный арил)-CH_2-, (5-10-членный гетероарил)-CH_2-, при этом арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_5, или A выбрано из следующих групп:



n_1 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_5 независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, аминогруппы, цианогруппы, нитрогруппы, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, фенилоксила или 5-6-членного гетероарилоксила, когда n_1>1, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

Ra_9 независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_1-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой.

Более предпочтительно, соединение формулы (I), где X_1 представляет собой -CH_2-или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

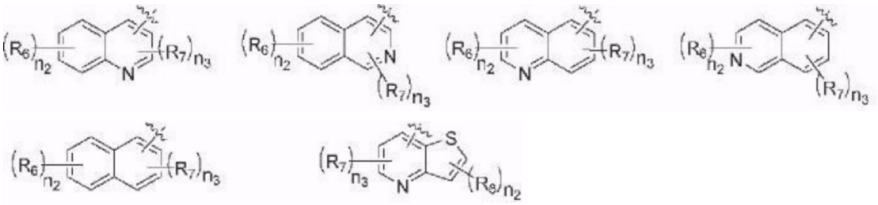
L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

Y отсутствует или представляет собой -O-, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-CO- NH-, -NH-CO-CH($NHRa_9$)- или- CH($NHRa_9$)-;

когда Y представляет собой -O-, A выбран из 9-10-членного арила, 9-10-членного гетероарила, (9-10-членный арил)-(CH_2)$_{b1}$-, (9-10-членный гетероарил)-(CH_2)$_{b1}$-, 9-10-

членный арил или 9-10-членный гетероарил может быть незамещенным или замещенным;

замещенный или незамещенный 9-10-членный арил или 9-10-членный гетероарил выбран из следующих групп:



b_1 представляет собой 1 или 2;

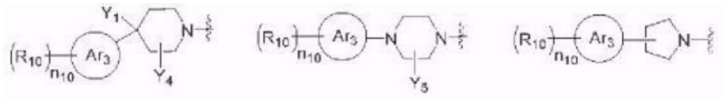
n_2 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_3 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_6 и R_7 независимо выбран из следующих групп: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, аминогруппа, гидроксильная группа, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, гидроксилзамещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкоксил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 галогеналкокс, гидроксилзамещенный C_1-C_6 алкоксил, цианозамещенный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, фенил, C_5-C_6 гетероарил, C_3-C_6 гетероциклил, -NHC(O)Ra_5, -NHC(O)ORa_6, -NRa_7Ra_8; где Ra_5, Ra_6, Ra_7 и Ra_8 каждый независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксильной или цианогруппой, или C_{3-6} циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксильной или цианогруппой, где, когда n_2>1 или n_3>1, R_6 и R_7 могут быть одинаковыми или разными;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-, (соответствующим расположением Y, A и L является -A-CO-L-, -A-CO-NH-L-, -A-L-), фрагмент A содержит, по меньшей мере, один атом азота и Y присоединен к атому азота, тогда A представляет собой:

i) гетероциклил, выбранный из следующего:



n_{10} представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

Y_1 выбран из водорода, дейтерия, галогена, цианогруппы, карбоксильной группы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_6 ациламино, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкоксила, C_1-C_3 алкенила, C_1-C_3 алкинила, замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, линейного или разветвленного C_1-C_3 алкила, замещенного 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими заместителями выбранными из: дейтерия, галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкоксила, C_1-C_3 алкилкарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила,

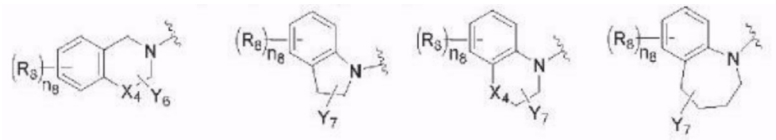
C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкоксила;

выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, предпочтительно, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

каждый r_{10} независимо представляет собой дейтерий, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксильную группу, аминогруппу, аминокарбонил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклил, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда n_{10}>1, r_{10} могут быть одинаковыми или разными;

Y_4 и Y_5 представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, при этом Y_4 и Y_5 каждый независимо представляют собой дейтерий, галоген, метил, этил, циклопропил или фенил;

ii) конденсированный гетероциклил, выбранный из:



n_8 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

X_4 представляет собой C, N или O;

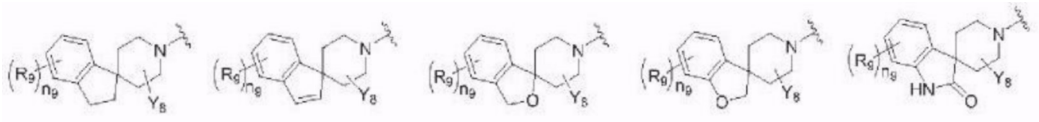
каждый R_8 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_3 алкоксила, галогена, C_1-C_3 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, карбоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_1-C_3 галогеналкила, гидроксильной группы, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, C_3-C_6 гетероциклила, C_1-C_3 галогеналкоксила, фенила или 5-6-членного гетероарила, при этом когда n_8>1, все R_8 могут быть одинаковыми или разными;

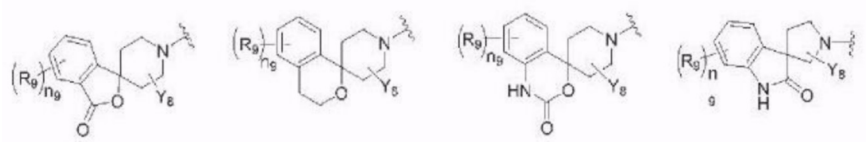
когда каждый R_8 независимо выбран из любого из следующих заместителей:

дейтерий, C_1-C_3 алкоксил, галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, нитрогруппа, аминогруппа, цианогруппа, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксильная группа, C_1-C_3 алкилсульфонил, и, когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, при этом каждый независимо выбран из дейтерия, галогена, метила, этила, циклопропила или трифторметила;

или iii) спирогетероциклическую группу, выбранную из:



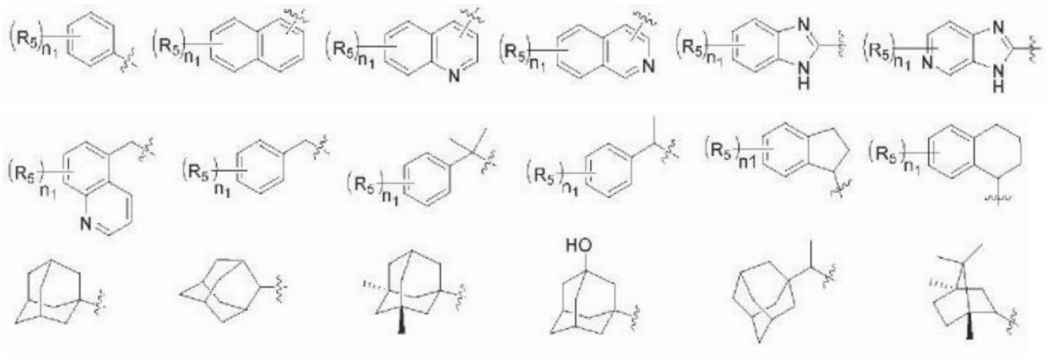


где n_9 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил, 5-6-членный гетероарил, при этом, когда n_9>1, все R_9 могут быть одинаковыми или разными;

Y_8 представляет собой заместитель, который необязательно замещает атом водорода в неароматическом фрагменте структуры спирокольца, при этом Y_8 необязательно замещен дейтерием, галогеном, метилом, этилом, циклопропилом или трифторметилом;

когда Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH($NHRa_9$) или CH($NHRa_9$)-, соответствующим расположением Y, A и L является A-NH-CO-L-, A-NH-CO-NH-L-, A-NH-CO-CH($NHRa_9$)-L- или A-CH($NHRa_9$)-L-, где A представляет собой:

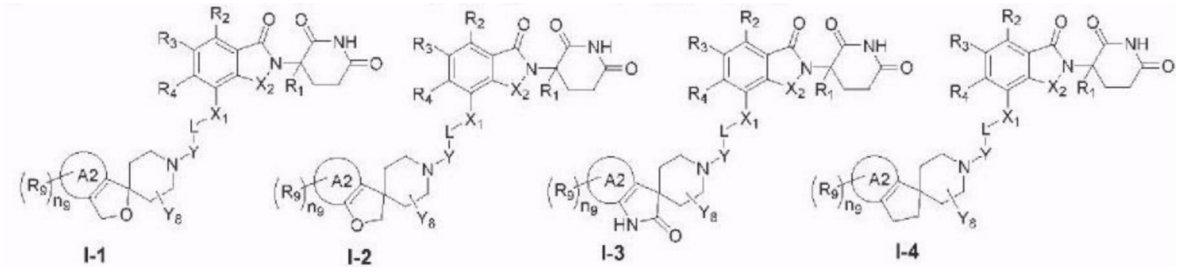


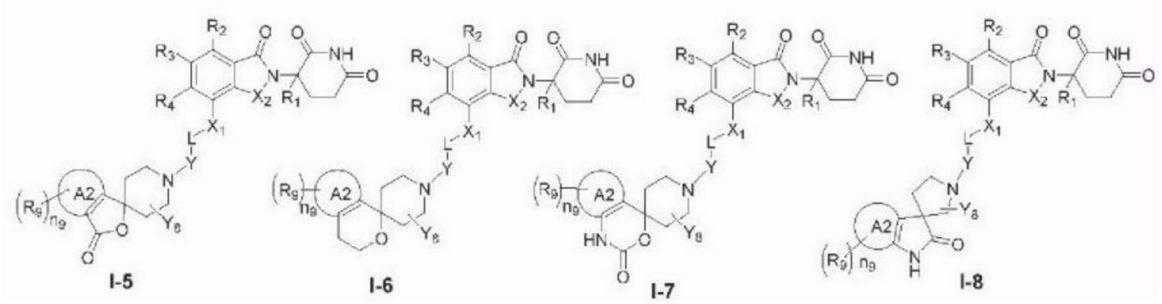
n_1 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_5 независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, аминогруппы, цианогруппы, нитрогруппы, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, фенилоксила или 5-6-членного гетероарилоксила, когда n_1>1, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

Ra_9 выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_1-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой.

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-1) до (I-8):





где X_1 представляет собой $-CH_2-$ или -O-;

X_2 представляет собой $-CH_2-$ или -CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода или дейтерия;

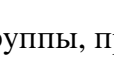
r_3 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

n_9 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

представляет собой 6-10-членное арильное кольцо или 5-10-гетероарильное кольцо,

конденсирован с ядром спирокольца с образованием спирогетероциклическои группы, предпочтительно, 

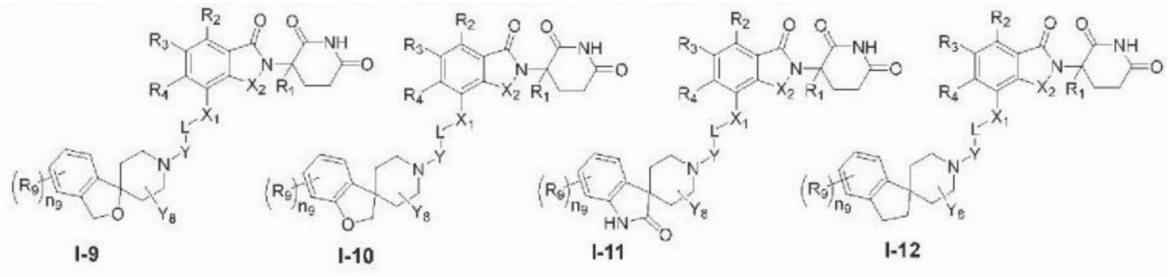
представляет собой тиофеновое кольцо, пиррольное кольцо, бензольное кольцо, пиридиновое кольцо, бензотиофеновое кольцо, бензимидазольное кольцо, индольное кольцо, хинолиновое кольцо и изохинолиновое кольцо;

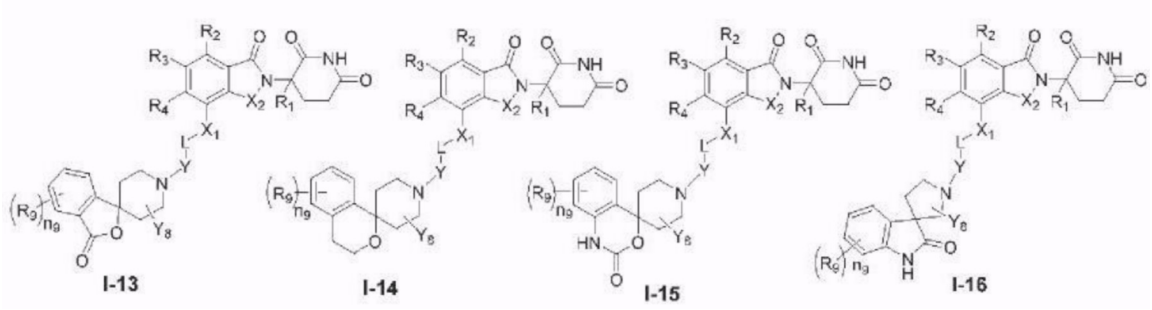
Y_8 представляет собой заместитель, который необязательно замещает атом водорода в неароматическом фрагменте структуры спирокольца, при этом Y_8 необязательно замещен дейтерием, галогеном, метилом, этилом, циклопропилом или трифторметилом;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино,

аминокарбонил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 галоалкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил, 5-6-членный гетероарил, при этом, когда n_9>1, все R_9 могут быть одинаковыми или разными;

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-9) до (I-16):





где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

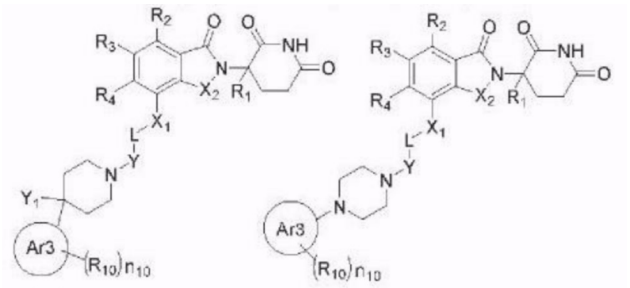
n_9 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил, 5-6-членный гетероарил, при этом, когда

n_9>1, все R_9 могут быть одинаковыми или разными;

Y_8 представляет собой заместитель, который необязательно замещает атом водорода в неароматическом фрагменте структуры спирокольца, при этом Y_8 необязательно замещен дейтерием, галогеном, метилом, этилом, циклопропилом или трифторметилом;

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-17) до (I-18):



где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

r_3 выбран из водорода, дейтерия или фтора;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

n_{10} представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

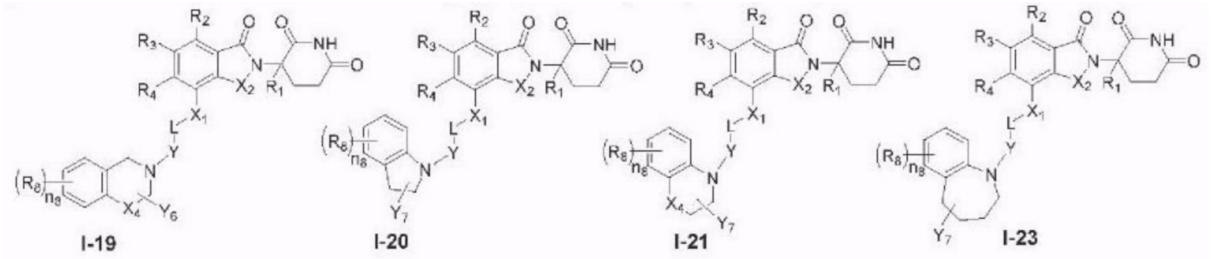
каждый Y_1 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, цианогруппы, карбоксильной группы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_6 ациламино, C_1-C_6 гало ген алкила, C_1-C_6 галогеналкоксила, C_1-C_3 алкенила, C_1-C_3 алкинила, замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, линейного или разветвленного C_1-C_3 алкила, замещенного 6-10-членным арилом или 5-10-членным гетероарилом, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими заместителями выбранными из: дейтерия, галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксильной группы, аминогруппы, аминокарбонила, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкоксила, C_1-C_3 алкилкарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_3-C_6 циклоалкила или гетероциклила, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3

галогеналкоксила;

выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, предпочтительно, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

каждый r_{10} независимо выбран из следующего: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, аминокарбонил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклил, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда n_{10}>1, r_{10} могут быть одинаковыми или разными;

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-19) до (I-23):



где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или - CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

n_8 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

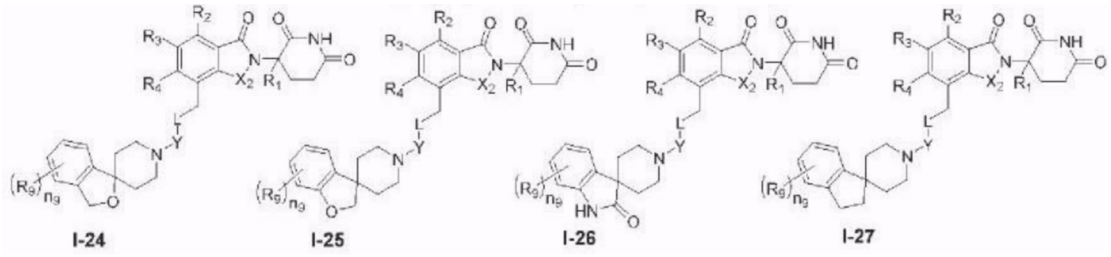
X_4 представляет собой C, N или O;

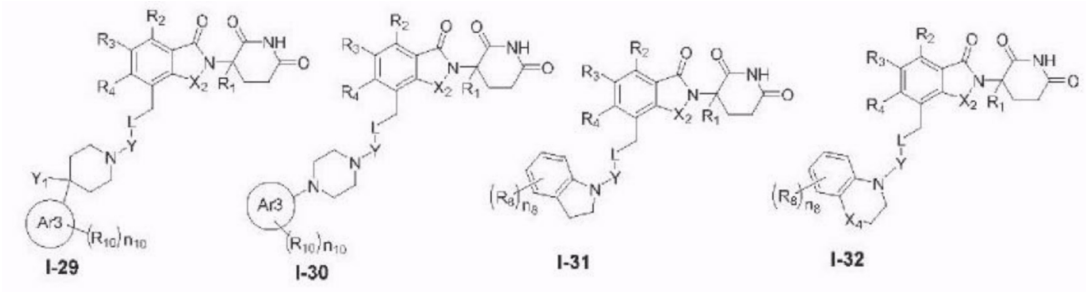
каждый R_8 независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_3 алкоксил, галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, нитрогруппу, аминогруппу, цианогруппу, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксильную группу, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, C_3-C_6 гетероциклил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил или 5-6-членный гетероарил, при этом когда n_8>1, все R_8 могут быть одинаковыми или разными;

когда R_8 выбран из любого из следующих заместителей: дейтерий, C_1-C_3 алкоксил, галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, нитрогруппа, аминогруппа, цианогруппа, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксильная группа, C_1-C_3 алкилсульфонил, и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, при этом каждый независимо выбран из дейтерия, галогена, метила, этила, циклопропила или трифторметила;

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-24) до (I-32):





где X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

r_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 выбран из водорода, дейтерия или фтора;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

каждый n_8, n_9 и n_{10} независимо выбраны из 0, 1, 2, 3 или 4;

X_4 представляет собой C, N или O;

R_9 выбран из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил,

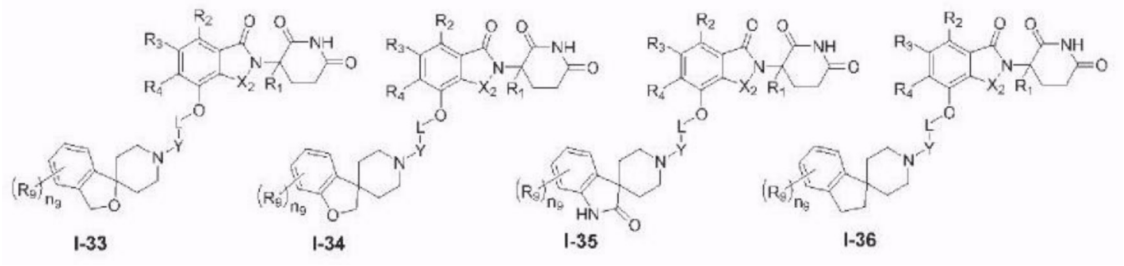
C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил, 5-6-членный гетероарил, при этом, когда n_9>1, все R_9 могут быть одинаковыми или разными;

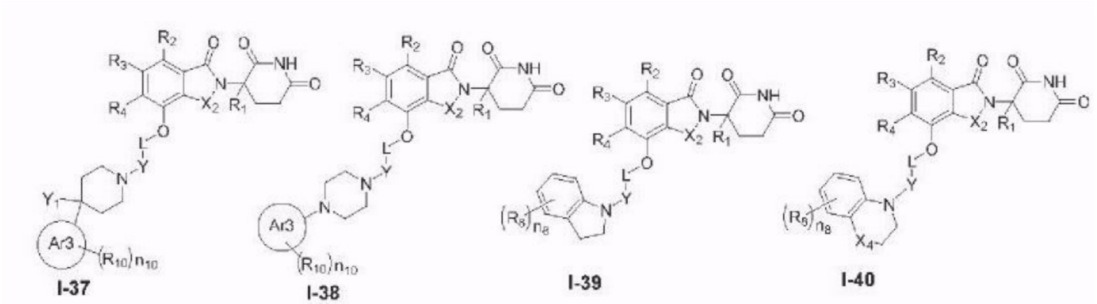
выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, предпочтительно, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

каждый r_{10} независимо выбран из следующего: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, аминокарбонил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклил, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда n_{10}>1, r_{10} могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_8 независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_3 алкоксил, галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, нитрогруппу, аминогруппу, цианогруппу, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксильную группу, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, C_3-C_6 гетероциклил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил или 5-6-членный гетероарил, при этом когда n_8>1, все R_8 могут быть одинаковыми или разными;

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-33) до (I-40):





где X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими

заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

каждый n_8, n_9 и n_{10} независимо выбраны из 0, 1, 2, 3 или 4;

X_4 выбран из C, N или O;

каждый R_9 независимо выбран из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкил, линейный или разветвленный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 галоалкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, фенил, 5-6-членный гетероарил, при этом, когда n_9>1, все R_9 могут быть одинаковыми или разными;

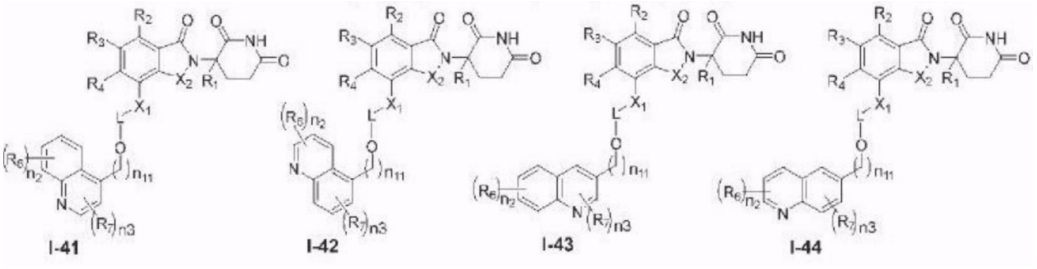
выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила, предпочтительно, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

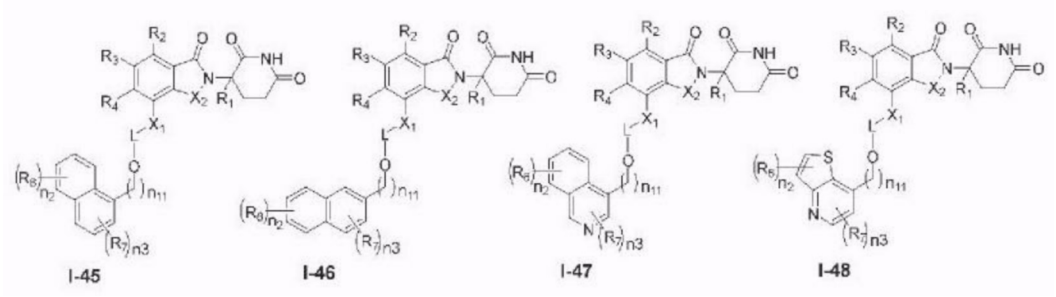
каждый r_{10} независимо выбран из следующего: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксильная группа, аминогруппа, аминокарбонил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклил, C_1-C_3 ациламино, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда n_{10}>1, r_{10} могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_8 независимо выбран из водорода, дейтерия, C_1-C_3 алкоксила, галогена, C_1-C_3 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, карбоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкоксикарбонила, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_1-C_3 галогеналкила, гидроксильной группы, C_1-C_3 алкилсульфонила, C_1-C_3 алкиламино, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, C_3-C_6 гетероциклила, C_1-C_3 галогеналкоксила, фенила или 5-6-членного гетероарила, при этом когда n_8>1, все R_8 могут быть одинаковыми или разными;

когда R_8 выбран из любого из следующих заместителей: дейтерий, C_1-C_3 алкоксил, галоген, C_1-C_3 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, карбоксил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, C_1-C_3 алкоксикарбонил, нитрогруппа, аминогруппа, цианогруппа, C_1-C_3 галогеналкил, гидроксильная группа, C_1-C_3 алкилсульфонил, и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-41) до (I-48):





где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или - CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

r_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород или дейтерий;

R_3 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

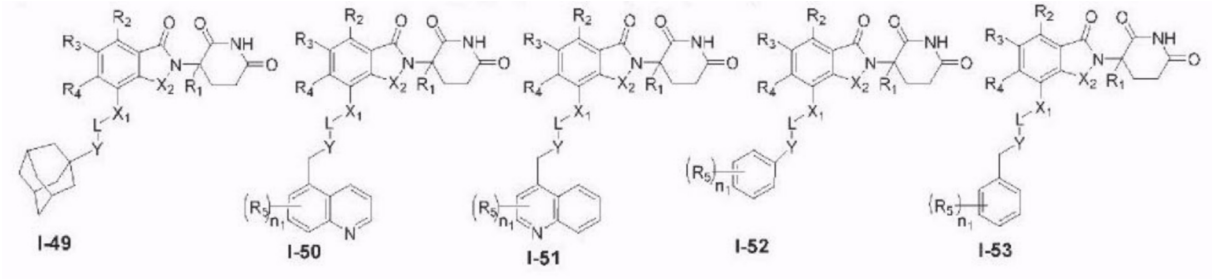
L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

n_2 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n_3 представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R_6 и R_7 независимо выбран из следующих групп: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, аминогруппа, гидроксильная группа, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, гидроксилзамещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкоксил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 галогеналкоксил, гидроксилзамещенный C_1-C_6 алкоксил, цианозамещенный C_1-C_6 алкоксил, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилоксил, фенил, C_5-C_6 гетероарил, C_3-C_6 гетероциклил, -NHC(O)Ra_5, -NHC(O)ORa_6, -NRa_7Ra_8; где Ra_5, Ra_6, Ra_7 и Ra_8 каждый независимо выбраны из следующего: водород, C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями: галогеном, гидроксильной группой или цианогруппой, или C_{3-6} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями: галогеном, гидроксильной группой или цианогруппой, при этом когда n_2>1 или n_3>1, R_6 и R_7 могут быть одинаковыми или разными;

В предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы от (I-49) до (I-53):



где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или - CO-;

r_1 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода или дейтерия;

r_3 представляет собой водород, дейтерий или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: дейтерий, галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, -NHC(O)Ra_1, -NHC(O)ORa_2, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_2, Ra_3 и Ra_4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими галогенами;

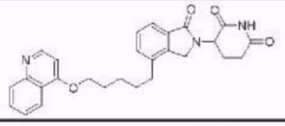
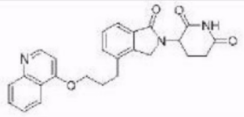
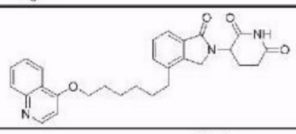
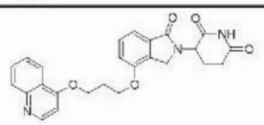
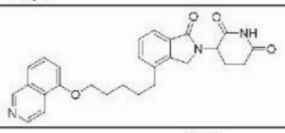
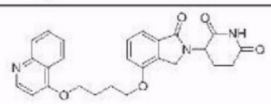
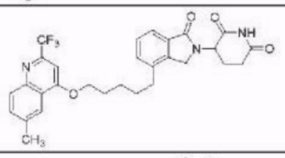
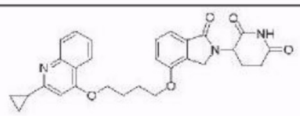
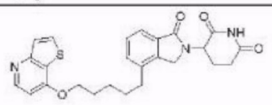
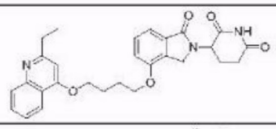
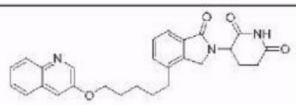
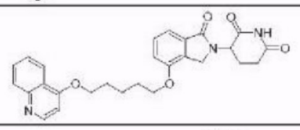
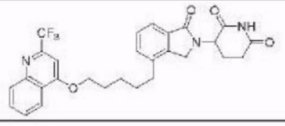
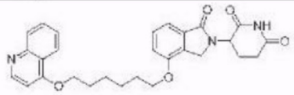
Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH(NHRa_9)- или -CH(NHRa_9)-;

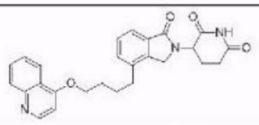
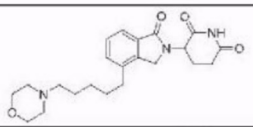
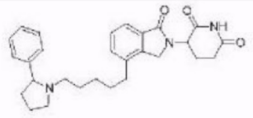
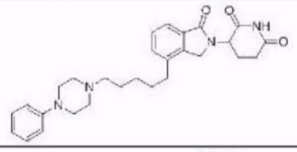
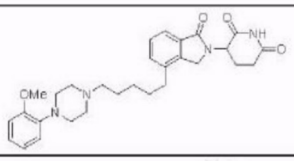
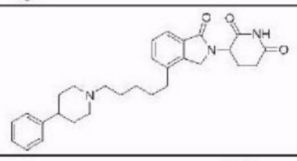
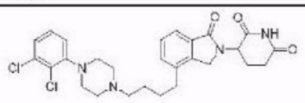
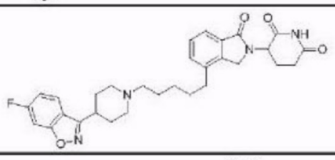
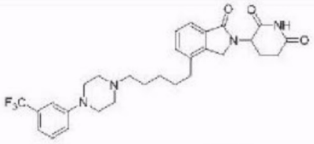
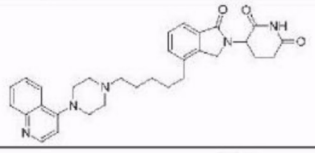
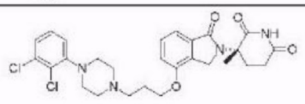
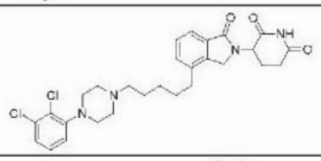
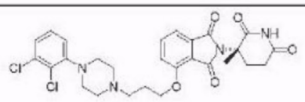
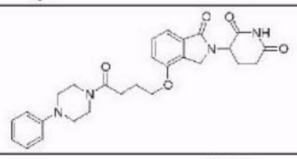
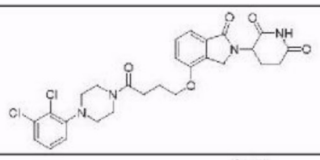
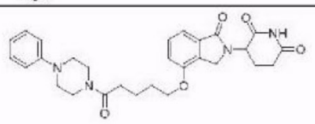
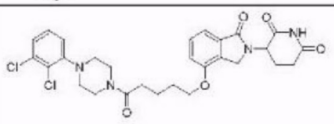
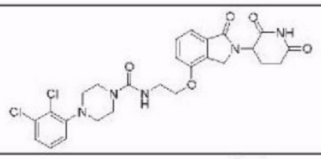
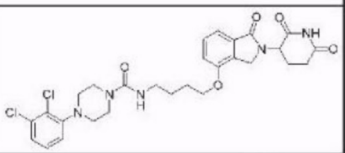
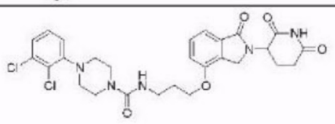
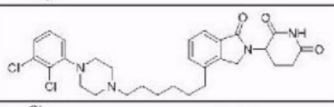
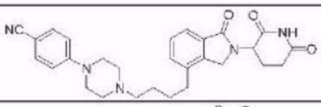
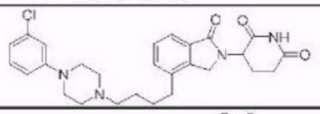
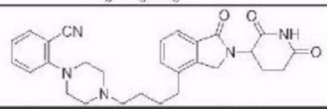
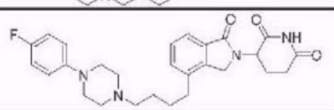
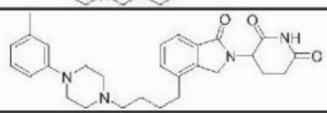
n_1 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

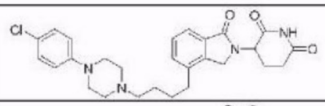
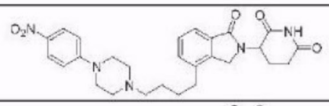
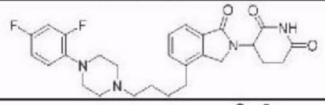
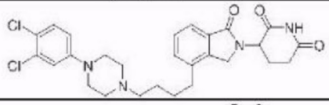
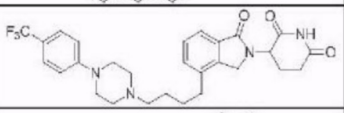
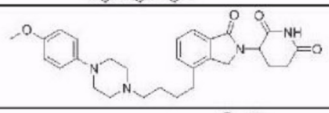
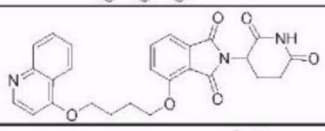
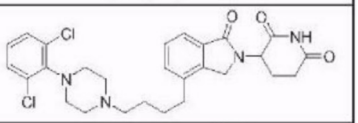
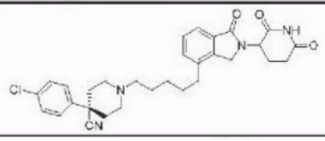
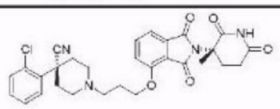
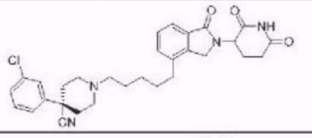
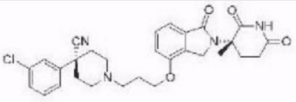
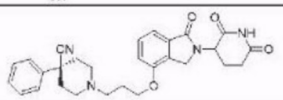
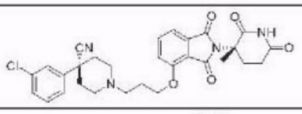
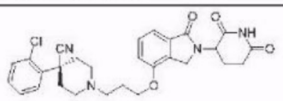
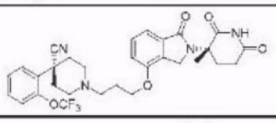
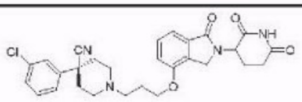
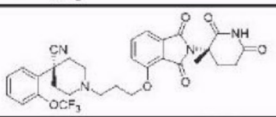
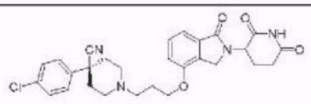
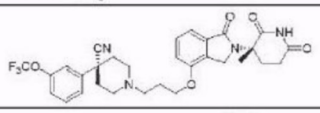
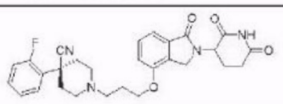
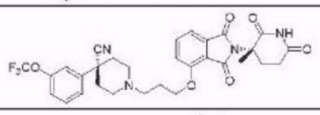
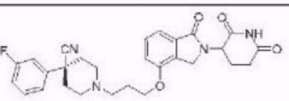
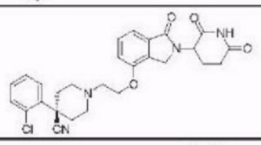
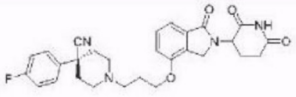
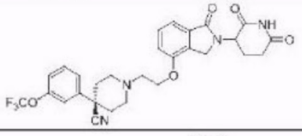
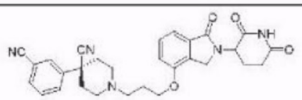
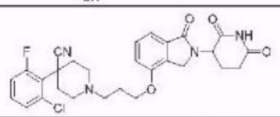
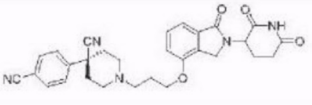
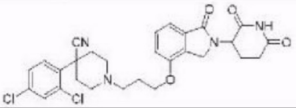
каждый R_5 независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, аминогруппы, цианогруппы, нитрогруппы, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкила, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_3 ациламино, аминокарбонила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, C_3-C_6 циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкилоксила, C_1-C_3 алкиламинокарбонила, C_1-C_3 алкилсульфонила, фенилоксила или 5-6-членного гетероарилоксила, когда n_1>1, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

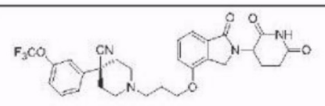
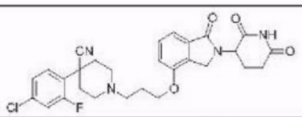
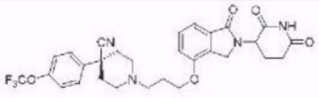
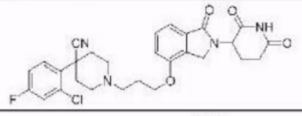
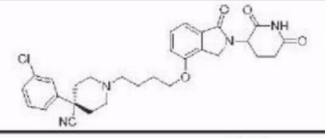
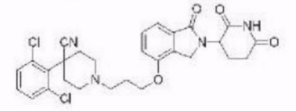
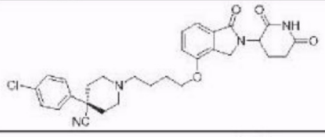
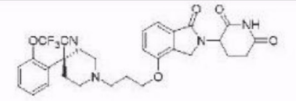
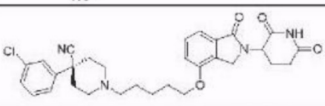
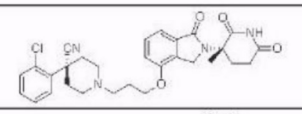
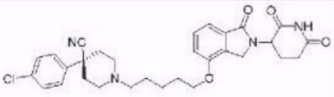
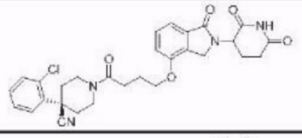
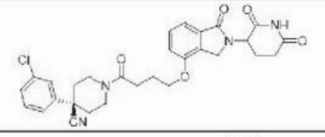
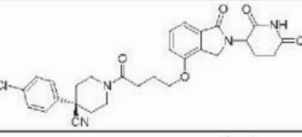
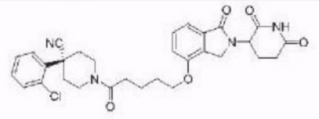
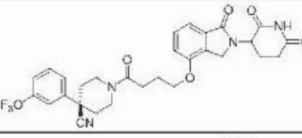
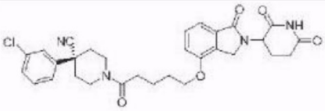
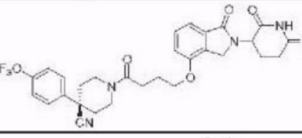
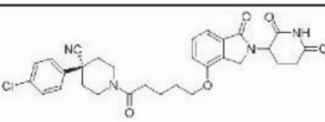
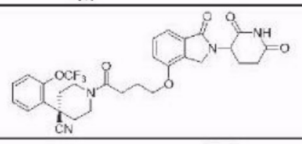
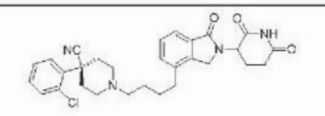
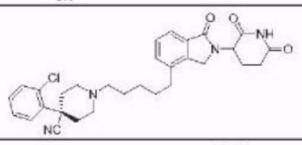
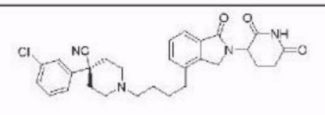
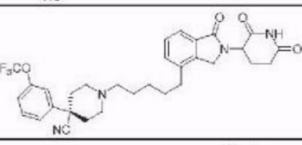
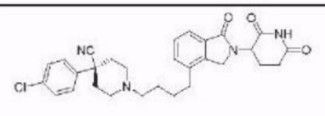
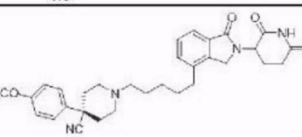
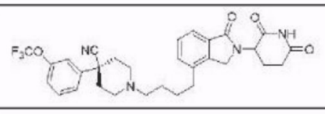
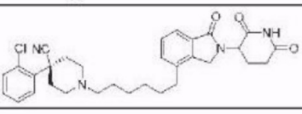
Ra_9 выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_1-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой.

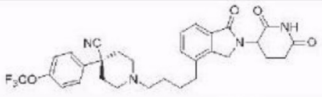
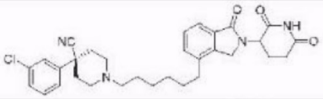
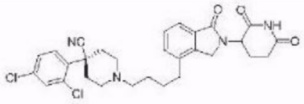
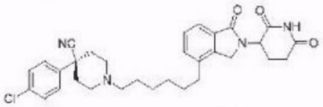
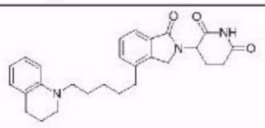
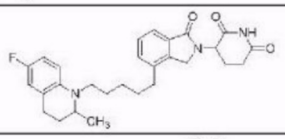
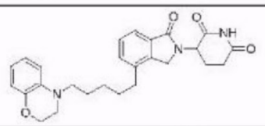
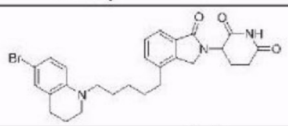
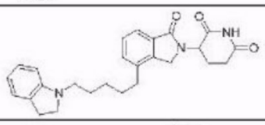
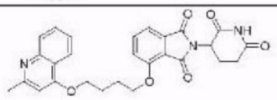
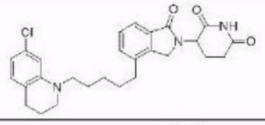
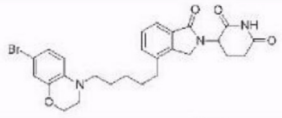
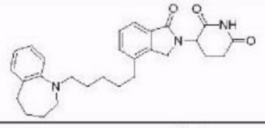
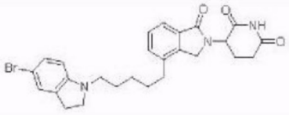
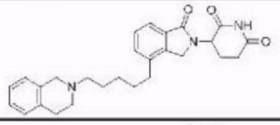
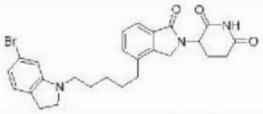
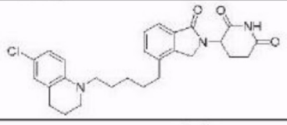
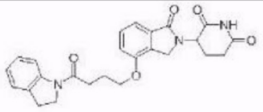
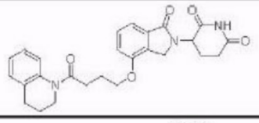
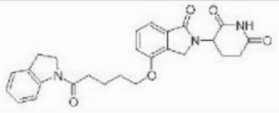
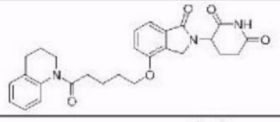
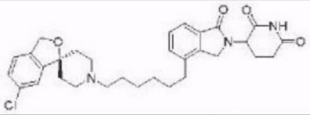
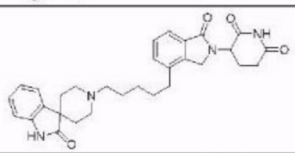
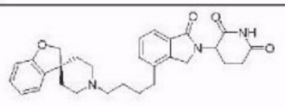
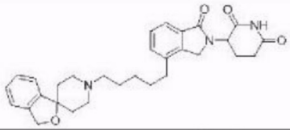
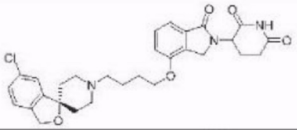
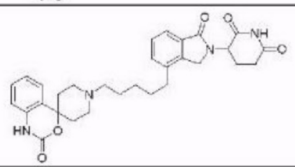
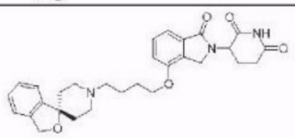
Более предпочтительно, соединение формулы (I) является одним из следующих соединений:

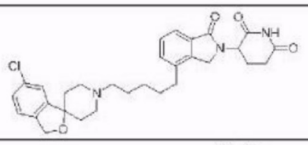
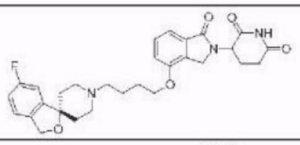
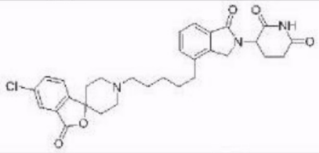
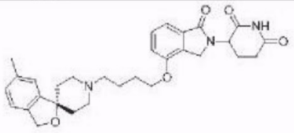
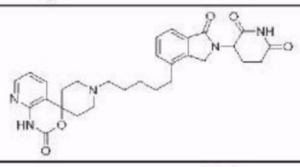
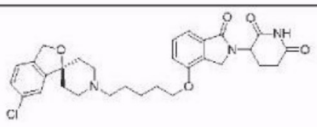
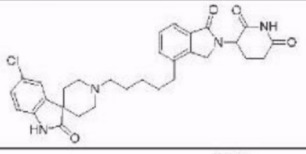
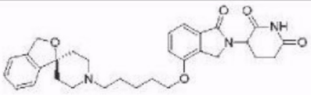
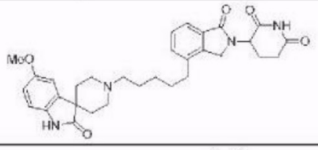
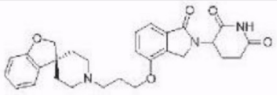
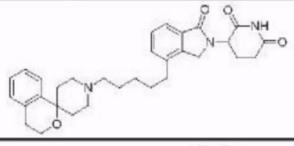
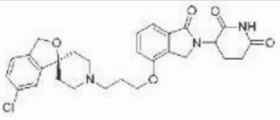
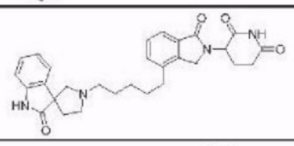
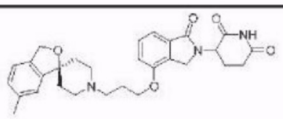
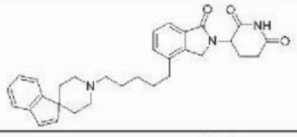
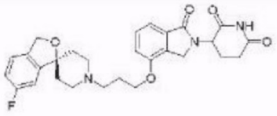
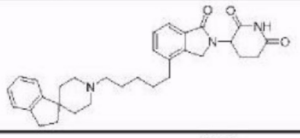
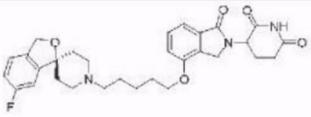
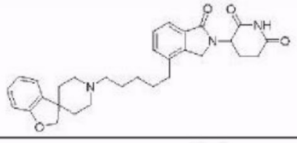
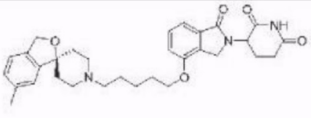
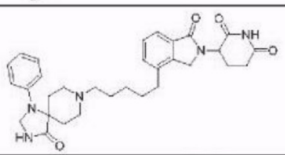
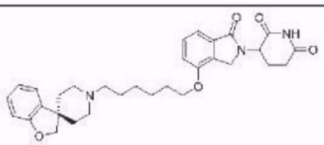
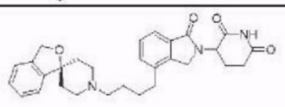
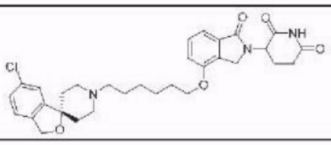
Последовательный номер	Соединение,	Последовательный номер	Соединение,
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

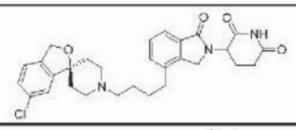
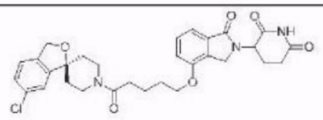
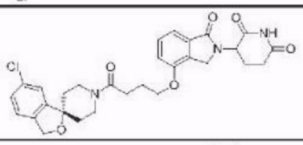
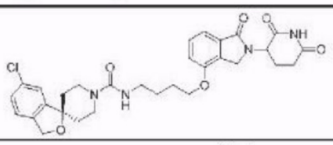
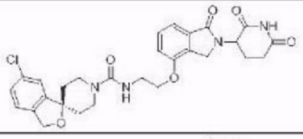
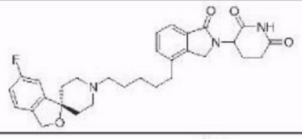
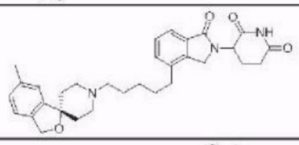
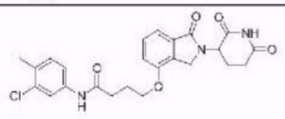
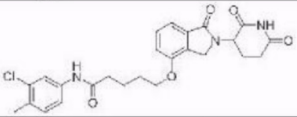
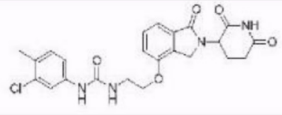
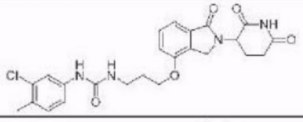
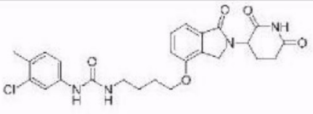
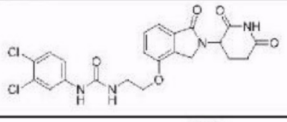
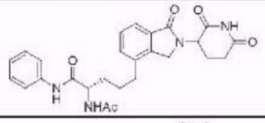
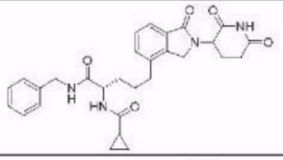
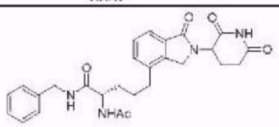
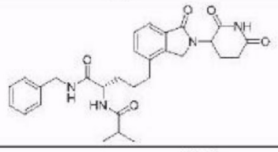
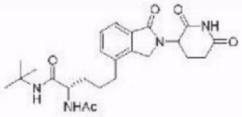
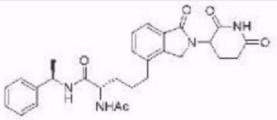
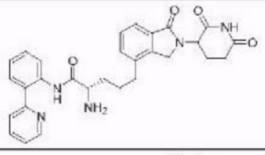
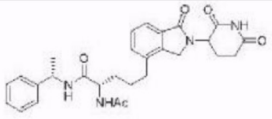
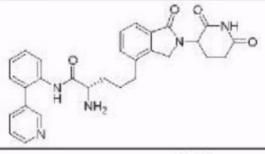
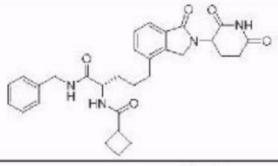
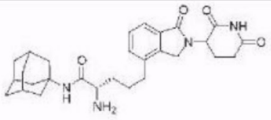
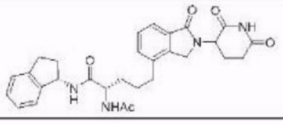
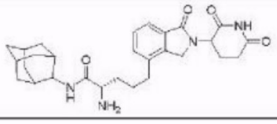
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

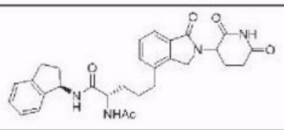
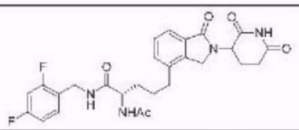
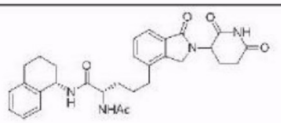
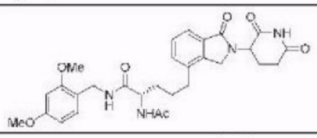
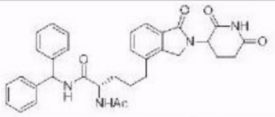
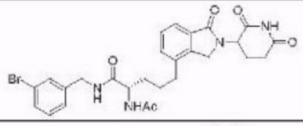
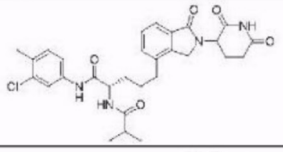
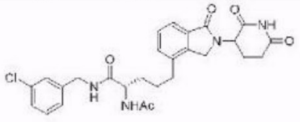
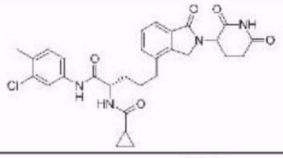
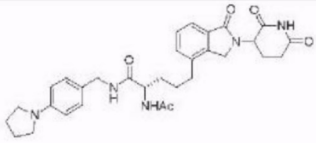
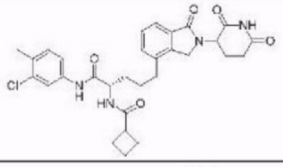
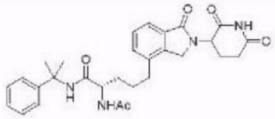
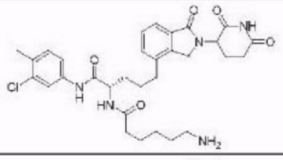
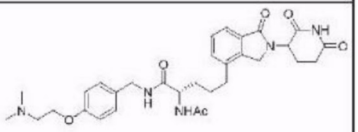
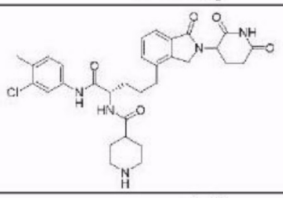
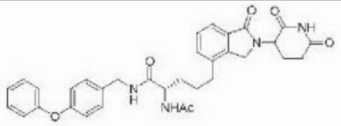
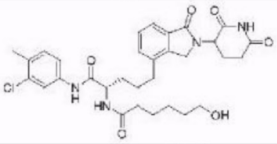
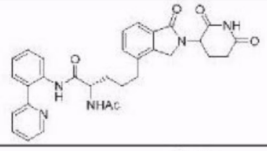
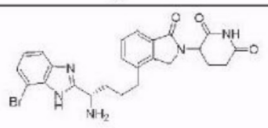
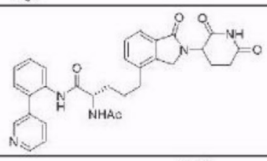
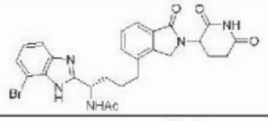
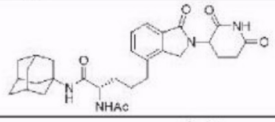
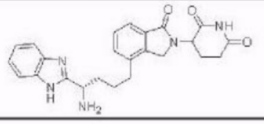
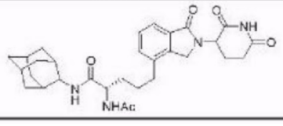
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

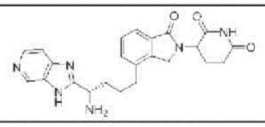
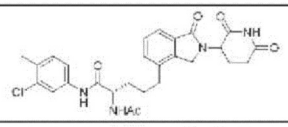
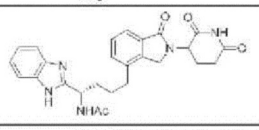
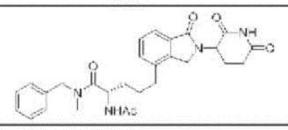
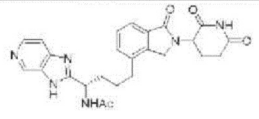
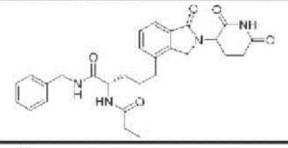
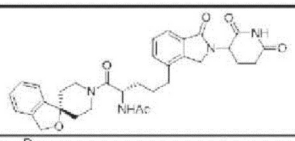
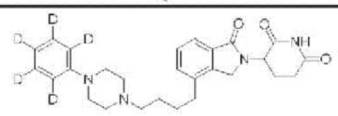
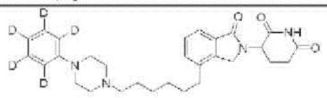
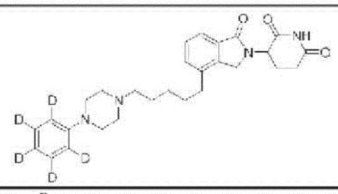
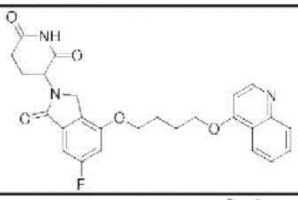
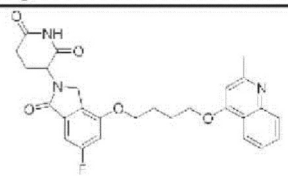
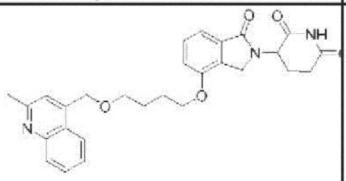
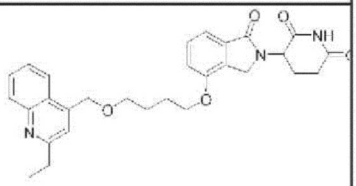
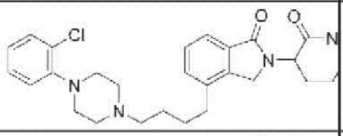
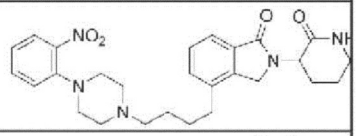
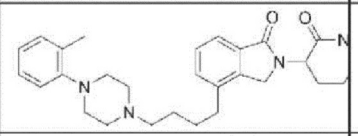
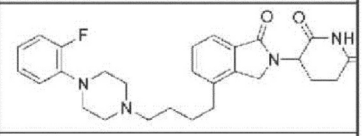
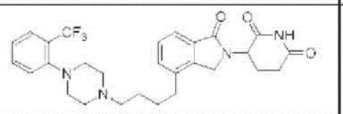
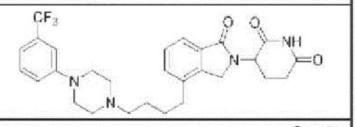
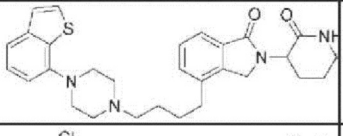
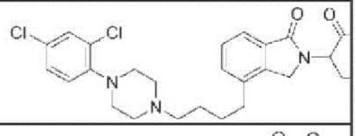
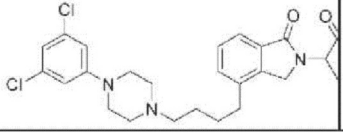
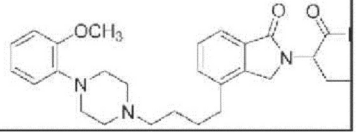
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

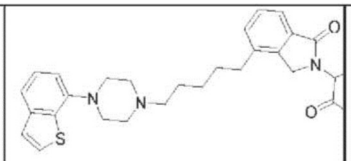
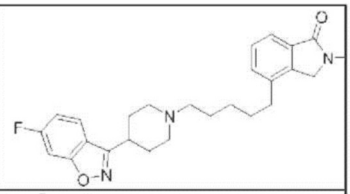
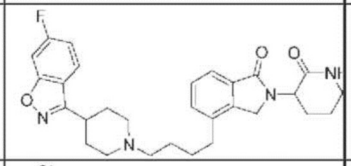
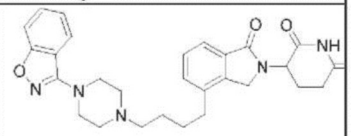
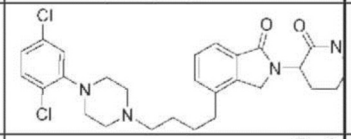
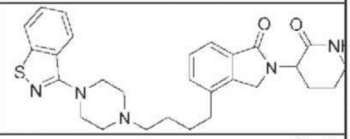
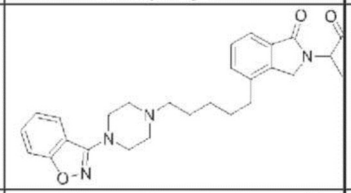
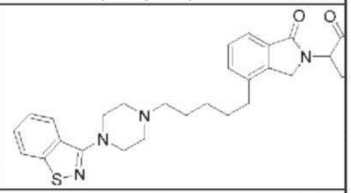
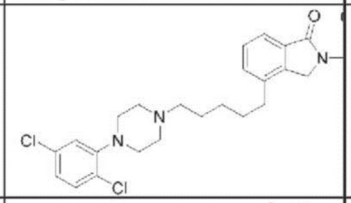
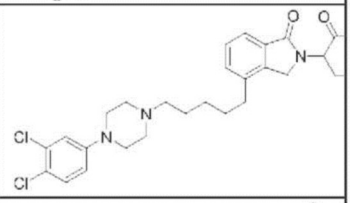
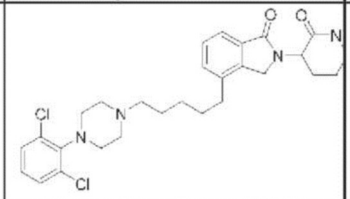
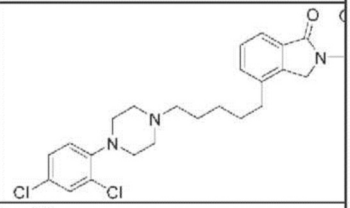
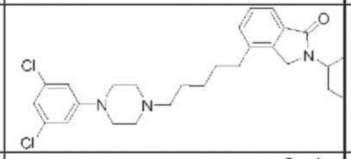
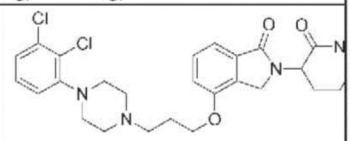
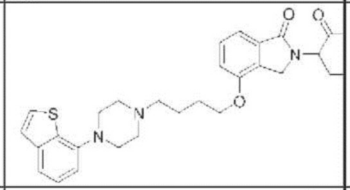
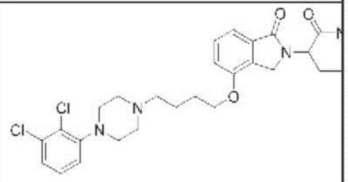
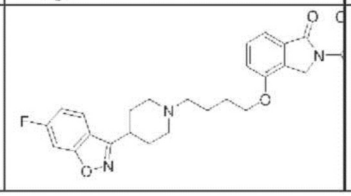
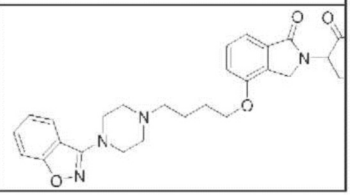
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

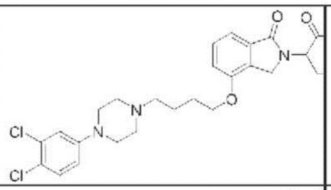
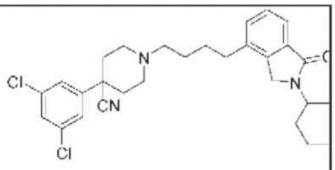
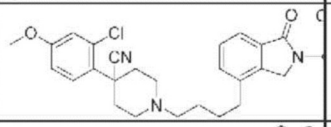
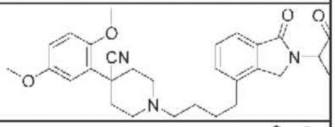
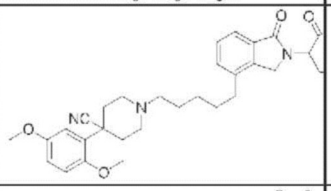
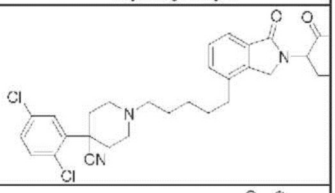
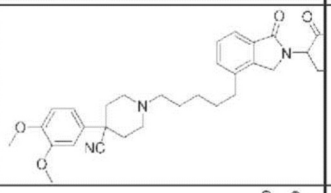
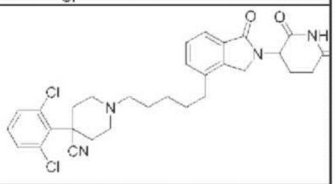
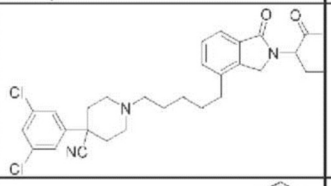
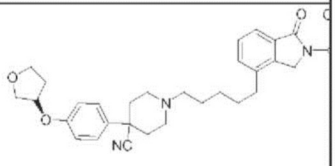
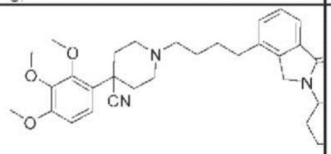
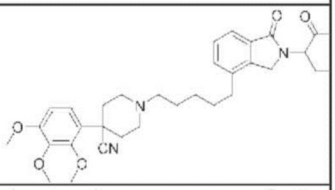
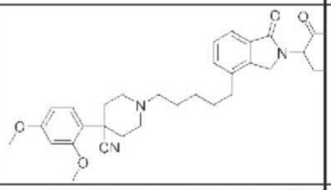
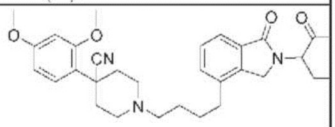
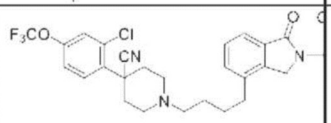
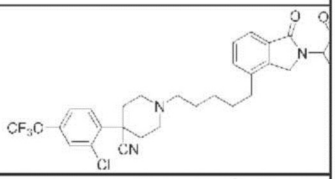
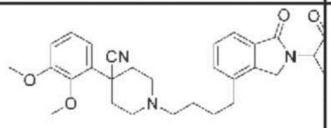
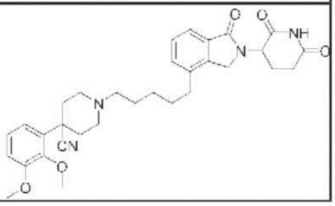
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

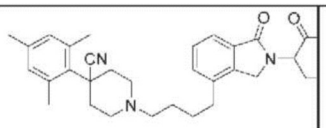
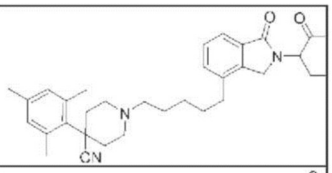
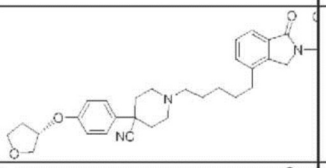
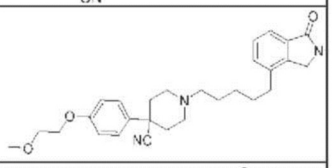
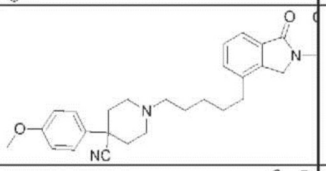
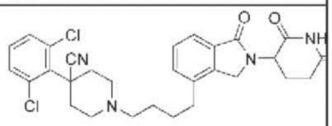
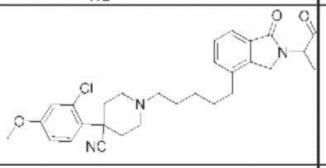
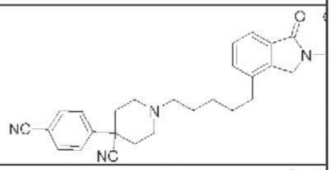
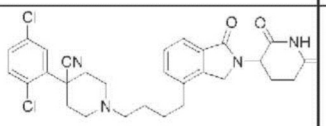
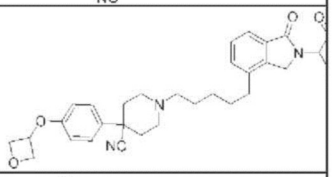
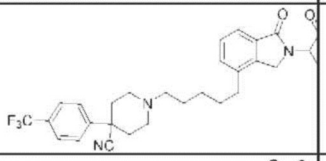
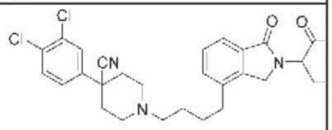
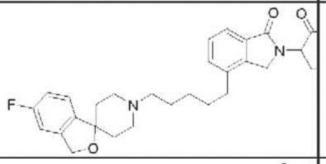
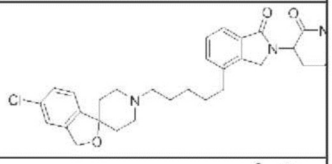
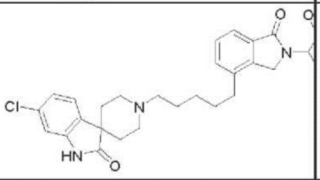
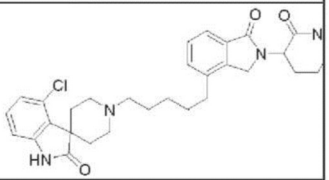
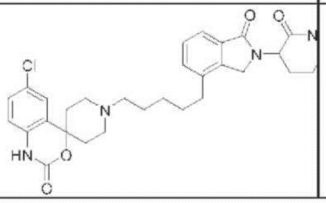
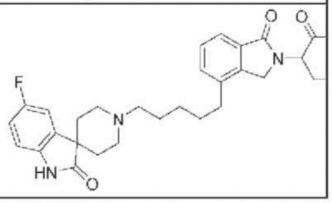
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

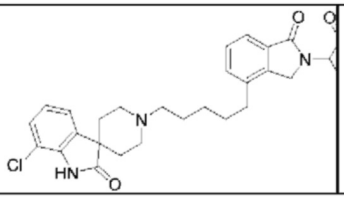
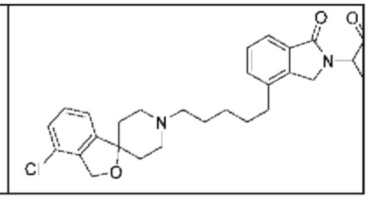
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	

243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	

279		280	

таутомер, энантиомер, диастереомер, рацемат, метаболит, метаболический предшественник, изотопное соединение, фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарственное вещество или его гидрат.

Соединение формулы (I) может содержать один или несколько асимметричных или хиральных центров, и, поэтому, могут существовать различные стереоизомеры. Соединение по настоящему изобретению включает в себя все стереоизомерные формы, включая, но не ограничиваясь ими, диастереомер, энантиомер, атропоизомер и их смеси (такие как рацематы), которые все включены в объем настоящего изобретения.

Термин «замещение» относится к замещению одного или нескольких атомов водорода в конкретной группе конкретным заместителем. Конкретные заместители описаны в предыдущем параграфе или присутствуют в каждом примере. Если не указано иное, любой заместитель может иметь заместитель, выбранный из конкретной группы, в любом замещаемом положении такой группы, и в каждом положении заместитель может быть одинаковым или различным. Циклические заместители, такие как гетероциклоалкил, могут быть присоединены к другому кольцу, такому как циклоалкил, с образованием спиробициклической кольцевой системы, например, два кольца имеют один общий атом углерода.

Специалисты в данной области должны понимать, что комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, являются стабильными или химически достижимыми. Замещение в соответствующей структуре по настоящему изобретению включает в себя замещенный и незамещенный, например, «необязательно» замещенный определенным заместителем, что включает в себя значение замещенного или незамещенного определенным заместителем.

В настоящем изобретении, когда количество заместителей больше 1, заместители R могут быть одинаковыми или разными заместителями, что означает, когда количество заместителей в определенной структуре больше одного, комбинация заместителей R может быть выбрана из множества заместителей различных типов.

Термин «замещение» может применяться только к сайту, который может быть замещен заместителем, и не включает в себя замещение, которое не может быть достигнуто на основе существующих знаний в области химии.

Соединение формулы (I) также может существовать в различных таутомерных формах, при этом все они включены в объем изобретения.

Термин «таутомер» относится к структурным изомерам с разными энергиями, которые взаимно превращаются через низкий энергетический барьер. Такая реакция обычно приводит к смещению атомов водорода или протонов, сопровождающему превращение одинарных связей и смежных двойных связей.

Термин «энантиомер» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отображением друг друга и не совпадают при наложении друг на друга.

Термин «диастереомеры» относится к стереоизомерам, которые имеют два или более хиральных центра и не являются зеркальными отображениями.

«Рацемат» относится к двум стереоизомерам, которые являются зеркальным отображением друг друга, противоположная оптическая активность которых нейтрализует их оптическую активность.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к молекуле лекарственного вещества, образующей соответствующую соль с соответствующей органической кислотой, неорганической кислотой, или органическим основанием, или неорганическим основанием, такими как соляная кислота, муравьиная кислота, трифторуксусная кислота, янтарная кислота, метилсульфоновая кислота и т.п.

«Пролекарственное вещество» относится к классу соединений, которые неактивны или менее активны in vitro и высвобождают активные лекарственные вещества посредством ферментативной или неферментативной трансформации in vivo для

проявления их лечебных эффектов.

«Гидрат» относится к соединению, содержащему воду.

Термин «галоген» включает в себя фтор, хлор, бром или йод.

Термин «гидрокарбил» относится к заместителю, содержащему только атомы углерода и атомы водорода, и включает в себя, не ограничиваясь ими, метил, этил, изопропил, пропил, циклогексил, фенил и т.д.

Термин «C1-C6 алкил» относится к алкилу с прямой или разветвленной цепочкой, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.д.

Термин «C1-C6 алкоксил» относится к алкоксилу с прямой или разветвленной цепочкой, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, бутоксил и т.д.

Термин «C1-C6 алкоксикарбонил» включает в себя, но не ограничивается ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентоксикарбонил и гексоксикарбонил и т.д.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому циклическому углеводородному заместителю. Моноциклический циклоалкил включает в себя, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентенил и циклогексил. Полициклический циклоалкил включает в себя спиро-, конденсированный и мостиковый циклоалкил.

Термин «гетероциклил» относится к циклическому заместителю, содержащему один или несколько насыщенных и/или частично насыщенных моноциклических или полициклических циклов, где один или несколько кольцевых атомов выбраны из азота, кислорода, серы или $S(O)_m$ (где m представляет собой целое число от 0 до 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод; такой как эпоксипропан, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил; гетероциклил может быть конденсирован с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к сердцевинной структуре, является гетероциклилом.

Термин «арил» относится к 6-14-членной полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической группе с конъюгированной p-электронной системой, предпочтительно 6-10-членным кольцом, более предпочтительно, фенилом и нафтилом, наиболее предпочтительно-фенилом. Арильное кольцо может конденсироваться с гетероарильным, гетероциклильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к сердцевинной структуре, является арильным кольцом.

Термин «гетероарил» относится к 5-14-членному арилу, имеющему в качестве кольцевых атомов от 1 до 4 гетероатомов, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, при этом гетероатомы включают в себя кислород, серу и азот, предпочтительно, 5-10-членное кольцо. Гетероарил предпочтительно представляет собой 5- или 6-членное кольцо, такое как тиенил, пиридил, пирролил и т.п. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к сердцевинной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо.

Термин «спирогетероциклическая группа» относится к полициклическому гетероциклилу, который имеет один общий атом между отдельными кольцами (называемый спироатомом), в котором один или несколько кольцевых атомов являются

гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, серы или S(O)m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Спирогетероциклическое кольцо может быть конденсировано с 6-10-членным арильным или 5-10-членным гетероарильным кольцом, где кольцо, присоединенное к сердцевинной структуре, представляет собой спирогетероциклическое кольцо.

Термин «галогеналкил» относится к линейному, разветвленному или циклическому алкилу, замещенному одним или несколькими галогенами, и включает в себя, но не ограничивается ими, 2-бромэтил, 2-бромпропил и т.д.

Термин «алкенил» относится к алкенилу с 2-10 атомами углерода, такому как винил, пропенил, бутенил, стирил, фенпропенил.

Термин «алкинил» относится к алкинилу с 2-10 атомами углерода, такому как этинил, пропинил, бутинил, фенилэтинил, фенилпропинил.

Термин «C3-C8 циклоалкил» относится к циклическому алкилу, имеющему в кольце от 3 до 8 атомов углерода, и включает в себя, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил и т.д.

Термин «5-10-членный гетероциклил» означает содержащий одно или несколько насыщенных и/или частично насыщенных колец, которые включают в себя от 5 до 10 кольцевых атомов, из которых один или несколько кольцевых атомов являются гетероатомами, выбранными из азота, кислорода, серы или S(O)m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод; такой как эпоксипропан, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил.

Термин «C3-C6 гетероциклил» относится к содержащему один или нескольких насыщенных и/или частично насыщенных колец, которые включают в себя от 3 до 6 кольцевых атомов, из которых один или несколько кольцевых атомов являются гетероатомами, выбранными из азота, кислорода, серы или S(O)m (где m-целое число от 0 до 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод; такой как эпоксипропил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил.

Термин «гидроксилзамещенный алкил» относится к линейному, разветвленному или циклическому алкилу, замещенному одним или несколькими гидроксилами, включая, но не ограничиваясь ими, (S)-1-гидроксиизобутил-2-ил и (R)-1-гидроксиизобутил-2-ил и т.д.

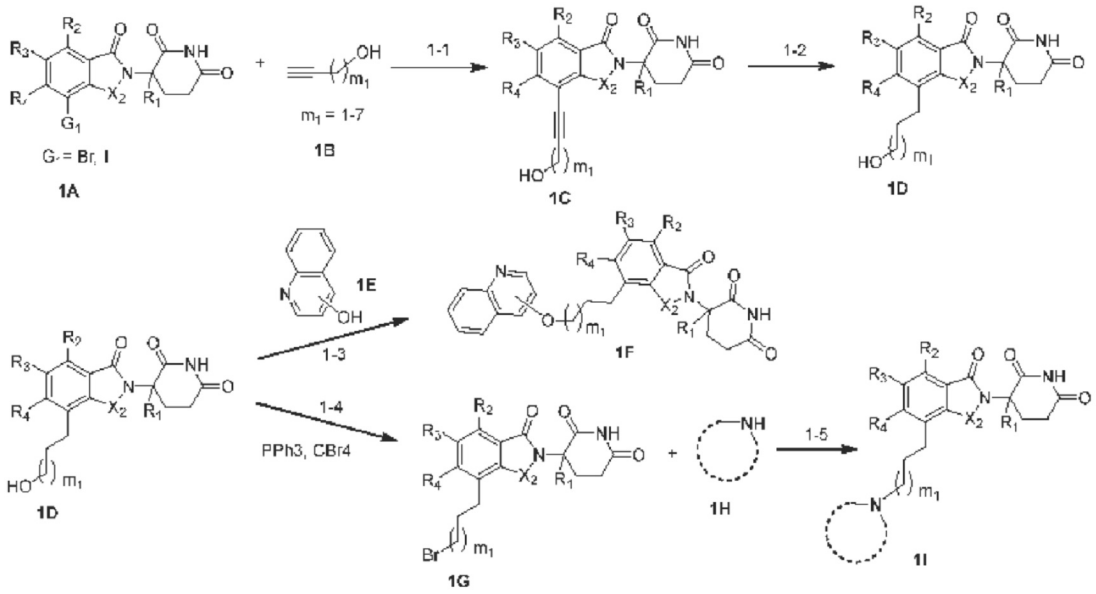
В настоящем изобретении, если не указано иное, используемые термины имеют общие значения, известные специалистам в данной области.

Настоящее изобретение также включает в себя любые новые промежуточные соединения, описанные в данном документе.

В одном из объектов настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы (I), и такой способ выбран из одного из следующих способов:

Ссылки на синтез начальных соединений 1A, 2A, 3D, 4A, 5A, 6A и 7A см. в документах WO 2008115516 A2, WO 2011100380 A1, WO 2016065980 A1, WO 2007027527 A2 и WO 2008027542 A2.

Способ синтеза 1:



в котором определения R_1, R_2, R_3, R_4 и X_2 являются такими же, как в приведенных выше определениях;

m_1 представляет собой целое число от 1 до 7;

имеет то же определение, что и i) гетероциклил, ii) конденсированный гетероциклил и iii) спирогетероциклическая группа в определении вышеупомянутого A;

Этап 1-1: соединение 1C получали с помощью реакции сочетания по типу Соногаширы соединений 1A и 1 B при комнатной температуре или при нагревании в дипольных органических растворителях, таких как ДМФА или DMA, и т.д., в присутствии катализатора Pd (такого как $Pd(PPh_3)_4$ or $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и т.д.), катализатора одновалентной меди (йодид меди (I)) и основания (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин и т.д.);

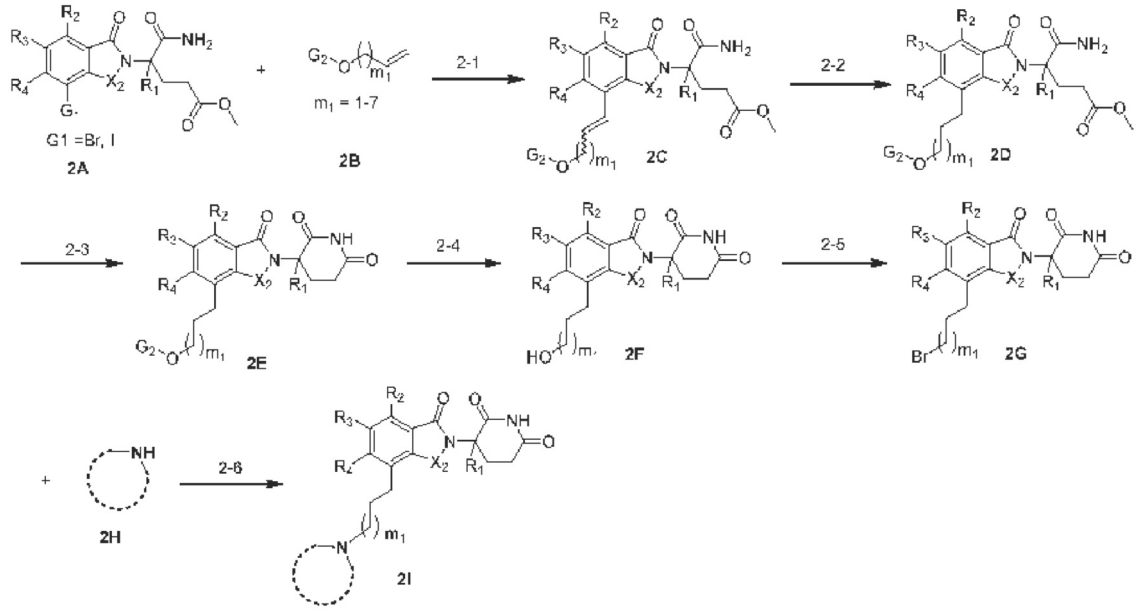
Этап 1-2: соединение 1C восстанавливают до соединения 1D с помощью водорода в условиях катализатора Pd/C, никеля Ренея или другого металлического катализатора (такого как катализатор Уилкинсона),

Этап 1-3: соединение 1F получали введением в реакцию соединения 1D с гидроксихинолином 1E (или замещенным или незамещенным гидроксихинолином и его аналогами, замещенным или незамещенным нафтолом и его аналогами и т.д.) в условиях трифенилфосфина и диизопропилазодиформата;

Этап 1-4: соединение 1D реагирует с получением соединения 1G в присутствии трифенилфосфина и тетрабромида углерода;

Этап 1-5: соединение 1G и азотсодержащее гетероциклическое соединение 1H (соединение 1H представляет собой ряд аминосоединений, содержащих группу A, как определено выше) вступают в реакцию с получением соединения 1I, в присутствии иодида натрия;

Способ синтеза 2:



в котором определения R_1, R_2, R_3, R_4 и X_2 являются такими же, как в приведенных выше определениях;

m_1 представляет собой целое число от 1 до 7;

имеет то же определение, что и i) гетероциклил, ii) конденсированный гетероциклил и iii) спирогетероциклическая группа в определении вышеупомянутого A;

G2 представляет собой защитную группу, выбранную из TBS (трис-буфера солевого), Trit, бензила;

Этап 2-1: производное олефина 2C с несколькими заместителями получали путем введения в реакцию соединений 2A и 2 B в условиях нагревания в присутствии беспротонного растворителя (такого как ацетонитрил или ДМФА и т.д.), катализатора Pd (ацетат палладия (II) или Pd $(PPh_3)_4$ и т.д.), фосфинового лиганда (такой как трифенилфосфин, s-Phos и т.д.), органического основания (триэтиламин или диизопропилэтиламин и т.д.) (реакция сочетания Хека);

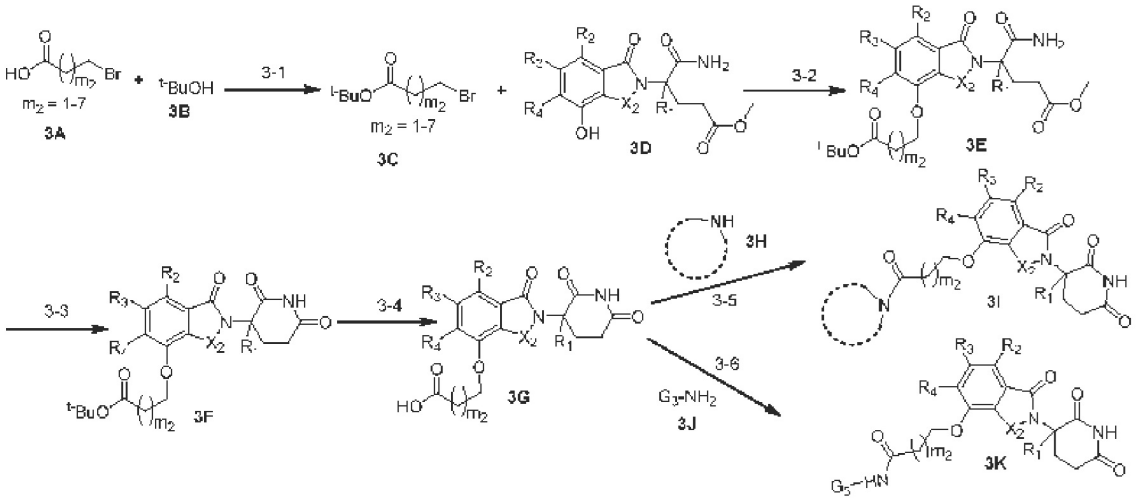
Этап 2-2: соединение 2C восстанавливают до соединения 2D с помощью водорода в условиях катализатора Pd/C, никеля Ренея или другого металлического катализатора (такого как катализатор Уилкинсона),

Этап 2-3: производное пиперидона 2E получали замыканием кольца в присутствии трет-бутоксида калия в безводном тетрагидрофуране;

Этап 2-4: соединение 2F получали удалением защитной группы соединения 2E в кислой среде или в присутствии TBAF (фторида тетрабутиламмония);

Этап 2-5: соединение 2F вступает в реакцию с получением соединения 2G в присутствии трифенилфосфина и тетрабромида углерода;

Этап 2-6: соединение 2G и азотсодержащее гетероциклическое соединение 2H (соединение 2H представляет собой ряд аминосоединений, содержащих группу A, как определено выше) вступают в реакцию с получением соединения 21, в присутствии иодида натрия; Способ синтеза 3:



в котором определения R_1, R_2, R_3, R_4 и X_2 являются такими же, как в приведенных выше определениях;

m_2 представляет собой целое число от 1 до 7;

имеет то же определение, что и i) гетероциклил, ii) конденсированный гетероциклил и iii) спирогетероциклическая группа в определении вышеупомянутого A;

G_3-NH2 представляют собой различные соединения ароматических аминов или алифатических аминов, используемые в примерах настоящего изобретения;

Этап 3-1: соединения 3A и 3B вводили в реакцию в присутствии трифторуксусного ангидрида и трет-бутанола с получением соединения 3C;

Этап 3-2: соединения 3C и 3D вводили в реакцию в присутствии карбоната калия с получением соединения 3E;

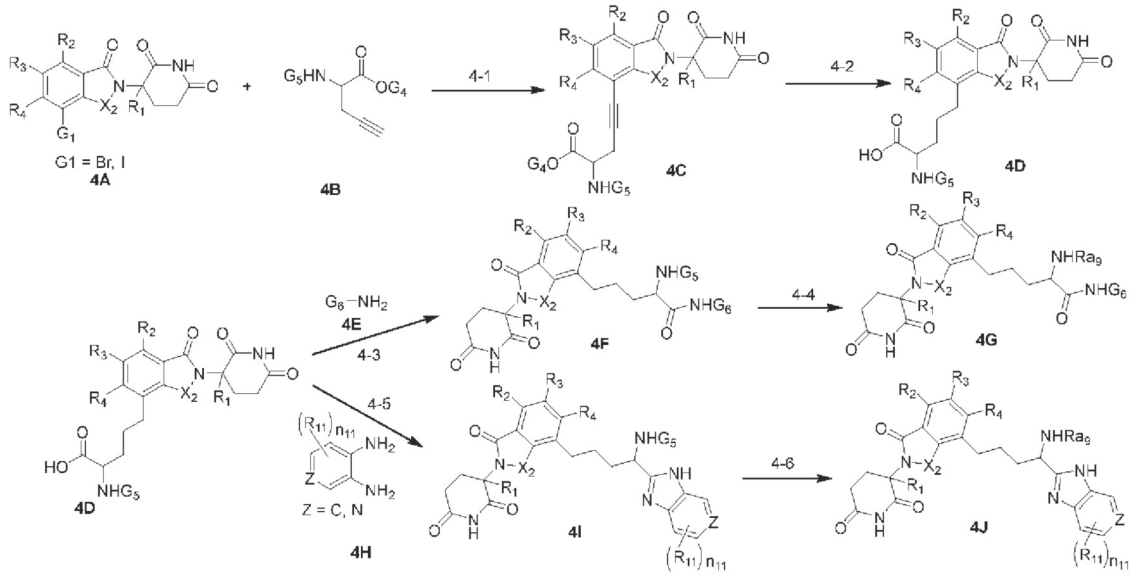
Этап 3-3: производное пиперидона 3F получали замыканием кольца соединения 3E в присутствии трет-бутоксида калия;

Этап 3-4: соединение 3G получали удалением защитной группы соединения 3F в условиях соляной кислоты;

Этап 3-5: соединение 3I получали реакцией конденсации соединения 3G и азотсодержащего гетероциклического соединения 3H (соединение 3H представляет собой ряд аминосоединений, содержащих группу A в приведенном выше определении) в присутствии конденсирующего агента (HATU или HOBt) и основания (триэтиламин);

Этап 3-6: соединение 3G и соединение 3J конденсируют в присутствии конденсирующего агента (HATU или HOBt) и основания (триэтиламин) с получением соединения 3K;

Способ синтеза 4:



в котором определения R_1, R_2, R_3, R_4, X_2, Ra_9, R_{11} и n_{11} являются такими же, как в приведенных выше определениях;

G_4 и G_5 представляют собой защитные группы, выбранные из трет-бутоксикарбонила или бензила;

G_6-NH_2 представляет собой соединение ароматического амина или алифатического амина;

Этап 4-1: соединение 4C получали с помощью реакции сочетания по типу Соногаширы соединений 4A и 4B при комнатной температуре или в условиях нагревания в присутствии катализатора Pd (такого как $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и т.д.), катализатора одновалентной меди (йодид меди (I)) и основания (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин и т.д.);

Этап 4-2: соединение 4C восстанавливают до соединения 4D с помощью водорода в условиях катализатора Pd/C, никеля Ренея или другого металлического катализатора (такого как катализатор Уилкинсона),

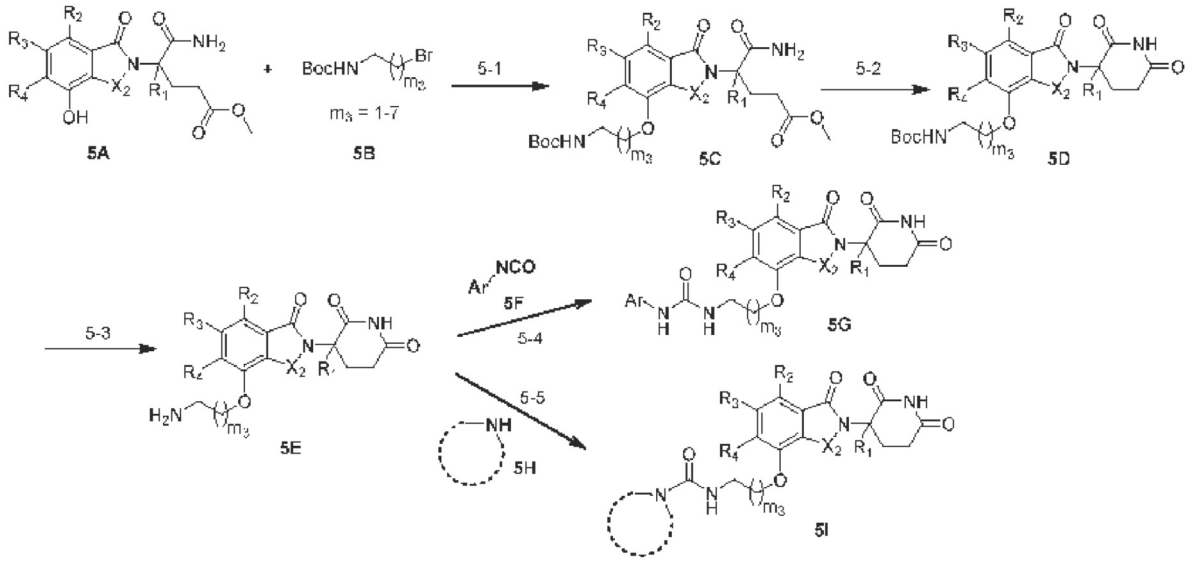
Этап 4-3: соединение 4D конденсируют в условиях производного амина 4E и конденсирующего агента HATU и HOBt для получения соединения 4F;

Этап 4-4: защитную группу соединения 4F удаляют в условиях соляной кислоты и после реакции сушат центрифугированием и вводят в реакцию с соответствующим ацилхлоридом или карбоновой кислотой для получения соединения 4G;

Этап 4-5: соединение 4D и производное о-фенилендиамина 4H вводят в реакцию в условиях конденсирующего агента HATU и HOBt, а затем нагревают в кислой среде с получением соединения 4I;

Этап 4-6: защитную группу соединения 41 удаляют в условиях соляной кислоты и после реакции сушат центрифугированием и вводят в реакцию с соответствующим ацилхлоридом или карбоновой кислотой с получением соединения 4J;

Способ синтеза 5:



в котором определения R_1, R_2, R_3, R_4 и X_2 являются такими же, как в приведенных выше определениях;

m_3 представляет собой целое число от 1 до 7;

имеет то же определение, что и гетероциклил, конденсированный гетероциклил и спирогетероциклическая группа в определении вышеупомянутого A;

Ar представляет собой 6-10-членный ар ил, 5-10-членный гетероарил, при этом такой арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_5, а определение R_5 аналогично приведенному выше определению;

Этап 5-1: соединения 5A и 5B вводили в реакцию в условиях трифенилфосфина и диизопропилазодикарбоксилата для получения соединения 5C;

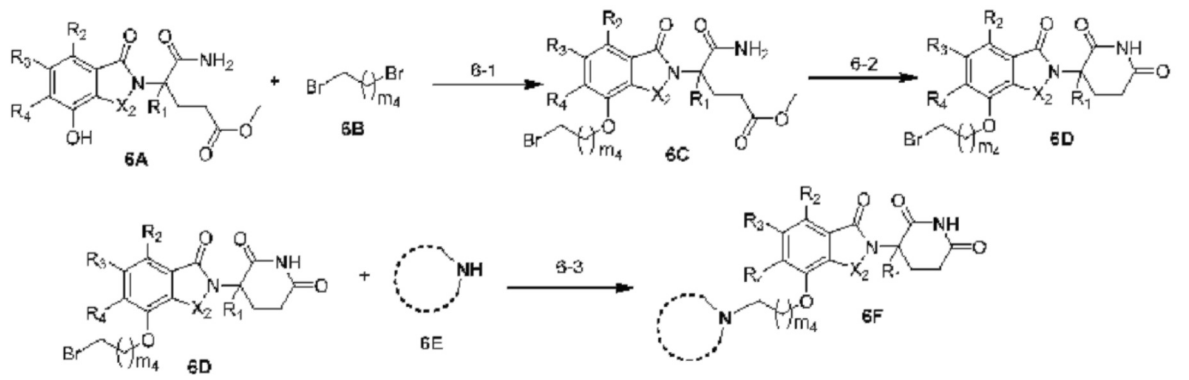
Этап 5-2: соединения 5C вводили в реакцию в присутствии карбоната калия для получения соединения 5D;

Этап 5-3: соединение 5E получали удалением защитной группы соединения 5D в условиях соляной кислоты;

Этап 5-4: соединение 5E и соединение 5F вводили в реакцию в присутствии основания (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин и т.д.) для получения соединения 5G;

Этап 5-5: соединение 5E и азотсодержащее гетероциклическое соединение 5H (соединение 5H представляет собой ряд аминосоединений, содержащих группу A, по приведенному выше определению) вводили в реакцию в присутствии N,N-карбонилдиимидазолила и основания для получения соединения 51;

Способ синтеза 6:



в котором определения R_1, R_2, R_3, R_4 и X_2 являются такими же, как в приведенных выше определениях;

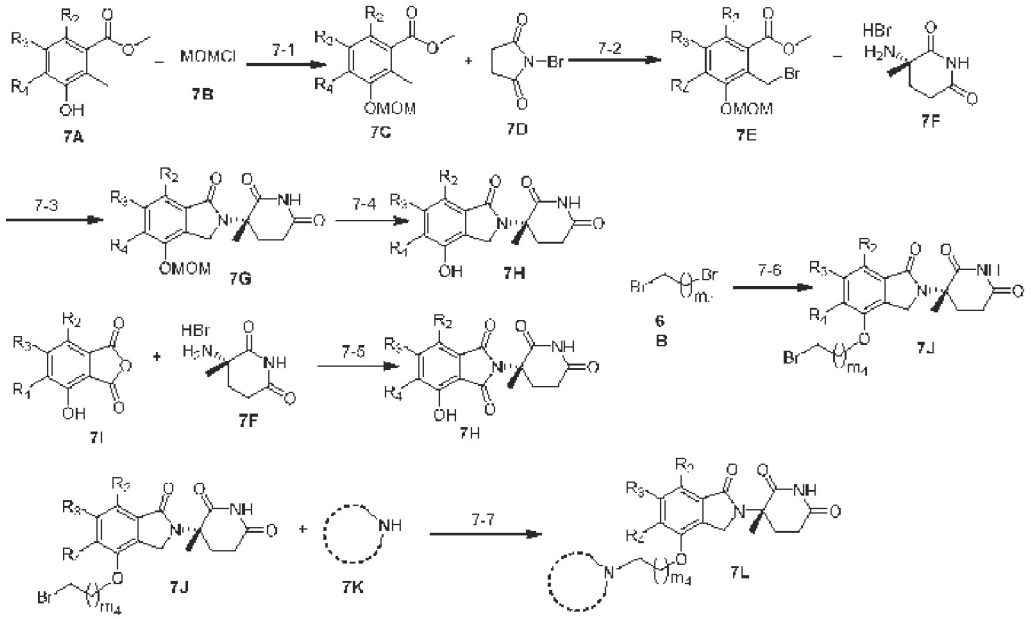
m_4 представляет собой целое число от 1 до 7;

имеет то же определение, что и гетероциклил, конденсированный гетероциклил и спирогетероциклическая группа в определении вышеупомянутого A;

Этап 6-1: соединения 6A и 6B вводили в реакцию в присутствии карбоната калия с получением соединения 6C;

Этап 6-2: соединения 6C вводили в реакцию в присутствии трет-бутоксида калия с получением соединения 6D;

Этап 6-3: соединение 6D и азотсодержащее гетероциклическое соединение 6E (соединение 6E представляет собой ряд аминосоединений, содержащих группу A, по приведенному выше определению) вводили в реакцию в присутствии основания для получения соединения 6F. Способ синтеза 7



в котором определения R_1, R_2, R_3 и R_4 являются такими же, как в приведенных выше определениях;

m_4 представляет собой целое число от 1 до 7;

имеет то же определение, что и гетероциклил, конденсированный гетероциклил и спирогетероциклическая группа в определении вышеупомянутого A;

Этап 7-1: соединения 7A и хлорметилметиловый эфир 7B вводили в реакцию в присутствии гидрида натрия для получения соединения 7C;

Этап 7-2: соединение 7C вводили в реакцию в присутствии 7D и азодиизобутиронитрила для получения соединения 7E;

Этап 7-3: соединение 7E и соединение 7F вводили в реакцию в присутствии основания (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин и т.д.) для получения соединения 7G;

Этап 7-4: соединения 7G вводили в реакцию в кислой среде (соляная кислота и диоксан) для получения соединения 7H;

Этап 7-5: соединение 71 и соединение 7F вводили в реакцию в присутствии основания (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин и т.д.) для получения соединения 7H;

Этап 7-6: соединения 7H и 6B вводили в реакцию в присутствии карбоната калия с получением соединения 7J;

Этап 7-7: соединение 7J и азотсодержащее гетероциклическое соединение 7K (соединение 7K представляет собой ряд аминосоединений, содержащих группу A, по приведенному выше определению) вводили в реакцию в присутствии основания для получения соединения 7L.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение соединения формулы (I), его таутомера, диастереомера, рацемата, метаболического предшественника, метаболита, изотопного соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата для применения в регулировании активности убиквитинлигазы $CRL4^{CRBN}E3$.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение фармацевтической композиции, в которой такая фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I), его таутомера, диастереомера, диастереомеров, рацемата, метаболического предшественника, метаболита, изотопного соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение фармацевтической композиции, в которой такая фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I), его таутомера, диастереомера, рацемата, метаболического предшественника, метаболита, изотопного соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата, и один или несколько других ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью. Соединение формулы (I), описанное в п. 1 формулы настоящего изобретения, его энантиомер, диастереомер, рацемат, фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарственное вещество или его гидрат могут быть объединены с одним или несколькими другими ингредиентами, обладающими фармацевтически терапевтической активностью, для получения синергетических эффектов в предотвращении или лечении конкретных заболеваний или дисфункций. Соединение формулы (I), описанное в п. 1 формулы настоящего изобретения, его энантиомер, диастереомер, рацемат, фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарственное вещество или его гидрат также могут снижать или устранять токсические и побочные эффекты одного или нескольких других ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью в ходе предотвращения или лечения конкретных заболеваний или дисфункций, и наоборот.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение другого одного или большего количества ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью, как описано выше, содержащего макромолекулярное соединение, такое как белок, полисахарид, нуклеиновая кислота и т.д., и низкомолекулярное соединение, такое как неорганическое соединение, металлоорганическое соединение, синтетическое или природное органическое низкомолекулярное соединение и т.д.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение применения соединения формулы (I), его энантиомера, диастереомера, рацемата, метаболического предшественника, метаболита, изотопного соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с убиквитинлигазой $CRL4^{CRBN}$ E3, предпочтительно, такие заболевания включают в себя, но не

ограничиваются ими, рак, воспалительные заболевания, боль, неврологические заболевания и заболевания иммунной системы.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено в виде фармацевтически приемлемых солей, если оно содержит основные группы, которые включают в себя соли неорганических кислот и соли органических кислот. Кислоты, подходящие для образования соли, включают в себя, но не ограничиваются ими, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, пикриновая кислота, метансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота; и кислые аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение фармацевтической композиции, которая включает в себя одну или несколько терапевтически эффективных доз соединения формулы (I), его таутомера, диастереомера, диастереомеров, рацемата, метаболического предшественника, метаболита, изотопного соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственных веществ и их сольватов, гидратов или кристаллических форм и, по меньшей мере, один наполнитель, разбавитель или носитель.

Типовой состав получают путем смешивания соединения формулы (I) по настоящему изобретению с носителем, разбавителем или наполнителем. Подходящие носители, разбавители или наполнители хорошо известны специалистам в данной области, включая углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, воду и другие вещества. Конкретный используемый носитель, разбавитель или наполнитель будет зависеть от применения и назначения соединения по настоящему изобретению. Растворитель обычно выбирают тот, который специалисты в данной области считают безопасным и эффективным при введении млекопитающим. В целом, безопасные растворители-это нетоксичные водные растворители, такие как фармацевтическая вода, а также другие нетоксичные растворители, которые растворимы в воде или смешиваются с ней. Подходящие водные растворители включают в себя одно или несколько веществ из следующих: вода, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ400 или ПЭГ300) и аналогичные. Состав может также включать в себя одну или несколько из следующих составляющих: буфер, стабилизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, смазывающее вещество, эмульгатор, суспендирующий агент, консервант, антиоксидант, опализатор, скользящее вещество, технологическая добавка, краситель, подслащивающий агент, специи, ароматизатор или другие известные добавки, позволяющие производить или применять соединение формулы (I) в приемлемой форме.

Когда соединение формулы (I) по настоящему изобретению используется в комбинации, по меньшей мере, с одним другим лекарственным средством, эти два или больше лекарственных средств можно применять отдельно или в комбинации, и, предпочтительно, их вводят в форме фармацевтической композиции. Соединение или фармацевтическая композиция формулы (I) по настоящему изобретению может быть введена отдельно в любой известной форме перорального, внутривенного, ректального, вагинального, трансдермального введения или другой форме местного или системного введения, с введением пациенту отдельно или вместе.

Эти фармацевтические композиции могут также содержать одну или несколько из следующих составляющих: буфер, стабилизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, смазывающее вещество, эмульгатор, суспендирующий агент, консервант, антиоксидант, опализатор, скользящее вещество, технологическая добавка, краситель, подслащивающий агент, специи, ароматизатор или другие известные добавки, позволяющие производить или применять фармацевтическую композицию в приемлемой форме.

Лекарственное средство по настоящему изобретению предпочтительно вводят перорально. Лекарственные формы в твердом состоянии для перорального введения могут включать в себя капсулы, таблетки, порошки или пеллеты. Лекарственную форму соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в твердом состоянии смешивают, по меньшей мере, с одним инертным наполнителем, разбавителем или носителем. Подходящие наполнители, разбавители или носители включают в себя такие вещества, как цитрат натрия или дикальцийфосфат, или крахмал, лактозу, сахарозу, маннозный спирт, кремниевую кислоту и т.д.; связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин, поливинилпирролидон, сахароза, гуммиарабик и т.д.; смачивающие агенты, такие как глицерин и т.д.; агенты для улучшения распадаемости, такие как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, силикат со специфическим комплексообразованием, карбонат натрия и т.д.; блокаторы раствора, такие как парафин ит.д.; промоторы абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония и т.д.; адсорбенты, такие как каолин, бентонит и т.д.; смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердый полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия и т.д. В случае капсул и таблеток состав также может включать в себя буфер. Подобные типы твердых композиций также могут использоваться в качестве наполнителей для мягких и твердых наполненных желатиновых капсул, где в качестве наполнителей используются лактоза и полиэтиленгликоль с высокой молекулярной массой.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настои. В дополнение к соединению по настоящему изобретению или его композиции жидкие лекарственные формы могут содержать инертный разбавитель, обычно используемый в данной области, такой как вода или другие растворители; солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид; масла (такие как хлопковое масло, арахисовое масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло и т.д.); глицерин; тетрагидрофурфуриловый спирт; сложные эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля и сорбитана; или смесь нескольких из этих веществ и т.д.

В дополнение к этим инертным разбавителям композиция может также содержать один или несколько наполнителей, таких как смачивающий агент, эмульгатор, суспендирующий агент, подслащивающий агент, ароматизатор и специи.

Что касается суспензии, то в дополнение к соединению или композиции по настоящему изобретению, она может дополнительно содержать носитель, такой как суспендирующий агент, такой как этоксилированный стеариловый спирт, полиоксиэтиленсорбитол, сложный эфир сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакант, или смесь нескольких из этих веществ.

Композиция для ректального или вагинального введения предпочтительно представляет собой суппозиторий, который может быть получен путем смешивания соединения или композиции по настоящему изобретению с подходящим

неразражающим наполнителем или носителем, таким как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев. Наполнитель или носитель является твердым при нормальной комнатной температуре и жидким при температуре тела, и способен плавиться в прямой кишке или влагалище для высвобождения активного соединения.

Соединение или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть введена в других составах для местного применения, включая мазь, порошок, спрей и ингаляционное средство. Данное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем, а также с любым консервантом, буфером или пропеллентом, если это необходимо. В объем настоящего изобретения также входят офтальмологический состав, офтальмологическая мазь, порошок и раствор.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение соединения формулы (I), таутомера, диастереомера, рацемата, метаболического предшественника, метаболита, изотопного соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества, или его гидрата или кристаллической формы для применения в монотерапии или комбинированной терапии. При применении в комбинированной терапии лечение включает в себя терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I), описанного в п. 1, его энантиомер, диастереомер, рацемат и их смесь, а также фармацевтически приемлемые соли, кристаллогидрат и сольват, а также один или несколько ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью. Эти другие один или несколько ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью содержат высокомолекулярное соединение, такое как белок (антитело или полипептид), полисахарид, нуклеиновую кислоту (ДНК или РНК) и т.д., и низкомолекулярное соединение, такое как неорганическое соединение, металлоорганическое соединение, синтетическое или природное органическое низкомолекулярное соединение и т.д. Кроме того, лечение также включает в себя облучение, хирургическое вмешательство, клеточную терапию, гормональную терапию или цитокиновую терапию и т.д. Соединение формулы (I), описанное в п. 1 формулы настоящего изобретения, его пролекарственное вещество, энантиомер, диастереомер, рацемат и их смесь, а также фармацевтически приемлемая соль, кристаллический гидрат и сольват могут быть объединены с одним или несколькими другими ингредиентами, обладающими фармацевтически терапевтической активностью, для получения синергетических эффектов в предотвращении или лечении конкретных заболеваний или дисфункций. Соединение формулы (I), описанное в п. 1 формулы настоящего изобретения, его пролекарственное вещество, энантиомер, диастереомер, рацемат и их смесь, а также фармацевтически приемлемая соль, кристаллический гидрат и сольват также могут снижать или устранять токсические и побочные эффекты одного или нескольких других ингредиентов с фармацевтически терапевтической активностью в ходе предотвращения или лечения конкретных заболеваний или дисфункций, и наоборот.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предложение применения соединения формулы (I), его таутомера, диастереомера, рацемата, метаболического предшественника, метаболита, изотопного соединения, его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарственного вещества или его гидрата, для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с убиквитинлигазой CRL4CRBNE3. Такие связанные заболевания, описанные в настоящем изобретении, которые связаны с убиквитинлигазой CRL4CRBNE3, включают в себя, не ограничиваясь только ими, опухоли, заболевания центральной нервной системы и иммунные

заболевания.

В предпочтительном варианте осуществления такое заболевание или дисфункция включает в себя, не ограничиваясь ими, рак, заболевания или дисфункцию, связанные с ангиогенезом, боль (включая, но не ограничиваясь этим, комплексный локальный болевой синдром), дегенерацию желтого пятна и связанную с ней дисфункцию, кожные заболевания, легочную дисфункцию, заболевания, связанные с иммунодефицитом, повреждение и дисфункцию центральной нервной системы, заболевания или дисфункции, связанные с TNFa.

В другом предпочтительном варианте осуществления рак включает в себя (но не ограничивается ими) рак кожи (такой как меланома), рак лимфатической системы, рак груди, рак шейки матки, рак матки, рак пищеварительного канала, рак легких, рак яичников, рак простаты, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак полости рта, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак горла, рак яичек, рак почек, рак поджелудочной железы, рак селезенки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак гортани и рак, связанный со СПИДом. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также эффективно при гематологических опухолях и миеломах, и является полезным при лечении множественной миеломы, лимфомы, а также острого и хронического лейкоза. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут быть применены для предотвращения или лечения первичных опухолей и опухолевых метастазов.

Термин «дейтерий (D)», используемый в настоящем изобретении, представляет собой стабильный нерадиоактивный изотоп водорода с атомной массой 2,0144. Естественный водород существует в виде смеси изотопов H (водород или протий), D (2H или дейтерий) и T (3H или тритий), в которой распространенность дейтерия составляет 0,0156. Согласно общим техническим знаниям в данной области, все соединения в структурных формулах всех соединений, содержащих атомы естественного водорода, на самом деле являются смесью H, D и T. Следовательно, когда распространенность дейтерия в любом сайте соединения выше, чем его естественная распространенность в 0,0156%, такие соединения следует рассматривать как имеющие неприродное происхождение или обогащенные дейтерием.

Термин «изотопное соединение», используемый в настоящем изобретении, относится к соединению формулы (I) по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, стереоизомеру, метаболиту или пролекарственному веществу, содержащему один или несколько изотопов атома с естественной или не природной распространенностью. Настоящее изобретение также охватывает меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличающимися от атомной массы или массового числа, распространенных в природе. Он аналогичен атомам, упомянутым в данном документе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как: ^{2}водород, ^{3}водород, ^{11}углерод, ^{13}углерод, ^{14}углерод, ^{13}азот, ^{15}азот, ^{15}кислород, ^{17}кислород, ^{18}кислород, ^{31}фосфор, ^{32}фосфор, ^{35}сера, ^{18}фтор, ^{123}йод, ^{125}йод и ^{36}хлор.

Некоторые меченые изотопами соединения по настоящему изобретению (такие как соединения, меченые 3H и 14C) используются в испытаниях на распределение соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (3H) и углерода-14 (14C) особенно предпочтительны, поскольку их легко получить и обнаружить. Более того, замена более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (например, 2H), может обеспечить некоторые

терапевтические преимущества (например, увеличенный период полураспада in vivo или пониженные требования к дозировке), обеспечивая большую метаболическую стабильность, поэтому в некоторых случаях это может быть предпочтительным. Изотопы с позитронной эмиссией, такие как 15O, 13N, 11C и 18F, используются в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степени заполняемости рецепторов субстрата. Меченое изотопами соединение по настоящему изобретению обычно может быть получено следующими способами, аналогичными тем, которые раскрыты на схеме и/или в примерах ниже, путем замены реагентов, меченых изотопами, реагентами, которые не имеют изотопных меток. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, вне зависимости, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение будет дополнительно описано далее вместе с конкретными примерами, но эти примеры не ограничивают объем настоящего изобретения.

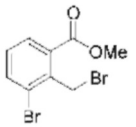
I. Примеры получения

Во всех примерах ^{1}H ЯМР регистрировали с помощью прибора для ядерного магнитного резонанса модели Bruker Avance III-300 или Avance III-400, химический сдвиг выражали как 5 (м.д.); масс-спектр измеряли с помощью масс-спектрометрии UPLC-MS (ESI); где прибор для сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) представляет собой устройство модели Waters HPLC H-CLASS, а прибор для масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле (MS (ESI)) представляет собой устройство Waters SQ Detector 2. Безводный тетрагидрофуран получали кипячением с обратным холодильником бензофенона/металлического натрия для сушки и удаления кислорода. Безводный толуол и безводный дихлорметан получали кипячением с обратным холодильником с хлоридом кальция для сушки. Петролейный эфир, этилацетат, дихлорметан и другие растворители, используемые в подвижной фазе колоночной хроматографии, были приобретены у компании Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. Пластина с силикагелем (HSGF254) для тонкослойной хроматографии, используемая для обнаружения реакции, была приобретена у компании Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. Силикагель 200-300 меш для разделения соединения был приобретен у компании Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. Сырьевые материалы по настоящему изобретению могут быть приобретены на коммерческой основе, например, основные реагенты были приобретены у компании Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., или получены способами, известными в данной области техники, или получены способами, описанными в настоящем изобретении.

1. Синтез промежуточных соединений

Промежуточные продукты были синтезированы с помощью способов синтеза, описанных в приведенных выше способах 1-7.

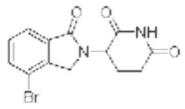
Метил-3-бром-2-бромметилбензоат:



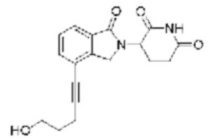
3-бром-2-метилбензойную кислоту (4,0 г, 17,46 ммоль) растворяли в 40 мл бензола, добавляли NBS (3,73 г, 20,95 ммоль) и BPO (424 мг, 1,75 ммоль), реакционную смесь нагревали до 95°C в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5,3 г бесцветной маслянистой жидкости метил-3-бром-2-

бромметилбензоата, выход 98%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,22 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

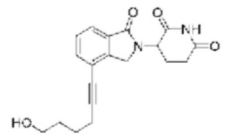
3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



Метил-3-бром-2-бромметилбензоат (5,3 г, 17,2 ммоль) растворяли в 50 мл ацетонитрила, затем успешно добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (3,45 г, 21,0 ммоль) и триэтиламин (3,18 мл, 22,88 ммоль), и реакционная смесь вступала в реакцию при 80°C в течение 18 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, а продукт диспергировали в смешанном растворе вода-этилацетат-петролейный эфир (с соотношением по объему 2:1:1), и полученный осадок фильтровали и сушили, получая при пониженном давлении 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (3,35 г, 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 7,87 (dd, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,51 (t, J=7,7 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,26 (d, J=17,6 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J=17,5, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H), 2,02 (dtd, J=12,5, 5,2, 2,0 Гц, 1H). 3-(4-(5-гидроксипентил-1-ин-1-)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



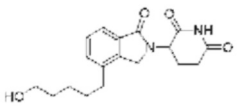
3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (1,0 г, 3,09 ммоль), 4-пентин-1-ол (521 мг, 6,19 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (218 мг, 0,31 ммоль) и CuI (118 мг, 0,62 ммоль) растворяли в 10 мл безводного ДМ ФА. Реакционный раствор заменяли азотом высокой чистоты 3 раза, затем добавляли 10 мл триэтиламина и еще раз заменяли реакционный раствор азотом высокой чистоты. Реакционный раствор нагревали до 60°C в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1,03 г продукта 3-(4-(5-гидроксипентил-1-ин-1-)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион, в виде твердого вещества белого цвета, выход 100%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,6 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,57 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,8 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,8 Гц, 1H), 3,54 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,56-2,39 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H). 3-(4-(6-гидроксигексил- 1-ин-1-)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион:



В качестве сырья использовали 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион и 5-гексин-1-ол, а способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-гидроксипе нтил-1-ин-1-)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-диона, с получением 665 мг 3-(4-(6-гидроксигексил-1-ин-1-)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-диона в виде тверд ого вещества светло-желтого цвета, выход 84%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11, 00 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,6 Г ц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,30 (d, J=17,7 Г ц, 1H), 3,44 (q, J=5,9 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=17,5, 13,7,

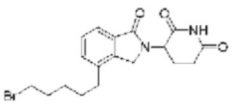
5,4 Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,01 (ddd, J=10,2, 5,0, 3,2 Гц, 1H), 1,58 (ddd, J=11,3, 6,4, 2,6 Гц, 4H).

3-(4-(5-гидроксипентил)-1-оксоизоиндолин- 2-)пиперидин-2,6-дион:



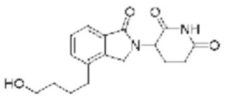
3-(4-(5-гидроксипентил-1-ин-1-)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (1,0 г, 3,09 ммоль) растворяли в 30 мл тетрагидрофурана, к реакционному раствору добавляли 10% Pd/C (200 мг) и нагревали до 40°C в атмосфере водорода (260 фунтов на кв. дюйм) в течение 7 часов. После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1,02 г 3-(4-(5-гидроксипентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 100%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=11,6, 6,4 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=17,4, 13,8, 5,6 Гц, 1H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,45 (td, J=13,4, 6,5 Гц, 2H), 1,33 (dt, J=9,4, 7,5 Гц, 2H).

3-(4-(5-бромопентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



3-(4-(5-гидроксипентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (500 мг, 1,513 ммоль) и трифенилфосфин (794 мг, 3,036 ммоль) растворяли в 40 мл безводного тетрагидрофурана. К реакционному раствору добавляли тетрабромид углерода (1,506 г, 4,54 ммоль), и полученную смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле для получения 588 мг 3-(4-(5-бромпентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 99%; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,62 (dd, J=11,8, 7,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=6,5, 4,0 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 5,14 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,54 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,63 (dd, J=22,8, 14,8 Гц, 3H), 2,43 (ddd, J=26,4, 13,4, 4,3 Гц, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,63 (dt, J=15,3, 7,6 Гц, 2H), 1,44 (dt, J=14,8, 7,5 Гц, 2H).

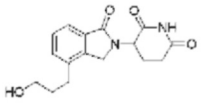
3-(4-(4-гидроксибутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



3-(4-(4-гидроксибутил-1-ин-)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (0,74 г, 2,37 ммоль) добавляли к смешанному раствору из 30 мл тетрагидрофурана и 10 мл метанола, а также добавляли никель Ренея. Полученная смесь реагировала в течение 30 часов в атмосфере водорода при давлении 260 фунтов на кв. дюйм. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 0,75 г 3-(4-(4-гидроксибутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, выход 100%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,46 (d, J=4,3 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,41 (t,

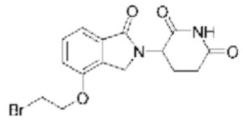
J=5,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=11,7, 6,3 Гц, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,98-2,87 (m,1H), 2,69-2,60 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,50 1,42 (m, 2H), 1,17 (t, J=7,4 Гц, 1H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 317,24.

3-(4-(3-гидроксипропил-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



Способ получения был таким же, как и для 3-(4-(4-гидроксибутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,56 (p, J=3,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,39 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=17,5, 13,7, 4,7 Гц, 1H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,01 (ddd, J=9,8, 4,9, 2,9 Гц, 1H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H).

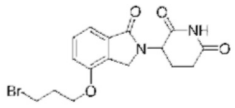
3-(4-(2-бромэтокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



Этап 1: метил-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (200 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 10 мл безводного ацетонитрила, 1,2-дибромэтана (643 мг, 3,42 ммоль, 5,0 экв.) и добавляли безводный карбонат калия (96 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.), после чего интенсивно перемешивали в течение 24 часов при 50°C. После завершения реакции ацетонитрил отделяли центрифугированием и очищали колоночной хроматографией с получением 100 мг твердого вещества белого цвета с выходом 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=10,4, 5,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,39 (d, J=17,6 Гц, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,53 (d, J=14,0 Гц, 3H), 2,33-2,14 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H).

Этап 2: метил 5-амино-4-(4-(2-бромэтокси)-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 20 мл безводного тетрагидрофурана и перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли трет-бутоксид калия (31 мг, 0,28 ммоль, 1,1 экв.) и реакцию продолжали в течение 90 минут. После завершения реакции добавляли 1 мл соляной кислоты 1N для остановки реакции при -78°C. Реакционную систему постепенно нагревали до комнатной температуры, растворитель отделяли, и с помощью колоночной хроматографии получали 90 мг твердого вещества белого цвета с выходом 98%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (dt, J=8,1, 4,9 Гц, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,26 (d, J=17,4 Гц, 1H), 3,83 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,90 (ddd, J=13,6, 12,4, 5,4 Гц, 1H), 2,58 (d, J=18,1 Гц, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 1,99 (s, 1H).

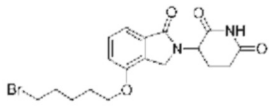
3-(4-(3-бромпропоксил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



1,2-дибромэтан был заменен 1,3-дибромпропаном, в то время как способ синтеза был таким же, как и для 3-(4-(2-бромэтокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона с получением 634 мг 3-(4-(3-бромпромокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона

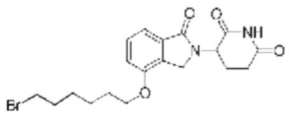
в виде твердого вещества белого цвета, выход 95%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=14,3, 8,4 Гц, 3H), 3,71 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,58 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H).

3-(4-(5-бромопентилокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



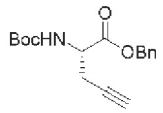
1,2-дибромэтан был заменен 1,5-дибромпентаном, в то время как способ синтеза был таким же, как для 3-(4-(2-бромэтокси) -1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-диона с получением 322 мг 3-(4-(5-брompентилокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 97%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,48 (dd, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 5,23 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43 (d, J=16,5 Гц, 1H), 4,30 (d, J=16,5 Гц, 1H), 4,08 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,45 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,86 (ddd, J=23,2, 15,9, 4,1 Гц, 2H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,22 (dtd, J=10,3, 5,2, 2,6 Гц, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H).

3-(4-(6-бромгексилокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион:



1,2-дибромэтан был заменен 1,6-дибромгексаном, в то время как способ синтеза был таким же, как и для 3-(4-(2-бромэтокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион с получением 474 мг 3-(4-(6-бромгексилокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 95%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,11 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,54 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,58 (d, J=18,0 Гц, 1H), 2,45 (dd, J=13,1, 4,4 Гц, 1H), 1,99 (t, J=5,1 Гц, 1H), 1,89 1,68 (m, 4H), 1,46 (dd, J=7,1, 3,5 Гц, 4H).

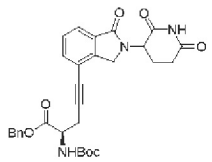
Бензил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил) амино)-4-пентиноат:



L-пропаргилаланин, защищенный трет-бутоксикарбонилом (3,0 г, 14,07 ммоль), DMAP (172 мг, 1,41 ммоль) и DIPEA (4,88 мл, 29,55 ммоль), растворяли в 150 мл безводного дихлорметана. Реакционный раствор охлаждали до 0°C, к реакционному раствору по каплям добавляли бензилхлорформиат (2,08 мл, 14,77 ммоль). Полученный реакционный раствор вводили в реакцию при 0°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционный раствор промывали 1N водным раствором гидросульфата калия, в свою очередь, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, затем реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток пропускали через колоночную хроматографию на силикагеле с получением 3,321 г целевого продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости, выход 78%.

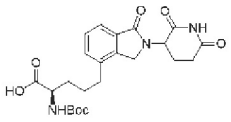
Бензил (2R)-2-трет-бутоксикарбониламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)

-4-пентиноат:



В реакционную колбу объемом 100 мл добавляли бензил (S)-2 ((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-пентиноат (3,18 г, 10,47 ммоль), 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (2,26 г, 6,98 ммоль), дихлорид бистрифенилфосфинпалладия (491 мг, 0,70 ммоль) и CuI (267 мг, 1,40 ммоль), затем реакционную систему заменяли азотом, под защитой азота добавляли безводный ДМФА (20 мл) и безводный триэтиламин (20 мл), и раствор нагревали до 60°C для протекания реакции в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая 3,64 г бензил (2R)-2-трет-бутоксикарбониламино-5-(2- (2,6-диоксопиперидин-3-) -1-оксоизоиндолин-4 -)-4-пентиноата в виде твердого вещества беловатого цвета с выходом 95%.

(2R)-2-трет-бутоксикарбониламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентановая кислота:

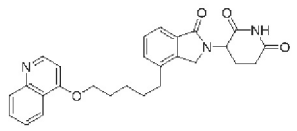


Бензил (2R)-2-трет-бутоксикарбониламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-4-пентиноат (127 мг, 0,23 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана, добавляли 10% Pd/C (50 мг), и раствор реагировал в течение ночи в условиях водорода (при давлении 8 бар). После завершения реакции катализатор удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 107 мг соединения (27?)-2-трет-бутоксикарбониламино-5-(2- (2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентановой кислоты, выход 100%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,43 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, J=6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,14 (ddd, J=13,3, 4,9, 2,0 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=17,2, 1,3 Гц, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 3H), 2,41 (ddd, J=26,4, 13,3, 4,2 Гц, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,78-1,56 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

2. Примеры синтеза:

Соединения синтезировали указанными выше способами 1-7.

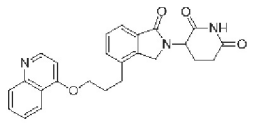
Пример 1: 3-(1-оксо-4-(5-(хинолин-4-окси)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (1)



3-(4-(5-гидроксипентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (100 мг, 0,303 ммоль, 1 экв.), 4-гидроксихинолин (132 мг, 0,909 ммоль, 3 экв.) и трифенилфосфин (159 мг, 0,605 ммоль, 2 экв.) растворяли в 20 мл безводного THF и в атмосфере азота добавляли диизопропилазодикарбоксилат (120 мкл, 0,605 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, а затем очищали с помощью ВЭЖХ с получением 52 мг 3-(1-оксо-4-(5-(хинолин-4-окси)пентил)изоиндолин-2-)

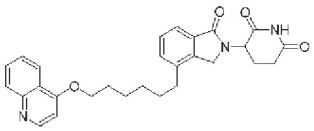
пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 38%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,71 (d,J=5,2 Гц, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,93 (dd, J=8,4, 0,5 Гц, 1H), 7,73 (ddd, J=8,4, 6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,01 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,26 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=17,6, 13,8, 5,3 Гц, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,39 (ddd, J=17,4, 13,1, 4,8 Гц, 1H), 2,01-1,88 (m, 3H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H).

Пример 2: 3-(1-оксо-4-(3-(хинолин-4-окси)пропил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (2)



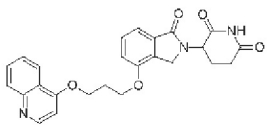
3-(4-(3-гидроксипропил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (48 мг, 0,16 ммоль), 4-гидроксихинолин (70 мг, 0,48 ммоль) и трифенилфосфин (84 мг, 0,32 ммоль) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота, добавляли 20 мл тетрагидрофурана, после чего смесь интенсивно перемешивали. Затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (65 мг, 0,32 ммоль). После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, очищали с помощью ВЭЖХ с получением 17,6 мг продукта, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 9,10 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,79 (t, J=11,3 Гц, 1H), 7,56 (t, J=6,4 Гц, 2H), 7,46 (dd, J=10,5, 4,4 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,52 (t, J=5,9 Гц, 2H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,36-2,14 (m, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H).

Пример 3: 3-(1-оксо-4-(6-(хинолин-4-окси)гексил)изоиндолин--2-)пиперидин-2,6-дион (3)



3-(4-(5-гидроксипентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион был заменен на 3-(4-(6-гидроксигексил) -1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион, способ получения был таким же, как для 3-(1-оксо-4-(5- (хинолин-4-окси)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 47,2 мг, выход 50%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,97 7,91 (m, 1H), 7,74 (ddd, J=8,4, 6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (tdd, J=4,7, 3,9, 1,2 Гц, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,02 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,25 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=17,5, 13,5, 5,5 Гц, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,59 (dd, J=16,3, 2,0 Гц, 1H), 2,41 (ddd, J=26,5, 13,4, 4,6 Гц, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,71 1,62 (m, 2H), 1,61 1,51 (m, 2H), 1,44 (dt, J=15,9, 8,0 Гц, 2H).

Пример 4: 3-(1-оксо-4-(3-(хинолин-4-окси)пропокси)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (4)



Этап 1: 1,3-пропандиол (5,0 г, 6,57 ммоль) растворяли в 60 мл безводного тетрагидрофурана, добавляли гидрид натрия (2,39 г, 5,97 ммоль) на ледяной бане и

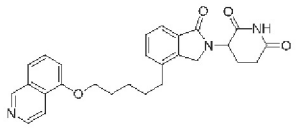
перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (9,0 г, 5,97 ммоль) и реакцию продолжали в течение 1 часа. После завершения реакции для ее остановки добавляли насыщенный хлорид аммония, экстрагировали с помощью этилацетата, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением бесцветной маслянистой жидкости (10,06 г, 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,87-3,76 (m, 4H), 2,65 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Этап 2: соединение метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл и добавляли 3-трет-бутилдиметилсилокси-1-пропанол (174 мг, 0,85 ммоль, 2,5 экв.) и трифенилфосфин (178 мг, 0,68 ммоль, 2 экв.). Реакционную систему заменяли азотом и добавляли 20 мл безводного тетрагидрофурана. В реакционную систему добавляли диизопропилазодикарбоксилат (134 мкл, 0,68 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, а целевой продукт получали с помощью колоночной хроматографии. Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 465,60.

Этап 3: продукт, полученный на предыдущем этапе, добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл, добавляли 20 мл тетрагидрофурана и добавляли фторид тетрабутиламмония (0,64 мл, 0,64 ммоль) для протекания реакции при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции растворитель отделяли при пониженном давлении, а продукт очищали колоночной хроматографией с получением 211 мг твердого вещества белого цвета с выходом 78%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,59 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,19 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,58 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,89 (p, J=6,1 Гц, 2H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 319,26

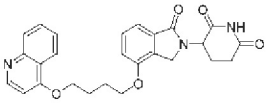
Этап 4: в круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение 3-(4-(3-гидроксипропокси) -1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), 4-гидроксихинолин (68 мг 0,47 ммоль, 3 экв.) и трифенилфосфин (82 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.). Эту систему заменяли азотом и добавляли тетрагидрофуран (20 мл). Добавляли диизопропилазодикарбоксилат (62 мкл, 0,31 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, очищали с помощью ВЭЖХ и получали 27,6 мг продукта с выходом 39%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 9,13 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,71 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,41 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,32 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (d, J=17,4 Гц, 1H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,29 (qd, J=13,4, 4,4 Гц, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 446,33.

Пример 5: 3-(4-(5-(изоиндолин-5-окси) пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (5)



4-Гидроксихинолин был заменен на 5-гидроксиизохинолин, и способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(хинолин-4-окси)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 26 мг, выход 38%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,63 -7,54 (m, 2H), 7,46 (dt, J=14,5, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,20 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=17,5, 13,8, 5,5 Гц, 1H), 2,71 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,40 (qd, J=13,5, 4,5 Гц, 1H), 1,98 (ddd, J=10,5, 5,0, 2,4 Гц, 1H), 1,91 (dd, J=14,5, 7,0 Гц, 2H), 1,78 1,68 (m, 2H), 1,63 1,53 (m, 2H).

Пример 6: 3-(1-оксо-4-(4-(хинолин-4-окси)бутокси)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (6)



Этап 1: 1,4-бутандиол (1,0 г, 11,10 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана, добавляли гидрид натрия (0,40 г, 10,09 ммоль, 1 экв.) на ледяной бане и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (1,52 г, 10,09 ммоль, 1 экв.) и продолжали реакцию в течение 1 часа. После завершения реакции для ее остановки добавляли насыщенный хлорид аммония, экстрагировали с помощью этилацетата, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 1,75 г бесцветной маслянистой жидкостью, выход 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,71-3,60 (m, 4H), 2,59 (t, J=5,5 Гц, 1H), 1,70-1,58 (m, 4H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Этап 2: соединение метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл и добавляли 4-трет-бутилдиметилсилокси-1-бутанол (174 мг, 0,85 ммоль, 2,5 экв.) и трифенилфосфин (178 мг, 0,68 ммоль, 2 экв.). Реакционную систему защищали азотом и добавляли тетрагидрофуран (20 мл). В реакционную систему добавляли диизопропилазодикарбоксилат (134 мкл, 0,68 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, а смесь продукта и оксида трифенилфосфин получали очисткой с помощью колоночной хроматографии;

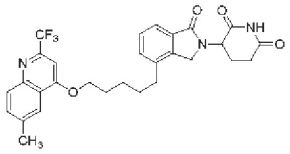
Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 479,42.

Этап 3: смесь, полученную на предыдущем этапе, добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл, добавляли 20 мл тетрагидрофурана и добавляли фторид тетрабутиламмония (0,34 мл, 0,34 ммоль, 1 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием и очищали колоночной хроматографией с получением 96 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 85%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,21 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,45 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,48-

2,39 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 333,27.

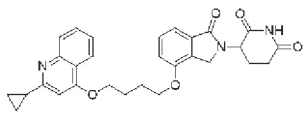
Этап 4: в круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли соединение-(4-(4-гидроксибутокси) -1-оксоизоиндолин-2)пиперидин-2,6-дион (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), 4-гидроксихинолин (65 мг, 0,45 ммоль, 3 экв.) и трифенилфосфин (79 мг, 0,30 ммоль, 2 экв.). Эту систему заменяли азотом и добавляли тетрагидрофуран (20 мл). К реакционной системе добавляли диизопропилазодикарбоксилат (59 мкл, 0,30 ммоль, 2 экв.) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 9,9 мг продукта, выход 14%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 9,16 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,15-8,06 (m, 2H), 7,82 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=14,2, 7,8 Гц, 2H), 5,10 (dd, J=13,5, 5,1 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 2H), 4,33 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,27 (t, J=5,9 Гц, 2H), 4,19 (d, J=17,4 Гц, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,36 (dt,J=13,4, 8,7 Гц, 1H), 2,18-2,09 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 3H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 460,34.

Пример 7: 3-(4-(5-((6-метил-2-(трифторметил)хинолин-4-)окси)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (7)



4-гидроксихинолин был заменен на 6-метил-2-трифторметил-4-гидроксихинолин, а способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(хинолин-4-окси)пентил) изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 71 мг, выход 87%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (dt, J=14,7, 6,8 Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,12 (dd, J=13,1, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d,J=17,1 Гц, 1H), 4,38 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,91 (ddd, J=17,8, 13,6, 5,2 Гц, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,39 (ddd, J=17,4, 12,9, 4,0 Гц, 1H), 1,96 (ddd, J=18,1, 8,7, 4,9 Гц, 3H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H).

Пример 8: 3-(4-(4-((2-циклопропилхинолин-4-)окси)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (8)



Этап 1: 2-циклопропил-4-гидроксихинолин (120 мг, 0,65 ммоль, 1 экв.), 1,4-бутандиол (0,87 г, 9,72 ммоль, 15 экв.), трифенилфосфин (2,56 г, 9,72 ммоль, 15 экв.) добавляли под защитой азота, затем добавляли 60 мл тетрагидрофурана и тщательно перемешивали. Затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,91 мл, 9,72 ммоль, 15 экв.). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, а оксид трифенилфосфина и 1,4-бутандиол удаляли очисткой с помощью колоночной хроматографии. Полученную смесь непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 258,57.

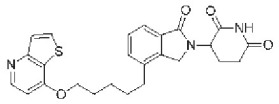
Этап 2: Под защитой азота полученная на предыдущем этапе смесь метил-5-амино-

4- (4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноата (50 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) и трифенилфосфина (89 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл, затем добавляли 20 мл тетрагидрофурана и тщательно перемешивали. Затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (67 мкл, 0,34 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием и очищали колоночной хроматографией с получением 77 мг продукта в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета с выходом 85%;

Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 532,31.

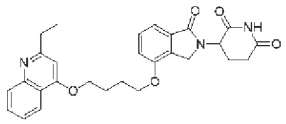
Этап 3: метил 5-амино-4-(4-(4-((2-циклопропилхинолин-4-)окси)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)- 5-оксопентаноат (40 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) растворенный в 10 мл безводного тетрагидрофурана, трет-бутоксид калия (8,5 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) добавляли в условиях ледяной бани, и реакцию регистрировали через 10 мин. После завершения реакции добавляли 5 мкл муравьиной кислоты для остановки реакции, растворитель отделяли центрифугированием и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 21,5 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета с выходом 57%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,72 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,57 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,33 (d, J=17,4 Гц, 2H), 4,26 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,17 (s, 1H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 3H), 1,48-1,40 (m, 4H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 500,47.

Пример 9: 3-(1-оксо-4-(5-(тиено[3,2-b]пиридин-7-окси)пентил)изоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (9)



4-гидроксихинолин был заменен тиено[3,2-Ь]пиридин-7-фенолом, способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(хинолин-4-окси)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 31 мг, выход 44%; *Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,00 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=15,0, 8,5 Гц, 3H), 2,92 (ddd, J=17,0, 13,4, 5,3 Гц, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,40 (ddd, J=26,4, 13,5, 4,7 Гц, 1H), 1,98 (ddd, J=8,7, 7,3, 4,8 Гц, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,71 (dt, J=15,5, 7,9 Гц, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H).

Пример 10: 3-(4-(4-((2-этилхинолин-4-)окси)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (10)



Этап 1: 1,4-бутандиол (10,0 г, 110,96 ммоль, 5 экв.) растворяли в 50 мл дихлорметана и добавляли ТЕА (4,63 мл, 33,29 ммоль, 1,5 экв.) в условиях ледяной бани. Затем по каплям добавляли метилметиловый эфир (1,69 мл, 1,79 ммоль, 1 экв.) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции для ее остановки добавляли насыщенный хлорид аммония, а смесь экстрагировали

дихлорметаном, сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 1,10 г (37%) бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,63 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,57 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,36 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H).

Этап 2: 2-этилхинолин-1-фенол (100 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.), 4-метоксиметокси-1-бутанол (1,16 г, 8,66 ммоль, 15 экв.), трифенилфосфин (2,27 г, 8,66 ммоль, 15 экв.) растворяли в 40 мл тетрагидрофурана. диизопропилазодикарбоксилат (1,75 г, 8,66 ммоль, 15 экв.) добавляли при комнатной температуре и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием и 147 мг продукта получали путем очистки с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета, выход 90%; J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,22 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,65 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,94 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,05 (d, J=27,7 Гц, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,6 Гц, 3H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 290,61.

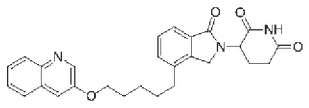
Этап 3: Соединение 2-этил-4-(4-(метоксиметокси)бутокси)хинолин (147 мг, 0,51 ммоль) переносили в круглодонную колбу емкостью 100 мл, добавляли 10 мл диоксана гидрохлорида и 1 мл метанола. Полученную смешанную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, добавляли небольшое количество аминометанола и растворитель отделяли центрифугированием. 75 мг твердого вещества белого цвета получали очисткой с помощью колоночной хроматографии, выход 100%; Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 246,65.

Этап 4: Соединение метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), 2-этил-4-(4-гидроксибутокси)хинолин (100 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.), трифенилфосфин (90 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл, добавляли 20 мл тетрагидрофурана, а затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (67 мкл, 0,34 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, и продукт очищали с помощью ТСХ с получением 72 мг твердого вещества белого цвета с выходом 81%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,06 (dd, J=6,8, 2,1 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,92 (dd, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 4,44 (q, J=17,5 Гц, 1H), 4,32 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,23 (d, J=5,8 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,98 (q, J=7,6 Гц, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 1H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 520,35.

Этап 5: метил-5-амино-4-(4-(4-((2-этилхинолин-4-)окси)бутокси)-1-оксоизохинолин-2-)-5-оксопентаноат (72 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофурана, добавляли трет-бутоксид калия (16 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в условиях ледяной бани, и реакцию регистрировали через 10 мин. После завершения реакции добавляли 5 мкл муравьиной кислоты для остановки реакции, растворитель отделяли центрифугированием и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 54 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета с выходом 79%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,08 (dt, J=8,5, 7,6 Гц, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=17,6, 7,8 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,62

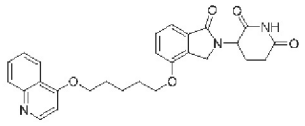
(t, J=6,0 Гц, 2H), 4,33 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,26 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,19 (d, J=17,4 Гц, 1H), 3,11 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,35 (qd, J=13,3, 4,4 Гц, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,40 (t,J=7,6 Гц, 3H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z = 488,43.

Пример 11: 3-(1-оксо-4-(5-(хинолин-3-окси)пентил)изоиндолин--2-)пиперидин-2,6-дион (11)



4-гидроксихинолин был заменен на 3-гидроксихинолин, а способ получения был таким же, как и для 3- (1-оксо-4-(5-(хинолин-4-окси)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 51 мг, выход 74%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,76 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=17,6, 13,9, 5,5 Гц, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,58 (ddd, J= 16,7, 4,2, 2,1 Гц, 1H), 2,42 (ddd, J=18,3, 13,1, 4,4 Гц, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,53 (dt, J=15,3, 7,8 Гц, 2H).

Пример 12: 3-(1-оксо-4-((5-(хинолин-4-окси)пентил)окси)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (12)



Этап 1: 1,5-пентандиол (5,00 г, 48,00 ммоль, 5 экв.) растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли ТЕА (2,0 мл, 14,40 ммоль, 1,5 экв.) в условиях ледяной бани. Затем по каплям добавляли бромметилметиловый эфир (0,75 мл, 9,6 ммоль, 1 экв.) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции для ее остановки добавляли насыщенный хлорид аммония, экстрагировали дихлорметаном, сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 0,57 г бесцветной жидкости, выход 40%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,61 (s, 1H), 3,64 (t, J= 6,5 Гц, 1H), 3,53 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H).

Этап 2: 5-(метоксиметокси)-1-пентанол (296 мг, 2,04 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл, добавляли 4-гидроксихинолин (110 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.) и трифенилфосфин (357 мг, 1,36 ммоль, 2 экв.). Эту систему заменяли азотом и добавляли тетрагидрофуран (20 мл). В реакционную систему добавляли диизопропилазодикарбоксилат (268 мкл, 1,36 ммоль, 2 экв.). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 147 мг продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости, выход 79%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (ddd, J=8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,20 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,58 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H).

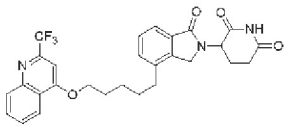
Этап 3: Соединение 4-(5-(метоксиметокси)пентокси)хинолин (147 мг, 0,53 ммоль) переносили в круглодонную колбу емкостью 100 мл, добавляли 10 мл диоксана гидрохлорида и 1 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, добавляли небольшое количество аминометанола и отделяли растворитель центрифугированием. С помощью колоночной хроматографии получали 124 мг (100%) твердого вещества белого цвета. Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=276,57.

Этап 4: Соединение метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), 5-(хинолин-4-оксо)-1-пентанол (100 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.), трифенилфосфин (90 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл, добавляли 20 мл тетрагидрофурана, а затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (67 мкл, 0,34 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, и продукт очищали с помощью ТСХ с получением 65 мг твердого вещества белого цвета, выход 76%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J= 5,2 Гц, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,01 (dq, J=7,9, 4,1 Гц, 1H), 6,75 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,91 (dd, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 4,41 (q, J=17,6 Гц, 2H), 4,25 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,11 (t, J=10,9, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,42-1,81 (m, 10H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=506,83.

Этап 5: метил 5-амино-4-(5-(4-((2-хинолин-4-)окси)пентокси)-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (85 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофурана, добавляли трет-бутоксид калия (17 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в условиях ледяной бани, и реакцию регистрировали через 10 мин. После завершения реакции добавляли 5 мкл муравьиной кислоты для остановки реакции, растворитель отделяли центрифугированием и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 29,6 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета с выходом 34%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 9,14 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,07 (t, J= 8,6 Гц, 1H), 7,82 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,56 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,35 (d, J= 17,4 Гц, 1H), 4,25-4,14 (m, 3H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,38 (qd, J=13,1, 4,3 Гц, 1H), 2,06-1,80 (m, 5H), 1,78-1,67 (m, 2H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=506,31.

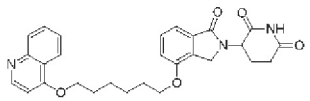
Пример 13: 3-(1-оксо-4-(5-((2-(трифторметил)хинолин-4-)окси)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (13)



4-гидроксихинолин был заменен 2-трифторметил-4-гидроксихинолином, а способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(хинолин-4-окси)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 37 мг с выходом 47%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,19 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (ddd, J=8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 1,1 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,13 (dd, J= 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, "J=17,4 Гц, 1H), 4,40 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J=17,4, 13,9, 5,9 Гц, 1H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,58 (ddd, J=6,0, 3,3, 1,7 Гц, 1H), 2,39 (ddd, J=26,7, 13,7, 5,0 Гц, 1H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H).

Пример 14: 3-(1-оксо-4-((6-(хинолин-4-окси)гексил)оксиизоиндолин-2-)пиперидин-

2,6-дион (14)



Этап 1: 1,6-гександиол (10,00 г, 84,62 ммоль, 5 экв.) растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли TEA (3,53 мл, 25,38 ммоль, 1,5 экв.) на ледяной бане. Затем по каплям добавляли бромметилметиловый эфир (1,33 мл, 16,92 ммоль, 1 экв.) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции для ее остановки добавляли насыщенный хлорид аммония, экстрагировали дихлорметаном, сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 1,11 г бесцветной жидкости, выход 41%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,61 (s, 2H), 3,63 (t,J= 6,6 Гц, 1H), 3,51 (t,J=6,6 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,43-1,34 (m, 2H).

Этап 2: 6-(метоксиметокси)-1-гексанол (180 мг, 1,24 ммоль, 2,0 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл, затем добавляли 4-гидроксихинолин (100 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.), и трифенилфосфин (330 мг, 1,24 ммоль, 2 экв.). Эту систему заменяли азотом и добавляли тетрагидрофуран (20 мл). В реакционную систему добавляли диизопропилазодикарбоксилат (207 мкл, 1,24 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 140 мг продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости, выход 78%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (t, J=8,3 Гц 1H), 6,73 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,57(t, J=8,1 Гц 2H), 3,39 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 3H), 1,71-1,49 (m, 6H). $[M+H]^+$ m/z=290,39.

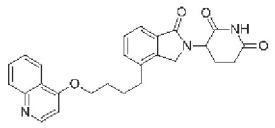
Этап 3: Соединение 4-(6-(метоксиметокси)гексилокси)хинолин (140 мг, 0,48 ммоль) переносили в круглодонную колбу емкостью 100 мл и добавляли 10 мл гидрохлорида диоксана и 1 мл метанола. Полученную смешанную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, добавляли небольшое количество аминометанола и растворитель отделяли центрифугированием. 118 мг (100%) твердого вещества белого цвета получали очисткой с помощью колоночной хроматографии, выход 100%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,71 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,69 (t, J=6,5 Гц, 2H), 1,95 (dd, J=14,5, 6,7 Гц, 2H), 1,62 (qd, J=14,5, 7,0 Гц, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H). $[M+H]^+$ m/z=246,72.

Этап 4: Соединение метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), 5-(хинолин-4-окси)-1-гексанол (83 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.), трифенилфосфин (90 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл, добавляли 20 мл тетрагидрофурана, диизопропилазодикарбоксилат (67 мкл, 0,34 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, и продукт очищали с помощью ТСХ с получением 63 мг твердого вещества белого цвета, выход 71%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J= 5,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,6

Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,98 (p, J=4,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,92 (dd, J=8,8, 6,1 Гц, 1H), 4,40 (dd, J=38,8, 17,6 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,3 Гц, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H). $[M+H]^+$ m/z=520,35.

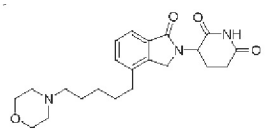
Этап 5: метил 5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-4-((6-(хинолин-4-окси)гексил)окси) изоиндолин-2-)оксопентаноат (63 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофурана, добавляли трет-бутоксид калия (22 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) в условиях ледяной бани, и реакцию регистрировали через 10 мин. После завершения реакции добавляли 5 мкл муравьиной кислоты для остановки реакции, растворитель отделяли центрифугированием и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 42 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета с выходом 45%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 9,15 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,09 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,34 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,21 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,41 (qd, J=13,3, 4,5 Гц, 1H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 4H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=488,76.

Пример 15: 3-(1-оксо-4-(4-(хинолин-4-окси)бутил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (15)



3-(4-(4-гидроксибутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (50 мг, 0,16 ммоль), 4-гидроксихинолин (70 мг, 0,48 ммоль) и трифенилфосфин (84 мг, 0,32 ммоль) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл, добавляли 20 мл безводного тетрагидрофурана в атмосфере азота, перемешивали реакционную систему до тех пор, пока она не стала гомогенной, а затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (65 мг.0,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли с помощью ВЭЖХ с получением 21,7 мг продукта, выход 31%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,04 (s, 1H), 9,19 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,36 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,21-8,06 (m, 2H), 7,88 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,60-7,44 (m,, 4H), 5,15 (dd, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,59 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,05-1,82 (m, 5H).

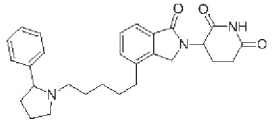
Пример 16: 3-(4-(5-морфолинпентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (16)



Соединение 3-(4-(5-бромпентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (78 мг, 0,198 ммоль, 1 экв.) и морфолин (34 мг, 0,396 ммоль, 2 экв.) растворяли в 5 мл безводного ДМФА, добавляли йодид калия (50 мг, 0,297 ммоль, 2 экв.) с перемешиванием при комнатной температуре, а полученный реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученный реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью ВЭЖХ для получения 13,4 мг 3-(4-(5-

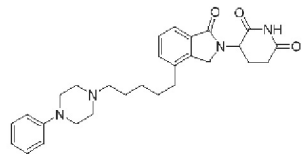
морфолинпентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 17%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H)5 7,45 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,42 (ddd, J=12,6, 9,7, 6,9 Гц, 1H), 2,31 (s, 4H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,61 (dt, J=15,3, 7,5 Гц, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,32 (dt, J=14,9, 7,3 Гц, 2H).

Пример 17: 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-дион (17)



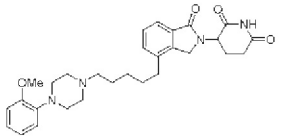
Соединение 3-(4-(5-бромпентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (50 мг, 0,127 ммоль) растворяли в 3 мл безводного диметилсульфоксида, последовательно добавляли 2-фенилпирролин (28 мг, 0,193 ммоль) и триэтиламин (10 мкл, 0,386 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. С помощью ЖХ-МС отслеживали, чтобы реакция завершилась. Продукт непосредственно отделяли с помощью ВЭЖХ для получения 30,5 мг твердого вещества белого цвета, выход 52%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 4H), 7,22 (t,J=6,5 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=17,2, 3,9 Гц, 1H), 4,26 (d,J=17,1 Гц, 1H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,69-2,31 (m, 15H), 2,24-1,94 (m, 4H), 1,79 (ddd, J=19,8, 16,0, 8,8 Гц, 2H), 1,61-1,36 (m, 5H), 1,35-1,14 (m, 2H).

Пример 18: 3-(1-оксо-4-(5-(4-фенилпиперазин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-дион (18)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 22,4 мг, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,20 (dd, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 6,91 (d,J=8,0 Гц, 2H), 6,76 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,92 (ddd, J=17,6, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,57-2,51 (m, 4H), 2,43 (dd, J=13,1, 4,3 Гц, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,64 (dt, J=15,2, 7,6 Гц, 2H), 1,52 (dt, J=14,8, 7,6 Гц, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H).

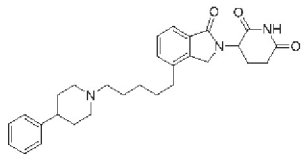
Пример 19: 3-(4-(5-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-)пентил)-1-оксоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (19)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 26,3 мг, выход 41%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,87 (d, J=3,8 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H),

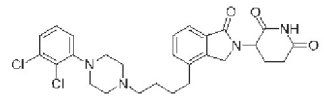
3,76 (s, 3H), 3,03-2,85 (m, 5H), 2,70-2,52 (m, 5H), 2,48-2,24 (m, 4H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 3H).

Пример 20: 3-(1-оксо-4-(5-(4-фенилпиперидин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-дион (20)



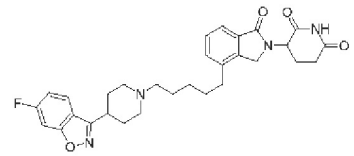
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин- 2,6-диона, 15,6 мг, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,33-7,16 (m, 5H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,09 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,53-2,36 (m, 4H), 2,22 (dd, J=11,5, 9,7 Гц, 2H), 2,01 (ddd, J=10,2, 5,0, 3,0 Гц, 1H), 1,83-1,48 (m, 8H), 1,41-1,26 (m, 2H).

Пример 21: 3-(4-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-) бутил)-1-оксоизоинд олин-2-) пиперидин-2,6-дион (21)



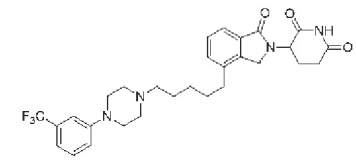
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 30,9 мг, выход 33%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,04-2,86 (m, 5H), 2,68 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,65-2,53 (m, 5H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,52 (dt, J=14,2, 7,1 Гц, 2H).

Пример 22: 3-(4-(5-(4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-)пиперидин-1-)пентил)-l-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (22)



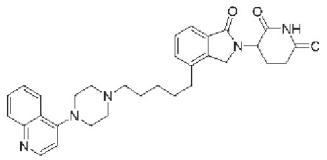
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 20,4 мг, выход 30%; *H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28 (td, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d,J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d,J=17,1 Гц, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 3,05 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,93 (ddd, J=17,7, 13,8, 5,3 Гц, 1H), 2,71-2,55 (m, 3H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,23 (t, J=11,0 Гц, 2H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H).

Пример 23: 3-(1-оксо-4-(5-(4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (23)



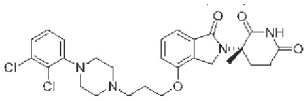
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 25,5 мг, выход 30%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,41 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,3 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,28 (d, J=48,8 Гц, 7H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,63 (dt, J=22,0, 15,0 Гц, 4H), 2,46-2,30 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,52 (dt, J=9,8, 6,2 Гц, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H).

Пример 24: 3-(1-оксо-4-(5-(4-(хинолин-4-)пиперазин-1-)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (24)



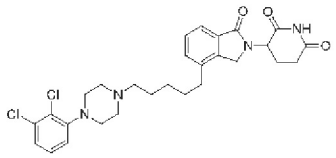
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин- 2,6-диона, 16,2 мг, выход 24%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 8,69 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,01 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,98 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,49 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,24-3,09 (m, 4H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 6H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,66 (dt, J=15,3, 7,7 Гц, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H).

Пример 25: (S)-3-(4-(3-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-)-3-метилпиперидин-2,6-дион (25)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, и получали 15 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 27%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,87 (s, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,11 (m, 5H), 4,65 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,54 (d, J=17,7 Гц, 1H), 4,19 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (ddd, J=51,9, 30,3, 22,3 Гц, 7H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,70 (s, 3H).

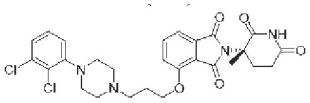
Пример 26: 3-(4-(5-(4-(2,3-дихлорфенил) пиперазин-1-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (26)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 29,0 мг, выход 42%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,01-2,86 (m, 5H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,53 (d, J=6,6 Гц, 4H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,63 (dt, J=15,3, 7,8 Гц, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H).

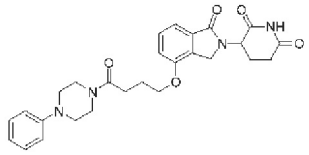
Пример 27: (S)-4-(3-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-)пропокси)-2-(3-метил-2,6-

диоксопиперидин-3-)изоиндолин-1,3-дион (27)



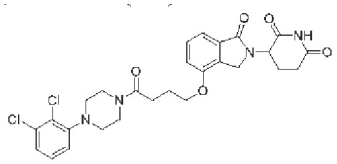
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, и получали 25 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 45%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,78 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,14 (dd, J=5,8, 3,6 Гц, 1H), 4,24 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,98 (s, 4H), 2,75-2,51 (m, 9H), 2,08 1,91 (m, 3H), 1,86 (d, J=6,1 Гц, 3H).

Пример 28: 3-(1-оксо-4-(4-оксо-4-(4-фенилпиперазин-1-)бутокси)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (28)



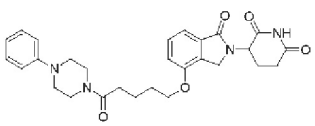
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамид, и получали 26 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 56%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=15,1, 7,6 Гц, 3H), 6,93 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,80 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,60 (d, J=4,6 Гц, 4H), 3,10 (dd, J=9,7, 4,7 Гц, 4H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,56 (dd, J=16,8, 9,9 Гц, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 3H).

Пример 29: 3-(4-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-)-4-оксобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (29)



Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 21 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,62 (d, J=3,6 Гц, 4H), 2,91 (td, J=14,2, 7,7 Гц, 5H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 3H).

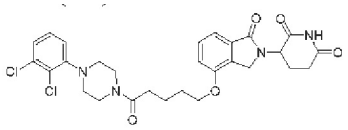
Пример 30: 3-(1-оксо-4-((5-оксо-5-(4-фенилпиперазин-1-)пентилокси)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (30)



Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 26 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,95 (d, J=7,9

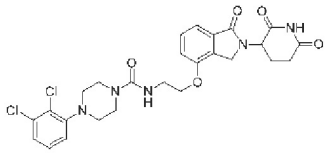
Гц, 2H), 6,81 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 4H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,57 (d, J=18,5 Гц, 1H), 2,50-2,37 (m, 4H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,74 (ddd, J=21,7, 14,2, 6,9 Гц, 4H).

Пример 31: 3-(4-((5-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-)-5-оксопентил)окси)-1-оксопентил-2-)пиперидин-2,6-дион (31)



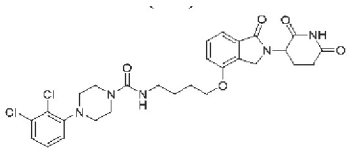
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, 20 мг конечного продукта получали в виде твердого вещества белого цвета, выход 25%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=6,3, 3,3 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,15 (t,J=6,2 Гц, 2H), 3,60 (d, J=4,6 Гц, 4H), 3,00-2,81 (m, 5H), 2,56 (d, J=18,6 Гц, 1H), 2,49-2,36 (m, 4H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,74 (ddd, J=21,8, 14,3, 7,0 Гц, 4H).

Пример 32: 4-(2,3-дихлорфенил)-N-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил) пиперазин-1-карбоксамид (32)



Гидрохлорид 3-(4-(2-аминоэтокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона (50 мг, 0,147 ммоль) растворяли в 3 мл безводного ДМСО, добавляли с перемешиванием триэтиламин (61 мкл, 0,44 ммоль) и карбонилдиимидазол (36 мг 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали и проводили реакцию при 40°C в течение 0,5 часа. После полного превращения в активное промежуточное соединение к реакционному раствору добавляли гидрохлорид 4-(2,3-дихлорфенил)пиперазина (59 мг, 0,22 ммоль). Полученный реакционный раствор перемешивали и проводили реакцию при 40°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор разделяли с помощью ВЭЖХ с получением 39,6 мг целевого продукта, выход 48%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,81 (t, J=5,3 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d,J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,17 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,58-3,37 (m, 6H), 3,01-2,80 (m, 5H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,41 (ddd, J=26,1, 13,1, 4,4 Гц, 1H), 2,04- 1,94 (m, 1H).

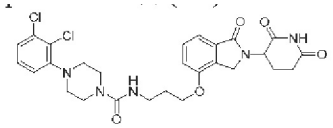
Пример 33: 4-(2,3-дихлорфенил)-N-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутил) пиперазин-1-карбоксамид (33)



Способ получения был таким же, как и для 4-(2,3-дихлорфенил)-N-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)пиперазин-1-карбоксамида, и получали соединение в виде твердого вещества белого цвета, 44,6 мг, выход 56%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (t, J=5,8 Гц, 3H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,60 (t, J=5,4 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,39

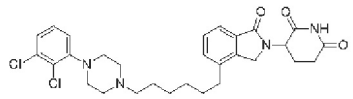
(d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,13 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,46-3,39 (m, 4H), 3,12 (dd, J=12,7, 6,8 Гц, 2H), 2,97-2,85 (m, 5H), 2,58 (d, J=18,6 Гц, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H).

Пример 34: 4-(2,3-дихлорфенил)-N-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндол-4-)окси)пропил) пиперидин-1-карбоксамид (34)



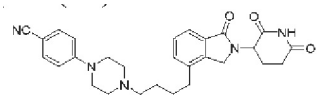
Способ получения был таким же, как и для 4-(2,3-дихлорфенил)-N-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)пиперазин-1-карбоксамида, и получили 20,3 мг твердого вещества белого цвета, выход 29%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,48 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,68 (t,J=5,4 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,0, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,44 (t, 4H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,90 (t, 4H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (т,1H), 2,04-1,86 (m, 3H).

Пример 35: 3-(4-(6-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-)гексил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (35)



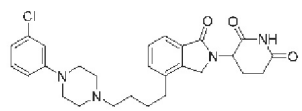
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 30,5 мг, выход 30%; 1И ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,2, 4,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=3,5 Гц, 2H), 7,30 (dd, J=9,1, 5,3 Гц, 2H), 7,13 (dd, J=6,3, 3,1 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,0-2,88 (m, 5H), 2,68-2,56(m, 3H), 2,47-2,37 (т,1H), 2,32 (s, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,38-1,27(m, 4H).

Пример 36: 4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)пиперазин-1-)бензонитрил (36)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 12,5 мг твердого вещества белого цвета, выход 20%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,00 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,32-3,28 (m, 4H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (d, J=16,3 Гц, 1H), 2,47-2,43 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H).

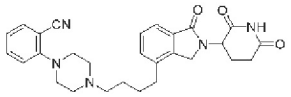
Пример 37: 3-(4-(4-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (37)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 21 мг твердого вещества белого цвета, выход 32,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 6,77 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 5.13 (dd, J=

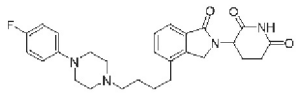
13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,59 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,49-2.46 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H).

Пример 38: 2-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)пиперазин-1-)бензонитрил (38)



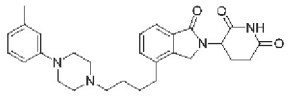
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 20 мг твердого вещества желтого цвета, выход 31,7%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,69 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,08 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5.14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,17-3,10 (m, 4H), 2,97-2,87 (т,1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,60 (d, J=17,2 ГцДН), 2,54 (t, 4H), 2.47-2,36 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,65 (dt, J=15,6, 6,3 Гц, 2H), 1,52 (dt, J=14,8, 7,5 Гц, 2H).

Пример 39: 3-(4-(4-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-)бутил)- 1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (39)



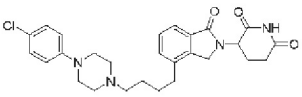
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 41,4 мг твердого вещества белого цвета, выход 66,5%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,2, 3,4 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,08-3,01 (m, 4H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (d, J=17,6 Гц, 1H),2,49-2,46 (m, 4H), 2,44-2,34 (m, 3H), 2,01 (dt, J=10,4, 5,0 Гц, 1H), 1,69- 1,59 (m, 2H), 1,51 (dt, J=14,2, 7,1 Гц, 2H).

Пример 40: 3-(1-оксо-4-(4-(4-(3-метилфенил)пиперазин-1-)бутил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (40)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 45,2 мг твердого вещества белого цвета, выход 73,3%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,4, 3,2 Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,07 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 6,58 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,12-3,07 (m, 4H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,58 (d, J=17,4 Гц, 1H), 2,44-2,34 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,51 (dt, J=14,7, 7,5 Гц, 2H).

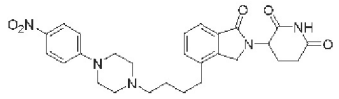
Пример 41: 3-(4-(4-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (41)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 42,8 мг твердого вещества белого цвета, выход

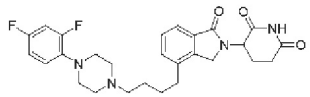
66,5%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,4, 3,2 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,22 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d,J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d,J=17,2 Гц, 1H), 3,14 (s, 4H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,62-2,53 (m, 5H), 2,48-2,35 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,65 (dt, J=15,5, 6,9 Гц, 2H), 1,53 (dt, J=15,2, 7,6 Гц, 2H).

Пример 42: 3-(4-(4-(4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (42)



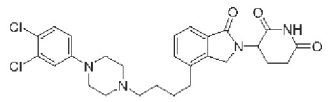
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 34,9 мг твердого вещества желтого цвета, выход 53%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,05 (d, J=9,4 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=5,4, 3,2 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,01 (d, J=9,5 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,45-3,41 (m, 4H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,51 (dt, J=15,2, 7,7 Гц, 2H).

Пример 43: 3-(4-(4-(4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (43)



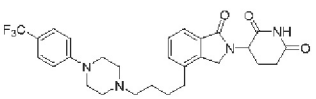
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 13,3 мг твердого вещества белого цвета, выход 20,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,08-6,94 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 4,47 (d,J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,98-2,87 (m, 5H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=17,6 Гц, 1H), 2,46-2,30 (m, 7H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H).

Пример 44: 3-(4-(4-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (44)



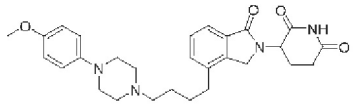
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 45,8 мг твердого вещества белого цвета, выход 66,5%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,38 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=9,1, 2,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,48-2,31 (m, 7H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,64 (dt, J=15,1, 7,2 Гц, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H).

Пример 45: 3-(1-оксо-4-(4-(4-(4-трифторметилфенил)пиперазин-1-)бутил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (45)



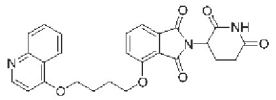
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 27,6 мг твердого вещества белого цвета, выход 40,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,58 (dd, J=5,5, 3,0 Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,07 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,4, 5,3 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,20-3,10(т,4H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,72-2,65 (т, 2H), 2,60 (d, J=16,5 Гц, 1H), 2,46-2,30 (m, 7H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 4H).

Пример 46: 3-(4-(4-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (46)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 43,3 мг твердого вещества белого цвета, выход 68%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,58 (dd, J=5,5, 3,2 Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,82 (d, J=9,1 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J= 17,2 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,08-2,87 (m, 5H), 2,73 -2,66 (m,2H), 2,60 (d, J=17,9 Гц, 1H), 2,48-2,31 (m, 7H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 4H).

Пример 47: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-4-(4-(хинолин-4-окси)бутокси)изоиндолин-1,3-дион (47)



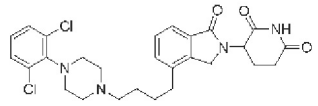
Этап 1:В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 4-гидроксихинолин (100 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.), добавляли 4-метоксиметокси-1-бутанол (278 мг, 2,07 ммоль, 2 экв.) и трифенилфосфин (543 мг, 2,07 ммоль, 2 экв.). Реакционную систему заменяли азотом и добавляли 15 мл безводного тетрагидрофурана. В реакционную систему добавляли диизопропилазодикарбоксилат (408 мкл, 2,07 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, концентрировали при пониженном давлении и получали 173 мг целевого продукта с помощью колоночной хроматографии, выход 96%.

Этап 2: В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 4-(4-метоксиметоксибутокси)хинолин, и добавляли 10 мл 4М диоксана гидрохлорида и 1 мл метанола для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХ-МС, а затем концентрировали продукт при пониженном давлении. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата и разделяли. Органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили и получали 140 мг твердого вещества белого цвета с помощью колоночной хроматографии, выход 100%.

Этап 3: В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (35 мг, 0,128 ммоль), добавляли 4-(хинолин-4-окси)-1-бутанол (56 мг, 0,256 ммоль, 2 экв.) и трифенилфосфин (67 мг, 0,256 ммоль, 2 экв.). Реакционную систему заменяли азотом и добавляли 5 мл безводного тетрагидрофурана. В реакционную систему добавляли диизопропилазодикарбоксилат (51 мкл, 0,256 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, концентрировали при пониженном давлении, 20,3 мг твердого вещества белого цвета получали с помощью ВЭЖХ, выход 33,4%; ^{1}H

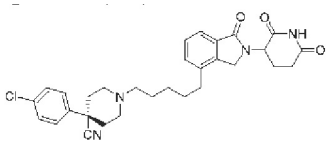
ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,11 (s, 1H), 8,75 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,54 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,41 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,35 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,87 (dd, J=8,5, 5,3 Гц, 1H),2,70-2,55 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 6H).

Пример 48: 3-(4-(4-(4-(2,6-дихлорфенил)пиперазин-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (48)



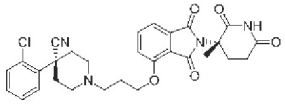
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 39,3 мг твердого вещества белого цвета, выход 43%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,58 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 5,14 (dd, J=13,5, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,13 (s, 4H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,72-2,66 (т,2H), 2,61 (d, J= 19,2 Гц, 1H), 2,48-2,45 (m, 4H), 2,42-2,33 (dd, J=14,2, 6,7 Гц, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H).

Пример 49: 4-(4-хлорфенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-) пентил)пиперидин-4-карбонитрил (49)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 19,9 мг, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,4 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,48-2,20 (m, 5H), 2,12 (d, J=14,0 Гц, 2H), 2,06-1,88 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,52 (dt, J= 13,4, 6,7 Гц, 2H), 1,36 (dd, J=14,7, 5,1 Гц, 2H).

Пример 50: (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1,3-диоксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (50)



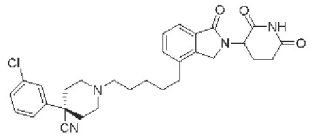
Этап 1: Добавляли 4-гидроксиизобензофуран-1,3-дион (200 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.), (8)-3-амино-3-метилпиперидин-2,6-дион моногидрат бромистоводородной кислоты (294 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) и растворяли в 20 мл толуола. Триэтиламин (136 мг, 1,34 ммоль, 1,1 экв.) добавляли при кипячении с обратным холодильником при 120°C в течение 24 часов. После завершения реакции толуол отделяли центрифугированием и очищали колоночной хроматографией с получением 200 мг твердого вещества белого цвета с выходом 57%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,07 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 7,62 (dd, J=8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=15,6, 7,7 Гц, 2H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,29-1,18 (m, 1H).

Этап 2: (S)-4-гидроксил-2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)изоиндолин- 1,3-дион (200 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 20 мл ацетонитрила и добавляли 1,3-дибромпропан (681 мг, 3,54 ммоль, 3,0 экв.) и безводный карбонат калия (96 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную систему вводили в реакцию при 50°C в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, разбавляли

этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением 243 мг твердого вещества белого цвета с выходом 86%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,29 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,72 (t, J=6,5 Гц, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,31 (dd, J=13,8, 7,7 Гц, 1H), 2,03 (d, J=18,2 Гц, 1H), 1,88 (s, 1H).

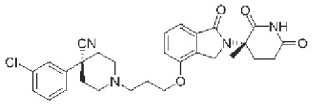
Этап 3: (S)-4-(3-бромпропил)-2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)изоиндолин-1,3-дион (40 мг, 0,098 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 3 мл ДМСО, и добавляли гидрохлорид 4-(2-хлорфенил)пиперидин-4-карбонитрила (38 мг, 0,147 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (9,89 мг, 0,980 ммоль, 10,0 экв.), а реакцию проводили при 40°C в течение ночи. После завершения реакции раствор разбавляли 20 мл этилацетата, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, очищали тонкослойной хроматографией и высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением 23 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 43%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (d, J=9,4 Гц, 2H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,55 (dd, J=12,7, 5,3 Гц, 3H), 2,38 (dd, J=29,5, 18,0 Гц, 5H), 2,00 (dd, J=16,1, 10,9 Гц, 5H), 1,87 (s, 3H).

Пример 51: 4-(3-хлорфенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентил)пиперидин-4-карбонитрил (51)



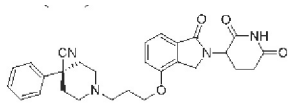
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 21,6 мг, выход 28%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 3H), 5,15 (dd, J=13,6, 5,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,99 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,24 (td, J=11,9, 1,3 Гц, 2H), 2,14 (dd, J=12,7, 1,5 Гц, 2H), 2,06-1,93 (m, 3H), 1,64 (dt, J=15,3, 7,7 Гц, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,35 (dd, J=15,1, 7,2 Гц, 2H).

Пример 52: (S)-4-(3-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндол-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (52)



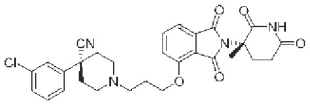
Способ получения был таким же, как и для (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрила, и получали 14 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,88 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dt, J=17,6, 7,7 Гц, 4H), 7,24 (dd, J=12,5, 7,8 Гц, 2H), 4,66 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,20 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (d, J=10,6 Гц, 2H), 2,80-2,52 (m, 5H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,16 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,94 (ddd, J=23,3, 12,4, 8,2 Гц, 5H), 1,70 (s, 3H).

Пример 53: 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбоксонитрил (53)



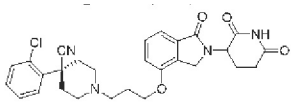
3-(4-(3-бромпропокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 3 мл безводного ДМСО, добавляли гидрохлорида 4-фенилпиперидин-4-карбонитрил (0,16 ммоль, 1,5 экв.) итриэтиламин (110 мг, 1,1 ммоль, 10,0 экв.) для проведения реакции при 40°C в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли 20 мл этилацетата. Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали тонкослойной хроматографией и высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением 26,3 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 41%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,53 (dt, J=3,1, 2,1 Гц, 2H), 7,46 (ddd, J= 13,1, 11,8, 7,1 Гц, 3H), 7,36 (ddd, J=8,3, 4,3, 1,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,03 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=17,4, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,58 (dd, J=12,2, 4,8 Гц, 3H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,30 (dd, J=12,0, 11,3 Гц, 2H), 2,11 (d, J=13,0 Гц, 2H), 2,05-1,89 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=487,65.

Пример 54: (S)-4-(3-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1,3-диоксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (54)



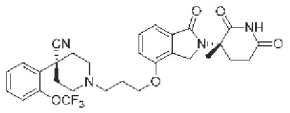
Способ получения был таким же, как и для (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1,3-диоксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрила, и получали 18 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 34%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 7,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,24 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,74- 2,63 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 4H), 2,28 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,14 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,08-1,93 (m, 5H), 1,87 (s, 3H).

Пример 55: 4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (55)



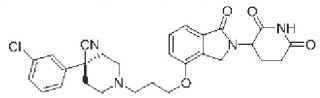
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 21,0 мг, выход 31%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,31 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,1, 6,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 3H), 2,38 (ddd, J=16,4, 14,0, 6,7 Гц, 5H), 1,98 (ddd, J=21,0, 12,0, 4,6 Гц, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=522,28.

Пример 56: (S)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-(2-(трифторметокси) фенил)пиперидин-4-карбонитрил (56)



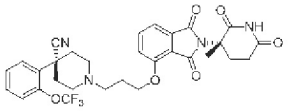
Способ получения был таким же, как и для (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрила, и получали 16 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 30%; 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,87 (s, 1H), 7,57 (dd, J=18,0, 7,6 Гц, 2H), 7,44 (dd, J= 15,4, 7,6 Гц, 3H), 7,22 (dd, J=10,7, 7,9 Гц, 2H), 4,65 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,53 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,18 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,06 (d, J=11,1 Гц, 2H), 2,82-2,52 (m, 5H), 2,41-2,22 (m, 4H), 2,11-1,84 (m, 5H), 1,69 (s, 3H).

Пример 57: 4-(3-хлорфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (57)



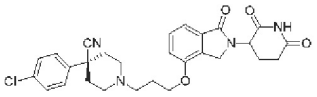
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 25,7 мг, выход 38%; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,32 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,05 (dd, J=10,8, 2,7 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=17,4, 13,3, 5,0 Гц, 1H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,17 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,99 (ddd, J=21,0, 15,7, 9,3 Гц, 5H).

Пример 58: (S)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1,3-диоксоизоиндолин-4-) окси)пропил)-4-(2-(трифторметокси) фенил)пиперидин-4-карбонитрил (58)



Способ получения был таким же, как и для (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1,3-диоксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрила, и получали 21 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 36%; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,56 (dd, J=15,7, 7,6 Гц, 2H), 7,51-7,40 (m, 3H), 7,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (d, J=11,9 Гц, 2H), 2,68 (dd, J=12,5, 6,4 Гц, 1H), 2,60-2,51 (m, 4H), 2,43-2,18 (m, 4H), 2,10-1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H).

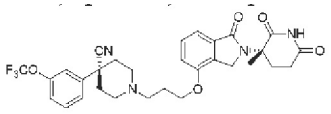
Пример 59: 4-(4-хлорфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (59)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 24,6 мг, выход 36%; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,48 (d,J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,1, 5,0 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,19 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,92 (ddd, J=18,5, 13,0, 4,4 Гц, 1H), 2,59 (ddd, J=16,3, 3,5, 1,3 Гц, 3H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,16 (d, J=15,1 Гц, 2H), 2,09-1,92 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации

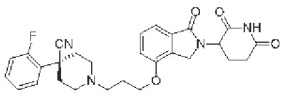
распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=522,28.

Пример 60: (S)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-(3-(трифторметокси) фенил)пиперидин-4-карбонитрил (60)



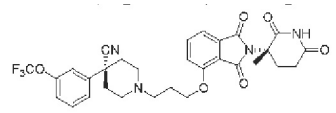
Способ получения был таким же, как и для (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрила, и получали 18 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 34%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,87 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,54-7,37 (m, 3H), 7,23 (dd, J=12,8, 7,8 Гц, 2H), 4,65 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,19 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,05 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,82-2,51 (m, 5H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,17 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,11-1,85 (m, 5H).

Пример 61: 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-(2-фторфенил)пиперидин-4-карбонитрил (61)



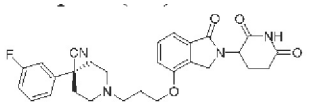
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 23,6 мг, выход 36%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,50 (dd, J=15,4, 7,3 Гц, 3H), 7,37-7,22 (m, 4H), 5,12 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,8 Гц, 1H), 4,18 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,05 (ddd, J=12,6, 7,5, 3,9 Гц, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,10-1,89 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=505,66.

Пример 62: (S)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1,3-диоксоизоиндолин-4-) окси)пропил)-4-(3-(трифторметокси) фенил)пиперидин-4-карбонитрил (62)



Способ получения был таким же, как и для (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1,3-диоксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрила, и получали 21 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 36%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,78 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (t, J=9,1 Гц, 2H), 4,24 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,02 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,68 (dd, J=12,4, 6,5 Гц, 1H), 2,55 (dd, J=12,8, 4,6 Гц, 4H), 2,29 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,16 (d, J= 12,9 Гц, 2H), 2,08-1,91 (m, 5H), 1,87 (s, 3H).

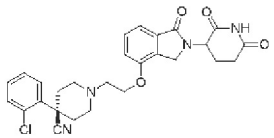
Пример 63: 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-(3-фторфенил)пиперидин-4-карбонитрил (63)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 23,6 мг, выход 36%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,32

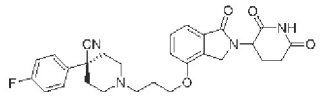
(d, J=7,3 Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,03 (d, J=12,4 Гц, 2H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 3H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,30 (t, J=12,2 Гц, 2H), 2,15 (d, J=12,4 Гц, 2H), 2,08 1,89 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=505,66.

Пример 64: 4-(2-хлорфенил)-1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил) пиперидин-4-карбонитрил (64)



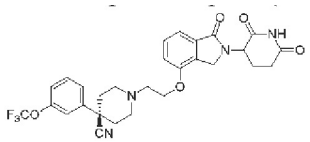
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и получали 16 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 29%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,59-7,40 (m, 5H), 7,30 (dd, J=11,8, 7,8 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,26 (t, J=12,6 Гц, 3H), 3,13 (d, J=12,2 Гц, 2H), 3,00-2,79 (m, 3H), 2,57 (d, J=22,0 Гц, 3H), 2,46 (d, J=13,6 Гц, 3H), 1,98 (t, J=9,0 Гц, 3H), 1,23 (s, 3H).

Пример 65: 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-(4-фторфенил)пиперидин-4-карбонитрил (65)



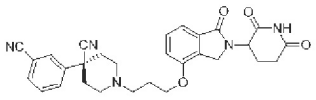
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 22,3 мг, выход 34%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,58 (ddd, J=8,7, 5,5, 2,8 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,17 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,91 (ddd, J=17,7, 13,8, 5,5 Гц, 1H), 2,64-2,54 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,05 1,89 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=505,61.

Пример 66: 1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)-4-(3-(трифторметокси)фенил)пиперидин-4-карбонитрил (66)



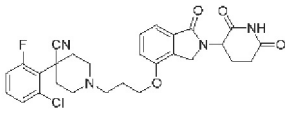
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и получали 12 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 20%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,40 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=12,8, 7,8 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,25 (t, J=10,6 Гц, 3H), 3,11 (d, J=11,8 Гц, 2H), 2,98-2,80 (m, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 3H), 2,16 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,10-1,91 (m, 3H).

Пример 67: 4-(3-цианофенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-пиперидин-4-карбонитрил (67)



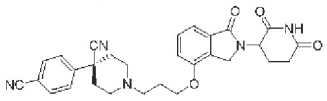
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 16,9 мг, выход 25%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,03 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,93 (ddd, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,40 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,04 (dt, J=8,5, 3,7 Гц, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,30 (t, J=11,3 Гц, 2H), 2,19 (d, J=12,1 Гц, 2H), 2,09-1,90 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=512,63.

Пример 68: 4-(2-хлор-6-фторфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (68)



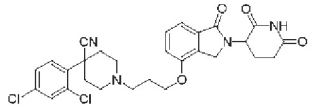
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 30 мг, в виде твердого вещества белого цвета, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,35-7,22 (m, 3H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,27-4,11 (m, 3H), 3,03 (d, J=10,9 Гц, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,57 (d, J=24,3 Гц, 4H), 2,48-2,22 (m, 6H), 2,03-1,89 (m, 3H).

Пример 69: 4-(4-цианофенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (69)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 20,0 мг, выход 30%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,39 (d,J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,09-1,89 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=512,68.

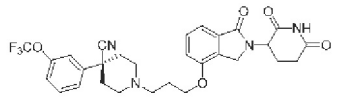
Пример 70: 4-(2,4-хлорфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрил (70)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 38 мг, в виде твердого вещества белого цвета, выход 46%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H),

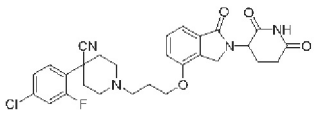
7,75 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,58-7,44 (m, 3H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,17 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,05 (d, J=10,6 Гц, 2H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,58 (d, J=17,1 Гц, 3H), 2,49-2,26 (m, 5H), 2,04-1,88 (m, 5H).

Пример 71: 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (71)



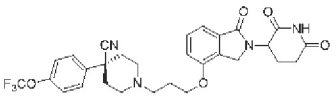
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 27,4 мг, выход 47%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,18 (t,J=6,l Гц, 2H), 3,05 (d, J=9,8 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=18,7, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,58 (dd, J=13,5, 2,3 Гц, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,32 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,18 (d, J=12,8 Гц, 2H), 2,10-1,87 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=571,66.

Пример 72: 4-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (72)



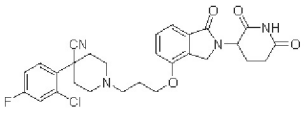
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и получали 27 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 33%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,59 (d, J=11,8 Гц, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,20-2,82 (m, 4H), 2,58 (d, J=18,6 Гц, 2H), 2,48-2,18 (m, 5H), 2,09-1,89 (m, 5H).

Пример 73: 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-(4-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (73)



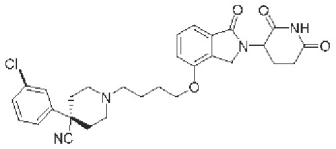
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 26,9 мг, выход 36%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,5, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (ddd, J=7,4, 4,6, 1,9 Гц, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,14 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 2H), 2,08-1,86 (m, 5H). Масс-спектроскопия при ионизации распылением в электрическом поле (ESI-MS) $[M+H]^+$ m/z=571,66.

Пример 74: 4-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (74)



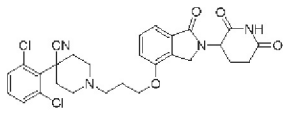
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 28 мг твердого вещества белого цвета, выход 47%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=15,2, 5,0 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,05 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,56 (t, J=13,0 Гц, 3H), 2,45 (d, J=13,1 Гц, 3H), 2,35 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,03-1,88 (m, 5H).

Пример 75: 4-(3-хлорфенил)-1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (75)



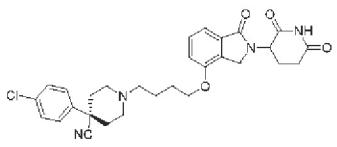
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 18,5 мг, выход 27%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,17 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,02 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,60 (dt, J=10,3, 5,1 Гц, 1H), 2,45 (t, J=6,4 Гц, 3H), 2,27 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,12 (d, J=12,7 Гц, 2H), 2,02-1,88 (m, 3H), 1,80 (dt, J=13,3, 6,8 Гц, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H).

Пример 75: 4-(2,6-хлорфенил)-1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрил (76)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и получали 33 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 40%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,07 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,56 (t, J=12,2 Гц, 6H), 2,39 (d, J=11,7 Гц, 4H), 2,04-1,87 (m, 3H).

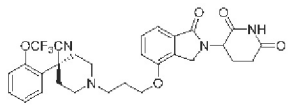
Пример 77: 4-(4-хлорфенил)-1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (77)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 18,5 мг, выход 27%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,50 (dt, J=11,2, 8,4 Гц, 5H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,15 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,00 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,59 (dt,

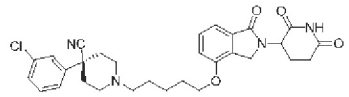
J=10,3, 5,1 Гц, 1H), 2,43 (t, J=6,4 Гц, 3H), 2,24 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,10 (d, J=12,7 Гц, 2H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,78 (dt, J=13,3, 6,8 Гц, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H).

Пример 78: 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-(2-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (78)



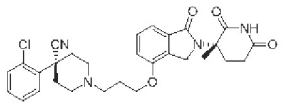
Способ получения был таким же, как и для Примера 59, и получали 17 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 28%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J= 6,1 Гц, 2H), 3,04 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,56 (t, J=12,2 Гц, 3H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,35 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,26 (d, J=13,2 Гц, 2H), 2,05-1,88 (m, 5H).

Пример 79: 4-(3-хлорфенил)-1-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)пиперидин-4-карбонитрил (79)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и получали 25 мг 4-(3-хлорфенил)-1-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндол-4-)окси)пентил) пиперидин-4-карбонитрила в виде твердого вещества белого цвета, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,99 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,56 (d, J=18,3 Гц, 2H), 2,48-2,35 (m, 3H), 2,25 (t, J=11,5 Гц, 2H), 2,13 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,98 (t, J=11,2 Гц, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,50 (dt, J=16,5, 10,5 Гц, 4H).

Пример 80: (S)-4-(2-хлорфенил)-1-(3-((2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил) пиперидин-4-карбонитрил (80)



Этап 1: метил 3-гидрокси-2-метилбензоат (20,54 г, 123,56 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 200 мл ДМФА на ледяной бане в течение 15 минут, добавляли гидрид натрия (5,93 г, 148,27 ммоль, 1,2 экв.), затем MOMCl (11,94 г, 148,27 ммоль, 1,2 экв.), и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции для ее остановки реакции добавляли насыщенный хлорид аммония, трижды экстрагировали с помощью этилацетата, трижды промывали насыщенным хлоридом аммония, сушили, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением 25,98 г маслянистой жидкости желтого цвета, с выходом 100%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,49-2,41 (m, 3H).

Этап 2: метил-3-метоксиметокси-2-метилбензоат (25,98 г, 123,56 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 200 мл четыреххлористого углерода, n-бромсукцинимид (NBS) (23,09 ммоль, 129,24 ммоль, 1,05 ммоль) и AIBN (2,03 г, 12,36 ммоль, 0,1 экв.) и кипятили с обратным холодильником при 88°C в течение 6 часов. После завершения реакции

растворитель отделяли центрифугированием при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением 35,73 г твердого вещества коричневого цвета. Выход 100%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,58 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,53 (s, 1H).

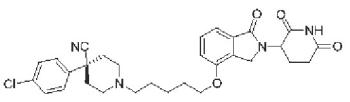
Этап 3: метил 2-бромметил-3-метоксиметоксибензоат (353 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) и моногидрат (8)-3-амино(о-3-метилпиперидин)-2,6-диона гидрохлорид (294 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 20 мл толуола. Добавляли триэтиламин (136 мг, 1,34 ммоль, 1,1 экв.) и кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение 24 часов. После завершения реакции толуол отделяли и очищали колоночной хроматографией для получения 232 мг твердого вещества белого цвета с выходом 61%.

Этап 4: (S)-3-(4-метоксиметокси-1-оксоизоиндолин-2-)-3-метилпиперидин-2,6-дион (232 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл и добавляли 20 мл диоксан-хлористоводородной кислоты и 200 мкл метанола. Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием и использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 5: (S)-3-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-3-метилпиперидин-2,6-дион (200 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 20 мл ацетонитрила. Добавляли 1,2-дибромпропан (736 мг, 3,65 ммоль, 5,0 экв.) и безводный карбонат калия (101 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) и проводили реакцию при 50°C в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом натрия и очищали колоночной хроматографией с получением 200 мг твердого вещества белого цвета с выходом 69%.

Этап 6: (S)-3-(4-(3-бромпропокси)-1-оксоизоиндолин-2-)-3-метилпиперидин-2,6-дион (40 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 3 мл ДМСО, добавляли 4-(2-хлорфенил) пиперидин-4-карбонитрил (39 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (102 мг, 1,01 ммоль, 10,0 экв.) и проводили реакцию при 40°C в течение ночи. После завершения реакции разбавляли 20 мл этилацетата, промывали насыщенным хлоридом натрия и очищали с помощью тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 15 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 28%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,87 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,45 (dd, J=12,1, 6,3 Гц, 3H), 7,22 (dd, J=11,7, 7,8 Гц, 2H), 4,65 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,54 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,07 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,80-2,51 (m, 7H), 2,37 (t, J=12,3 Гц, 2H), 2,08 1,84 (m, 5H), 1,69 (s, 3H).

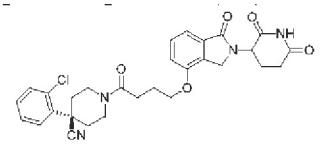
Пример 81: 4-(4-хлорфенил)-1-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пентил)пиперидин-4-карбонитрил (81)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и в конце получали 21 мг 4-(4-хлорфенил)-1-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндол-4-)окси)пентил) пиперидин-4-карбонитрила в виде твердого вещества белого цвета, выход 22%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,98 (d, J=11,9 Гц, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,56 (d, J= 17,6 Гц, 1H), 2,48-2,34 (m, 3H), 2,24 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,09 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,95 (dd, J=

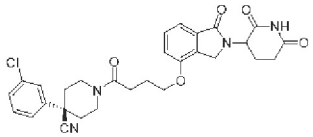
17,2, 8,5 Гц, 3H), 1,77 (dd, J=13,4, 6,6 Гц, 2H), 1,58-1,38 (m, 4H).

Пример 82: 4-(2-хлорфенил)-1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутирил)пиперидин-4-карбонитрил (82)



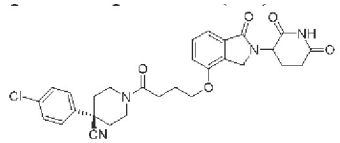
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 52 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 66%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,64 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,13 (d, J=16,2 Гц, 3H), 3,37 (d,J=12,8 Гц, 1H), 2,89 (q, J=13,3 Гц, 2H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,44 (dd, J=16,8, 8,0 Гц, 4H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,84 (d, J=12,5 Гц, 1H).

Пример 83: 4-(3-хлорфенил)-1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутирил)пиперидин-4-карбонитрил (83)



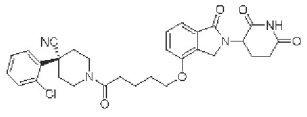
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамид, и получали 39 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 49%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,62 (d, J=14,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,09 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,27 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,98-2,74 (m, 2H), 2,56 (dd, J=13,3, 6,2 Гц, 3H), 2,43 (dd, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 2,24-1,79 (m, 7H).

Пример 84: 4-(4-хлорфенил)-1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутирил)пиперидин-4-карбонитрил (84)



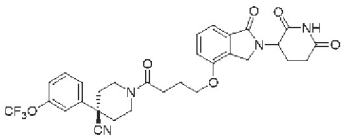
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 38 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 47%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,60-7,43 (m, 5H), 7,27 (dd, J=21,4, 7,8 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,62 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,09 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,27 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,99-2,75 (m, 2H), 2,56 (dd, J=13,2, 7,1 Гц, 3H), 2,43 (dd, J=13,0, 4,4 Гц, 3H), 2,13 (d, J=13,3 Гц, 2H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,86 (d, J=12,6 Гц, 1H).

Пример 85: 4-(2-хлорфенил)-1-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)валерил)пиперидин-4-карбонитрил (85)



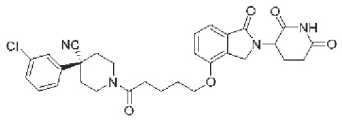
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 26 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 33%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,57 (dt, J=7,3, 3,7 Гц, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,63 (d, J=14,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,13 (dd, J=14,7, 8,6 Гц, 3H), 3,37 (d, J=12,7 Гц, 1H), 2,89 (ddd, J=25,1, 15,0, 8,7 Гц, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,51-2,37 (m, 9H), 1,99 (dd, J=16,4, 8,8 Гц, 2H), 1,91-1,62 (m, 5H).

Пример 86: 1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-окси-)бутирил)-4-(4-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (86)



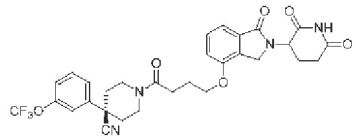
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 32 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 35%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (dd, J=15,0, 7,9 Гц, 3H), 7,27 (dd, J=19,9, 7,8 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,63 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,20-4,06 (m, 3H), 3,28 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,99-2,77 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,43 (dd, J=13,3, 4,4 Гц, 1H), 2,16 (d, J=13,0 Гц, 2H), 2,01 (dd, J=13,1, 6,8 Гц, 4H), 1,92-1,80 (m, 1H).

Пример 87: 4-(3-хлорфенил)-1-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)валерил)пиперидин-4-карбонитрил (87)



Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 32 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 42%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,61 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,09 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,27 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,79 (t, J=12,6 Гц, 1H), 2,56 (d, J=17,9 Гц, 1H), 2,50-2,34 (m, 6H), 2,23-1,60 (m, 10H).

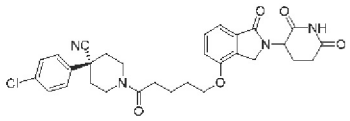
Пример 88: 1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-окси-)бутирил)-4-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (88)



Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 32 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 56%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (dd, J=15,0, 7,9 Гц, 3H), 7,27 (dd, J=19,9, 7,8 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,63 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,20-4,06 (m, 3H), 3,28 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,99-2,77 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 3H),

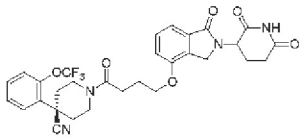
2,43 (dd, J=13,3, 4,4 Гц, 1H), 2,16 (d, J=13,0 Гц, 2H), 2,01 (dd, J=13,1, 6,8 Гц, 4H), 1,92-1,80 (m, 1H).

Пример 89: 4-(3-хлорфенил)-1-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)валерил)пиперидин-4-карбонитрил (89)



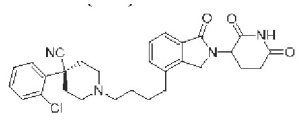
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 64 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 82%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,61 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,08 (d, J=14,9 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,88 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,56 (d, J=18,5 Гц, 1H), 2,45 (t, J=7,4 Гц, 6H), 2,14 (d, J=12,5 Гц, 2H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,92-1,60 (m, 6H).

Пример 90: 1-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-окси-)бутирил)-4-(2-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (90)



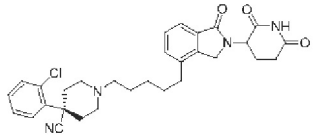
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, получали 47 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 88%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,63 (d, J=13,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,0 Гц, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,56 (t, J=10,2 Гц, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,28 (d, J=13,1 Гц, 2H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,91-1,77 (m, 1H).

Пример 91: 4-(2-хлорфенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)пиперидин-4-карбонитрил (91)



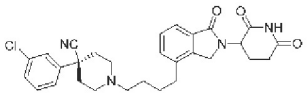
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 17,4 мг, выход 17%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,55 (ddd, J=11,7, 5,3, 2,8 Гц, 3H), 7,44 (ddd, J=7,1, 5,1, 2,8 Гц, 4H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,99 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (d, J=17,6 Гц, 1H), 2,48-2,36 (m, 5H), 2,30 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,04-1,89 (m, 3H), 1,63 (dt, J=15,3, 7,7 Гц, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H).

Пример 92: 4-(2-хлорфенил)-1-(5-(2-(2,6-оксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентил)пиперидин-4-карбонитрил (92)



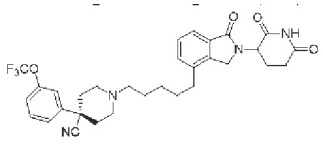
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 10,5 мг, выход 10%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,44 (dt, J=4,4, 3,4 Гц, 4H), 5,13 (dd,J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,00 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,44 (d, J=12,9 Гц, 3H), 2,39-2,25 (m, 4H), 2,05-1,88 (m, 3H), 1,63 (dt, J=15,6, 7,9 Гц, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,34 (dt,J=14,8, 7,5 Гц, 2H).

Пример 93: 4-(3-хлорфенил)-1-(5-(2-(2,6-оксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентил)пиперидин-4-карбонитрил (93)



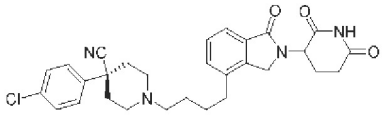
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 27 мг, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,61-7,41 (m, 7H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=16,8 Гц, 1H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,23 (t, J=11,3 Гц, 2H), 2,13 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,65 (dt, J=16,6, 6,8 Гц, 2H), 1,51 (dt, J=15,2, 7,5 Гц, 2H).

Пример 94: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентил)-4-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (94)



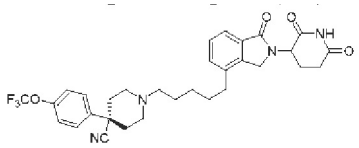
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 9 мг, выход 8%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,56 (dd, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,40 (d, J=4,1 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,98 (d, J=11,5 Гц, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,67-2,56(m, 3H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,23 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,14 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,06-1,93 (m, 3H), 1,63 (dt, J=15,1, 7,6 Гц, 2H), 1,50 (dt, J=14,8, 7,6 Гц, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H).

Пример 95: 4-(4-хлорфенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)пиперидин-4-карбонитрил (95)



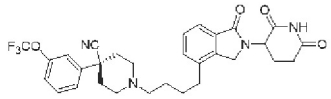
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 32,8 мг, выход 31,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,67 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,24 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,09 (d, J=12,9 Гц, 2H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,51 (dt, J=14,1, 7,1 Гц, 2H), 1,23-1,23 (m, 1H).

Пример 96: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентил)-4-(4-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (96)



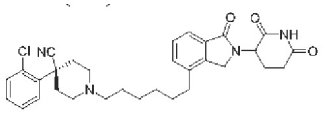
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин- 2,6-диона, 19,9 мг, выход 18%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,66 (dd, J=7,0, 4,9 Гц, 2H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 5,8 Гц, 4H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,98 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H),2,67-2,56(m, 3H), 2,43 (dt, J=13,5, 9,1 Гц, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,24 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,12 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2.05-1,90 (m, 3H), 1,63 (dt, J=15,2, 7,7 Гц, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,34 (dt, J=14,9, 7.6 Гц, 2H).

Пример 97: 1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)-4-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (97)



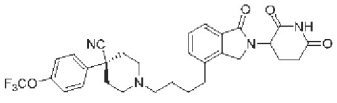
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 13 мг, выход 11%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,39 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,24 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,14 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,06-1,94 (m, 3H), 1,64 (dt, J=15,7, 6,5 Гц, 2H), 1,51 (dt, J=14,5, 7,2 Гц, 2H).

Пример 98: 4-(2-хлорфенил)-1-(6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)гексил)пиперидин-4-карбонитрил (98)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин- 2,6-диона, 11,9 мг, выход 11,7%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,55 (dd, J=10,3, 6,6 Гц, 3H), 7,48-7,40 (m, 4H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,01 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,68-2,56(m, 3H), 2,47-2,41 (m, 3H), 2,40-2,27 (т,4H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,38-1,27(m, 4H).

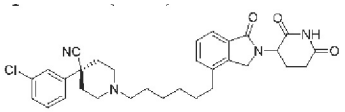
Пример 99: 1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)-4-(4-трифторметоксифенил)пиперидин-4-карбонитрил (99)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 18,5 мг, выход 16%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,56 (dt, J=7,6, 3,8 Гц, 1H), 7,46 (dt, J=13,1, 6,3 Гц, 4H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,97 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=16,8 Гц, 1H), 2,42 (dd, J=14,1, 7,5 Гц, 3H), 2,25 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,12 (d, J=12,5 Гц, 2H), 2,01-1,95(m, 3H), 1,63 (dd, J=14,1, 6,6 Гц, 2H), 1,52 (dd, J=13,9, 7,1 Гц, 2H).

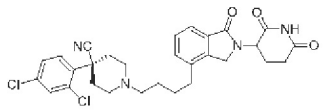
Пример 100: 4-(3-хлорфенил)-1-(6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-

)гексил)пиперидин-4-карбонитрил (100)



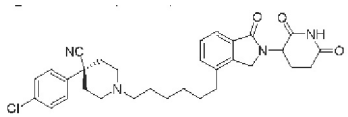
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 13,2 мг, выход 13%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,60-7,42 (m, 7H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,04-2,86 (m, 3H), 2,68-2,56(m, 3H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,26 (t,J=11,5 Гц, 2H), 2,14 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,66- 1,56 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H),1,38-1,27(m, 4H).

Пример 101: 4-(2,4-хлорфенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)пиперидин-4-карбонитрил (101)



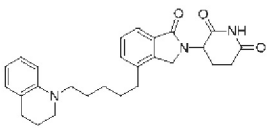
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 31 мг, выход 29% ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (qd, J=8,7, 3,7 Гц, 3H), 7,48-7,44 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,99 (d, J=11,9 Гц, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 5H), 2,30 (t,J= 12,0 Гц, 2H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H).

Пример 102: 4-(4-хлорфенил)-1-(6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)гексил)пиперидин-4-карбонитрил (102)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 32,9 мг, выход 32,5%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 5,13 (dd, J= 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d,J=17,1 Гц, 1H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,46-2,31 (m, 3H), 2,24 (t, J=11,5 Гц, 2H), 2,10 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,38-1,27(m, 4H).

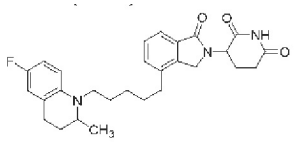
Пример 103: 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (103)



Соединение 3-(4-(5-бромпентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (77 мг.0,196 ммоль, 1 экв.) и 1,2,3,4-тетрагидрохинолин (78 мг, 0,587 ммоль, 3 экв.) растворяли в 5 мл безводного ДМФА, добавляли йодид натрия (44 мг, 0,294 ммоль, 1,5 экв.) с перемешиванием при комнатной температуре, а в полученном реакционном растворе проводили реакцию в течение ночи при 80°C. После завершения реакции полученный реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью ВЭЖХ с получением 8,5 мг 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолина-2-)пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 10%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

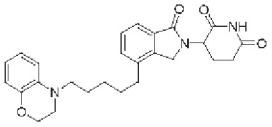
δ 11,00 (s, 1H), 7,56 (p, J=3,9 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=7,6, 4,0 Гц, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,83 (dd, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 6,54-6,48 (m, 1H), 6,42 (td, J=7,2, 0,7 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,20 (dd, J=9,8, 4,9 Гц, 4H), 2,92 (ddd, J=17,6, 13,4, 5,2 Гц, 1H), 2,61 (ddd, J=8,7, 6,6, 4,9 Гц, 5H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,04- 1,94 (m, 1H), 1,87- 1,77 (m, 2H), 1,65 (dt, J=8,8, 7,0 Гц, 2H), 1,54 (dt, J=14,8, 7,3 Гц, 2H), 1,36 (dd, J= 14,4, 7,6 Гц, 2H).

Пример 104: 3-(4-(5-(6-фторо-2-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (104)



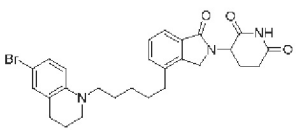
Тетрагидрохинолин заменили 2-метил-6-фтортетрагидрохинолином. Способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолина-2-)пиперидин-2,6-диона, 17 мг, выход 28%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,45 (d, J=4,3 Гц, 2H), 6,76 (ddt, J=12,2, 5,8, 3,0 Гц, 2H), 6,42 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 1H), 5,13 (dd,J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=17,2, 1,9 Гц, 1H), 4,30 (dd,J=17,2, 1,7 Гц, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,92 (ddd, J= 17,1, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,75-2,55 (m, 5H), 2,42 (ddd, J=26,0, 13,1, 4,3 Гц, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,66 (ddd, J=9,5, 8,0, 4,6 Гц, 4H), 1,59-1,43 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 105: 3-(4-(5-(2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (105)



1,2,3,4-Тетрагидрохинолин заменили бензоморфолином. Способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолина-2-)пиперидин-2,6-диона, 23 мг, выход 25%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,2, 4,5 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,68-6,61 (m, 2H), 6,47 (td, J= 7,8, 1,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,92 (ddd, J=17,7, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,63 (dd, J=22,5, 14,7 Гц, 3H), 2,42 (ddd, J=26,3, 13,2, 4,4 Гц, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,36 (dt, J=15,2, 7,7 Гц, 2H).

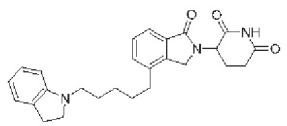
Пример 106: 3-(4-(5-(6-бромо-3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (106)



Тетрагидрохинолин заменили на 6-бромтетрагидрохинолин. Способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион, 10,3 мг, выход 10%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,56 (p, J=3,9 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,05 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,46 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,3 Гц, 1H), 3,26-3,12 (m, 4H), 2,92 (ddd, J=17,3, 13,3, 5,3 Гц, 1H), 2,64 (dd, J=9,6, 5,9 Гц, 5H), 2,47-

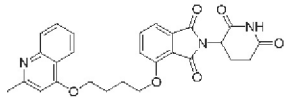
2,31 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,52 (dt, J=14,5, 7,4 Гц, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H).

Пример 107: 3-(4-(5-(индолин-1-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (107)



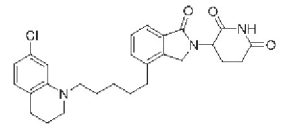
1,2,3,4-Тетрагидрохинолин заменили гидрированным индолом. Способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион, 46,3 мг, выход 45%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,53 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,26 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,01 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H)5 2,85 (t, J=8,3 Гц, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,41 (ddd, J=17,6, 13,5, 4,7 Гц, 1H), 2,00 (ddd, J=10,5, 6,9, 3,3 Гц, 1H), 1,73-1,53 (m, 4H), 1,47-1,35 (m, 2H).

Пример 108: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-4-(4-((2-метилхинолин-4-)окси)бутокси) изоиндолин-1,3-дион (108)



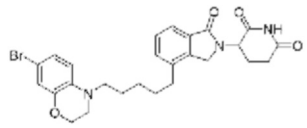
Способ получения был таким же, как и для 2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-4-(4-(хинолин-4-оксо)бутокси) изоиндолин-1,3-диона, и получали 12,5 мг твердого вещества белого цвета, выход 20%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,10 (s, 1H), 8,15 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,55 (t, J=11,0 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,07 (dd, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,88 (ddd, J=16,8, 14,0, 5,4 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 6H).

Пример 109: 3-(4-(5-(7-хлор-3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (109)



Тетрагидрохинолин заменили 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолином, способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 4,5 мг, выход 5%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 6,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,21 (dd, J=9,3, 5,6 Гц, 4H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 5H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,01 (ddd, J=10,7, 5,0, 2,7 Гц, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,35 (dt, J=15,4, 7,7 Гц, 2H).

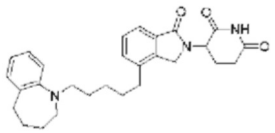
Пример 110: 3-(4-(5-(7-бромо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (110)



Тетрагидрохинолин заменили 6-бромбензоморфолином, а способ получения был

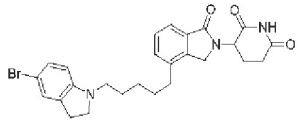
таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-диона, 14,9 мг, выход 28%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (t, J=4,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=4,3 Гц, 2H), 6,87 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,63 (dd, J=20,5, 12,8 Гц, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,64 (dt, J=15,1, 7,7 Гц, 2H), 1,54 (dt, J=14,9, 7,6 Гц, 2H), 1,41-1,27 (m, 2H).

Пример 111: 3-(1-оксо-4-(5-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-1-)пентил) изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (111)



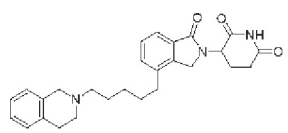
-1,2,3,4-Тетрагидрохинолин заменили бензазепином, а способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-диона, 14,8 мг, выход 25%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=11,7, 8,0 Гц, 2H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,88 (t, J=6,9 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=13,5, 6,7 Гц, 1H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,43 (dd, J=16,7, 6,2 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=17,0, 6,2 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=12,5, 6,2 Гц, 2H), 2,98-2,76 (m, 3H), 2,60 (d, J=18,9 Гц, 4H), 2,45-2,34 (m, 1H), 1,99 (dd, J=12,1, 4,6 Гц, 1H), 1,68-1,44 (m, 7H), 1,43-1,32 (m, 2H).

Пример 112: 3-(4-(5-(индолин-1-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (112)



Тетрагидрохинолин заменили 5-бромгидроиндолом, а способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-диона, 29,7 мг, выход 46%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,12 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,30 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,01 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,87 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,42 (ddd, J=26,6, 13,4, 4,5 Гц, 1H), 2,00 (dtd, J=6,8, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 1,65 (dt, J=15,5, 7,8 Гц, 2H), 1,56 (dt, J=14,8, 7,5 Гц, 2H), 1,38 (dt, J=15,0, 7,7 Гц, 2H).

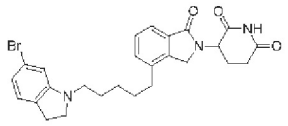
Пример 113: 3-(4-(5-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (113)



-1,2,3,4-Тетрагидрохинолин заменили 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, а способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролидин-1-)пентил) индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 20 мг, выход 35%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,50 (dt, J=20,8, 6,9 Гц, 3H), 7,23-7,03 (m, 4H), 5,14 (dd, J=13,1, 4,7 Гц, 1H), 4,49 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,46-3,16 (m, 6H), 3,07-2,76 (m, 5H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,60 (dd, J=18,5, 1,8 Гц, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 4H),

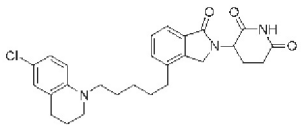
1,39 (dd, J=14,9, 7,9 Гц, 2H).

Пример 114: 3-(4-(5-(5-броминдолин-1-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (114)



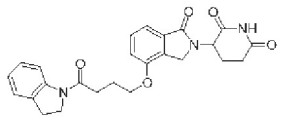
Тетрагидрохинолин заменили 6-бромгидроиндолом, а способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 25,3 мг, выход 39%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 6,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,04 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=17,6, 13,7, 5.4 Гц, 1H), 2,83 (t, J=8,4 Гц, 2H), 2,71-2,57 (m, 3H), 2,42 (ddd, J=26,5, 13,3, 4,5 Гц, 1H), 2,01 (ddd, J=12,3, 6,2, 4,0 Гц, 1H), 1,66 (dt, J=15,5, 7,7 Гц, 2H), 1,56 (dt, J=14,8, 7.5 Гц, 2H), 1,38 (dt, J=14,8, 7,6 Гц, 2H).

Пример 115: 3-(4-(5-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H))пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (115)



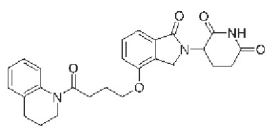
Тетрагидрохинолин заменили 6-хлортетрагидрохинолином, а способ получения был таким же, как и для 3-(4-(5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 19 мг, выход 31%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,56 (p, J=3,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J=4,4 Гц, 2H), 6,93 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,88 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=9,8, 5,4 Гц, 4H), 2,92 (ddd, J=17,2, 12,9, 5,5 Гц, 1H), 2,69-2,56 (m, 5H), 2,48-2,32 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,64 (dt, J=16,2, 8,0 Гц, 2H), 1,53 (dt, J=14,3, 7,3 Гц, 2H), 1,34 (dt, J=14,2, 7,0 Гц, 2H).

Пример 116: 3-(4-(4-(индолин-1-)-4-оксобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (116)



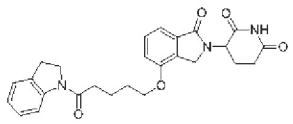
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 41 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 64%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (t, J=7,4 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,18 (dd, J=15,4, 11,7 Гц, 3H), 4,09 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,13 (t, J=8,4 Гц, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,64 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,55 (d, J=10,6 Гц, 1H), 2,30-2,04 (m, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H).

Пример 117: 3-(4-(4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-)-4-оксобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (117)



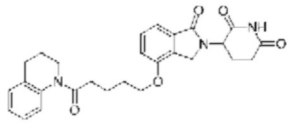
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и в конце получали 47 мг твердого вещества белого цвета, выход 71%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,29 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 7,10 (m, 2H), 7,06 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,25-4,02 (m, 4H), 3,68 (td, J=12,6, 6,2 Гц, 2H), 3,29 (s, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 5H), 2,34 (dd, J=13,1, 4,2 Гц, 1H), 2,09-1,94 (m, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H).

Пример 118: 3-(4-((5-(индолин-1-)-5-оксопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (118)



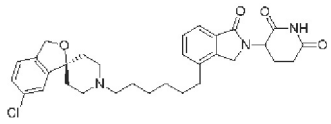
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и в конце получали 29 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 39%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,13 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,96 (t, J=7,4 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,27-4,13 (m, 3H), 4,08 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,12 (t, J=8,4 Гц, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,55 (dd, J=12,5, 7,6 Гц, 3H), 2.44-2,31 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 4H).

Пример 119: 3-(4-((5-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-)-5-оксопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (119)



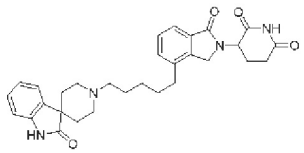
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и в конце получали 19 мг твердого вещества белого цвета, выход 39%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7.45 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,23-7,01 (m, 4H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,67 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,66 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,55 (d, J=7,0 Гц, 3H), 2,40 (ddd, J=35,4, 17,8, 9,0 Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,72 (s, 4H).

Пример 120: 3-(4-(6-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)гексил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (120)



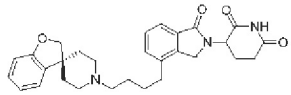
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 34 мг, выход 33,4%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,2, 4,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=3,7 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,79 (d, J=10,0 Гц, 2H), 2,68-2,56(m, 3H), 2,46-2,23 (m, 5H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,92 (dd, J=12,7, 9,1 Гц, 2H), 1,61 (d, J=11,7 Гц, 4H), 1,46 (s, 2H), 1,38-1,27(m, 4H).

Пример 121: 3-(1-оксо-4-(5-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1')пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-дион (121)



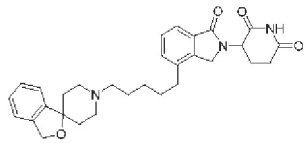
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 24,6 мг, выход 38%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,19 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,73-2,57 (m, 5H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,37 (dt, J=14,4, 7,4 Гц, 2H).

Пример 122: 3-(4-(4-(2H-спиро[бензофуран-3,4-пиперидин]-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (122)



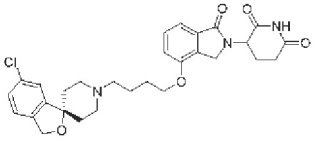
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 29,0 мг, выход 33%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,19 (dd, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 7,10 (td, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=7,8, 7,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=16,4 Гц, 3H), 2,93 (ddd, J=17,5, 14,0, 5,5 Гц, 1H), 2,84 (d, J=11,8 Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H), 2,01 (dd, J=17,2, 6,7 Гц, 3H), 1,84 (td, J=12,8, 3,7 Гц, 2H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,57-1,45 (m, 2H).

Пример 123: 3-(4-(5-(3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (114)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 11,2 мг, выход 17%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J=17,9, 11,8, 4,6 Гц, 3H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,43 (dd, J=21,2, 8,6 Гц, 5H), 1,98 (dddd, J=26,0, 16,8, 8,7, 2,8 Гц, 3H), 1,65 (t, J=12,0 Гц, 4H), 1,54 (dd, J=14,6, 7,7 Гц, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H).

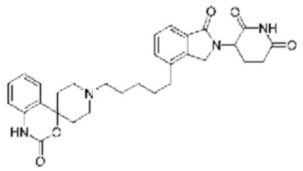
Пример 124: 3-(4-(4-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (124)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 25,9 мг, выход 38%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,79 (d, J=10,7 Гц, 2H), 2,58 (d, J=18,2 Гц, 1H), 2,48-2,36

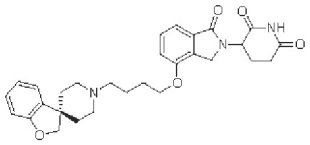
(m, 3H), 2,26 (t, J=10,9 Гц, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,88 (dd, J=17,6, 7,6 Гц, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,63 (dd, J=21,1, 9,9 Гц, 4H).

Пример 125: 3-(1-оксо-4-(5-(2-оксо-1,2-дигидроспиро[бензо[d][1,3]оксазин-4,4'-пиперидин]-1')пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (125)



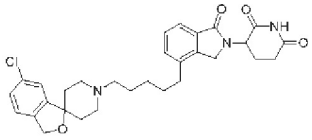
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 14,4 мг, выход 21%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,75 (d, J=10,6 Гц, 2H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,40 (ddd, J=24,4, 15,6, 7,6 Гц, 5H), 1,98 (ddd, J=39,2, 21,1, 8,9 Гц, 5H), 1,64 (dt, J=15,3, 7,6 Гц, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,35 (dt, J=14,8, 7,5 Гц, 2H).

Пример 126: 3-(4-(4-(2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1')бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (116)



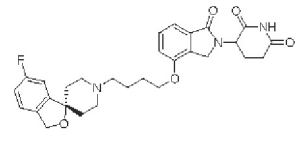
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 28,0 мг, выход 44%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,84 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,92 (dd, J=22,7, 8,6 Гц, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,48-2,39 (m, 3H), 2,00 (ddd, J=13,9, 10,4, 7,6 Гц, 3H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,65 (t, J=11,5 Гц, 4H).

Пример 127: 3-(4-(5-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил-1-оксоизоиндолин--2-)пиперидин-2,6-дион (127)



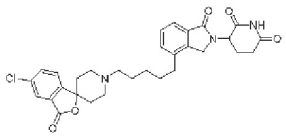
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 24,4 мг, выход 36%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,6, 3,9 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 3H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,82-2,53 (m, 5H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,02 (ddd, J=9,9, 4,9, 2,9 Гц, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 4H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,34 (dt, J=14,8, 7,3 Гц, 2H).

Пример 128: 3-(4-(4-(6-фтор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (128)



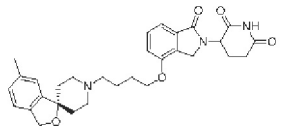
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 22,9 мг, выход 35%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,22 (m, 3H), 7,14 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,81 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,57 (d, J=18,0 Гц, 1H), 2,47-2,38 (m, 3H), 2,29 (t, J=11,5 Гц, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,64 (dd, J=19,0, 10,7 Гц, 4H).

Пример 129: 3-(4-(5-(5-хлор-3-оксо-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-) пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (129)



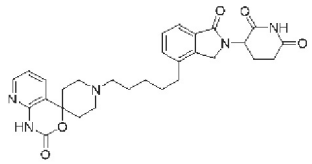
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 23,2 мг, выход 48%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=13,8, 5,0 Гц, 2H), 7,57 (dt, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,21 (t, J=12,1 Гц, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,64 (dd, J=13,9, 8,5 Гц, 4H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,36 (dt, J=14,8, 7,5 Гц, 2H).

Пример 130: 3-(4-(4-(6-метил-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)бутокси) -1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (130)



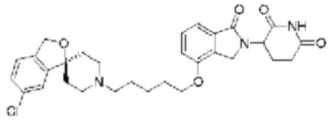
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 16,2 мг твердого вещества белого цвета, выход 29%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,80 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,57 (d, J=18,4 Гц, 1H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 5H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,63 (dt, J=20,6, 10,0 Гц, 4H).

Пример 131: 3-(1-оксо-4-(5-(2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-d] [1,3)оксазин)-1]-)пентил) изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (131)



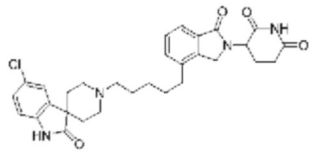
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 18,0 мг, выход 27%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,19 (dd, J=4,9, 1,3 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (dd, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,07 (dd, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,78 (d, J=10,6 Гц, 2H), 2,64 (dd, J=22,3, 14,4 Гц, 3H), 2,47-2,29 (m, 5H), 2,09-1,88 (m, 5H), 1,64 (dt, J=15,4, 7,7 Гц, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H).

Пример 132: 3-(4-((5-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4-пиперидин]-1-)пентил) окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (132)



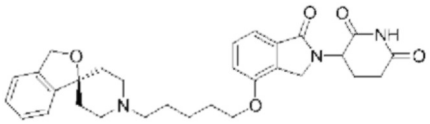
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и в конце получали 32 мг твердого вещества белого цвета, выход 48%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,13 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,78 (d, J=10,5 Гц, 2H), 2,56 (d, J=18,0 Гц, 1H), 2,45 (dd, J=13,1, 4,4 Гц, 1H), 2,37 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,27 (t, J=11,5 Гц, 2H), 2,02-1,85 (m, 3H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,61 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,48 (ddd, J=22,2, 14,8, 9,1 Гц, 4H).

Пример 133: 3-(4-(5-(5-хлор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-)пентил)-1-оксоизоиндолин--2-)пиперидин-2,6-дион (133)



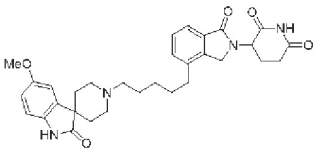
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 36,2 мг, выход 55%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,57 (dd, J=6,0, 2,6 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,24 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,01-2,84 (m, 3H), 2,63 (ddd, J=21,4, 16,7, 4,4 Гц, 5H), 2,53 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,02 (ddd, J=10,2, 5,0, 3,1 Гц, 1H), 1,86-1,70 (m, 4H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,37 (dt, J=14,7, 7,5 Гц, 2H).

Пример 134: 3-(4-((5-(3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)пентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (134)



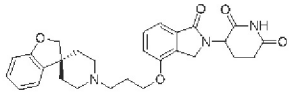
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и в конце получали 35 мг 3-(4-((5-(2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1'-)пентил)окси)-1-оксоизоиндол-2-)пиперидин-2,6-диона в виде твердого вещества белого цвета, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,11 (td, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 6,85 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42-4,31 (m, 3H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=13,4, 11,9, 5,7 Гц, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,45 (dd, J=13,1, 4,3 Гц, 1H), 2,38 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,91-1,72 (m, 4H), 1,63 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,59-1,39 (m, 4H).

Пример 135: 3-(4-(5-(5-метокси-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (135)



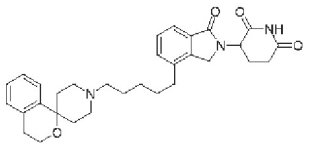
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 32,1 мг, выход 46%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,9, 3,9 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,92 (ddd, J=13,0, 12,2, 5,1 Гц, 3H), 2,71-2,57 (m, 5H), 2,54 (s, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,02 (ddd, J=10,4, 5,0, 3,6 Гц, 1H), 1,90-1,47 (m, 8H), 1,44-1,28 (m, 2H).

Пример 136: 3-(4-(3-(2H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (136)



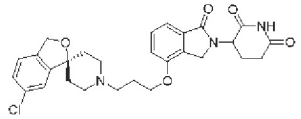
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 26,9 мг, выход 42%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,11 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=14,5 Гц, 3H), 4,29-4,13 (m, 3H), 3,57-3,12 (m, 4H), 3,07-2,83 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,09-1,81 (m, 5H), 1,69 (d, J=12,4 Гц, 2H).

Пример 137: 3-(1-оксо-4-(5-(спиро[изохроман-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил)изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (137)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 20,6 мг, выход 33%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dt, J=7,5, 3,8 Гц, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,21-7,05 (m, 4H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,81 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,74 (dd, J=14,1, 8,6 Гц, 4H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,46-2,31 (m, 5H), 2,06-1,87 (m, 3H), 1,78 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,53 (dd, J=12,4, 6,0 Гц, 2H), 1,36 (dd, J=13,7, 7,5 Гц, 2H).

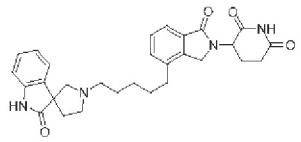
Пример 138: 3-(4-(3-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (138)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 42 мг, выход 61%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,27 (t, J=7,0 Гц, 2H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=17,8, 11,6 Гц, 3H), 3,47-3,16 (m, 6H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,59 (dd, J=17,2, 1,0 Гц, 1H),

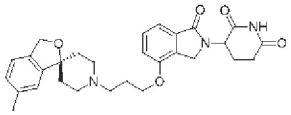
2,47-2,37 (m, 1H), 2,36-2,05 (m, 4H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 2H).

Пример 139: 3-(1-оксо-4-(5-(2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролин]-1'-)пентил) изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (139)



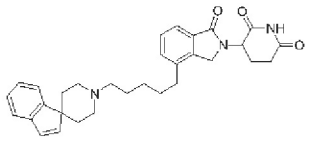
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 39,5 мг, выход 65%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,27 (dd, J=7,1, 4,0 Гц, 1H), 7,15 (td, J=7,6, 0,6 Гц, 1H), 6,94 (tdd, J=7,6, 2,6, 0,8 Гц, 1H), 6,81 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=17,2, 2,9 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,09 (td, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,81 (dd, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 2,70-2,52 (m, 6H), 2,39 (ddd, J=25,6, 12,8, 4,3 Гц, 1H), 2,16 (ddd, J=12,1, 7,9, 4,1 Гц, 1H), 1,99 (dd, J=11,5, 5,5 Гц, 1H), 1,88 (dt, J=12,5, 7,6 Гц, 1H), 1,64 (dt, J=14,9, 7,4 Гц, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 2H).

Пример 140: 3-(4-(3-(6-метил-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пропокси) -1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (140)



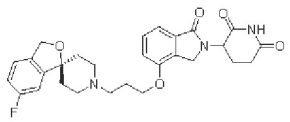
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 34,7 мг, выход 52%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,41 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,31-4,17 (m, 3H), 3,37 (dd, J= 17,2, 16,7 Гц, 6H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,59 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (dt, J=36,9, 32,7 Гц, 4H), 2,01 (dd, J=8,9, 3,3 Гц, 1H), 1,83-1,63 (m, 2H).

Пример 141: 3-(1-оксо-4-(5-(спиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил)изоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (141)



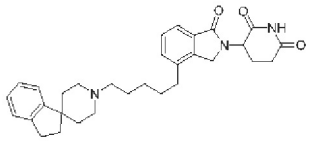
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 18,8 мг, выход 30%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (dd, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,39 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,97 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=17,1, 8,0 Гц, 1H), 4,31 (dd, J=17,1, 7,9 Гц, 1H), 3,06 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 5H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,63 (qd, J=14,8, 8,1 Гц, 4H), 1,43 1,31 (m, 2H), 1,23 (d, J= 12,9 Гц, 2H).

Пример 142: 3-(4-(3-(6-фтор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пропокси) -1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (142)



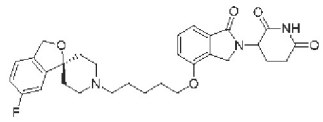
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 37,3 мг, выход 56%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 3H), 7,17 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (td, J=9,4, 2,3 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,82 (d, J=10,2 Гц, 2H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,31 (t, J=11,1 Гц, 2H), 2,04-1,86 (m, 5H), 1,62 (d, J=12,5 Гц, 2H).

Пример 143: 3-(4-(5-(2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (143)



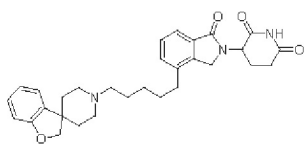
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 31,1 мг, выход 49%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,03-2,88 (m, 3H), 2,84 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,71-2,57 (m, 4H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,55 (dd, J=13,9, 7,3 Гц, 2H), 1,47 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H).

Пример 144: 3-(4-((5-(6-фтор-3H-спиро[изобензофуран-1,4-пиперидин]-1-)пентил) окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (144)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и в конце получали 26 мг твердого вещества белого цвета, выход 40%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,35-7,21 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,09 (dd, J=12,5, 5,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,80 (d, J=9,9 Гц, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,48-2,35 (m, 3H), 2,29 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,61 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,57-1,39 (m, 4H).

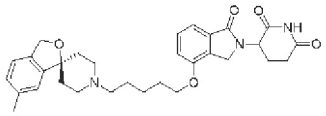
Пример 145: 3-(4-(5-(2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1'-)пентил-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (145)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 15,5 мг, выход 50%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,45 (dd, J=7,1, 5,7 Гц, 2H), 7,19 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=11,2, 4,2 Гц, 1H), 6,85 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H),

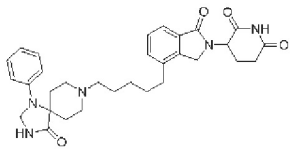
4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,36-4,28 (m, 3H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,73-2,57 (m, 3H), 2,49-2,30 (m, 3H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,86 (td, J=12,8, 3,1 Гц, 2H), 1,63 (d, J=13,2 Гц, 4H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H).

Пример 146: 3-(4-((5-(6-метил-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил) окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (146)



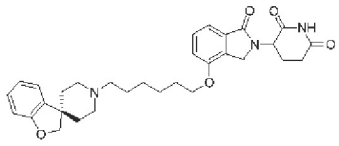
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и в конце получали 19 мг твердого вещества белого цвета, выход 20%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,38 (d, J= 17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,13 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,97-2,74 (m, 3H), 2,56 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,47-2,25 (m, 8H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,77 (dd, J=13,5, 6,5 Гц, 2H), 1,64-1,40 (m, 6H).

Пример 147: 3-(1-оксо-4-(5-(4-оксо-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-)пентил) изоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (147)



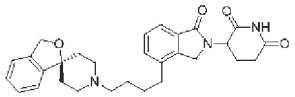
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 33,8 мг, выход 52%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,57 (dd, J=6,3, 2,2 Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,22 (t, J=7,9 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,75 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,20-2,73 (m, 5H), 2,71-2,52 (m, 7H), 2,40 (ddd, J=26,3, 13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,56 (dd, J= 14,2, 7,6 Гц, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H).

Пример 148: 3-(4-((6-(2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-Г-)гексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (148)



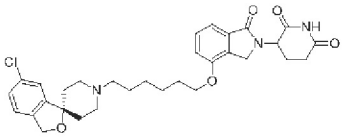
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и в конце получали 21 мг твердого вещества белого цвета, выход 22%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (td, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 6,84 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,83 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,57 (d, J=17,9 Гц, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,97 (t, J=10,8 Гц, 3H), 1,83 (td, J=12,8, 3,6 Гц, 2H), 1,79 1,68 (m, 2H), 1,61 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,53 1,40 (m, 4H), 1,39 1,30 (m, 2H).

Пример 149: 3-(4-(4-(3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (149)



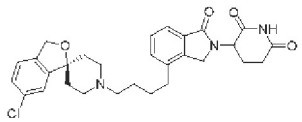
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 36,9 мг, выход 42%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 4H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,94 (ddd, J=17,6, 13,9, 5,5 Гц, 1H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,69 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,31 (t, J=10,9 Гц, 2H), 2,03 (dtd, J=12,6, 5,1, 2,0 Гц, 1H), 1,90 (td, J=13,1, 4,3 Гц, 2H), 1,65 (ddd, J=21,1, 10,2, 4,5 Гц, 4H), 1,53 (dt, J=14,9, 7,6 Гц, 2H).

Пример 150: 3-(4-((6-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)гексил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (150)



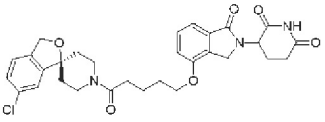
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси) пропил)-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, и в конце получали 27 мг твердого вещества белого цвета, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,78 (d, J=10,6 Гц, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,27 (t, J=11,3 Гц, 2H), 2,04-1,83 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,60 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,47 (q, J=16,3 Гц, 4H), 1,35 (dd, J=13,0, 6,3 Гц, 2H).

Пример 151: 3-(4-(4-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4-пиперидин]-1-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (151)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 34,7 мг, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,82 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,60 (dd, J=17,0, 2,8 Гц, 1H), 2,48-2,41 (m, 3H), 2,34 (t, J=10,8 Гц, 2H), 2,02 (ddd, J=9,6, 5,5, 2,0 Гц, 1H), 1,94 (ddd, J=14,4, 10,7, 3,8 Гц, 2H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 2H).

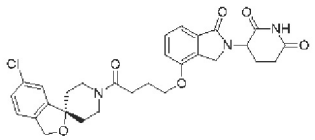
Пример 152: 3-(4-((5-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)-5-оксопентил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (152)



Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 31 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 39%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (q, J=8,1 Гц, 3H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,0, 4,7 Гц, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,1 Гц,

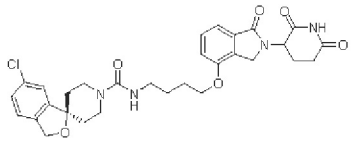
2H), 3,87 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,87 (ddd, J=31,9, 19,7, 9,4 Гц, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,45 (d, J=6,8 Гц, 5H), 1,94 (dd, J=23,7, 11,7 Гц, 2H), 1,87-1,57 (m, 7H).

Пример 153: 3-(4-(4-(6-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)-4-оксобутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона (153)



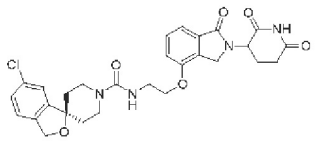
Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и получали 18 мг конечного продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 23%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,87 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,99-2,79 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,01 (dt, J=14,6, 7,3 Гц, 3H), 1,82 (ddd, J=19,2, 17,3, 8,8 Гц, 2H), 1,63 (d, J=13,0 Гц, 2H).

Пример 154: 6-хлор-N-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-окси-)бутил)-3H-спиро[изобензофуран-1,4-пиперидин]-1-карбоксамид (154)



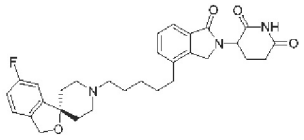
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)мочевины, соединение в виде твердого вещества белого цвета, 50,6 мг, выход 65%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,54 (t, J=5,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,95 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,12 (dd, J=12,4, 6,7 Гц, 2H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,44 (dd, J=17,5, 8,9 Гц, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 4H).

Пример 155: 6-хлор-N-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)-3H-спиро[изобензофуран-1,4-пиперидин]-1-карбоксамид (155)



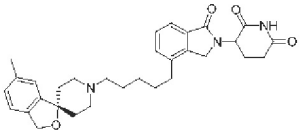
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)мочевины, соединение в виде твердого вещества белого цвета, 49 мг, выход 60%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 6,76 (t, J=5,3 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,96 (d, J=12,7 Гц, 2H), 3,43 (dd, J=11,5, 5,8 Гц, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,58 (d, J=18,0 Гц, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,79 (td, J=13,0, 4,5 Гц, 2H), 1,58 (d, J=12,8 Гц, 2H).

Пример 156: 3-(4-(5-(6-фтор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (156)



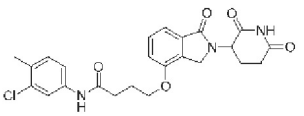
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 37 мг, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,29 (dd, J=8,0, 4,9 Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,47 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,00-2,79 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,38 (dt, J=26,6, 15,4 Гц, 5H), 2,05-1,91 (m,3H), 1,63 (d, J=11,3 Гц, 4H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,35 (dd, J=15,8, 6,9 Гц, 2H).

Пример 157: 3-(4-5-(6-метил-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (157)



Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-)пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 27,5 мг, выход 28%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,4, 3,1 Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,80 (d, J=10,8 Гц, 2H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,47-2,27 (m, 8H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,69-1,47 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 2H).

Пример 158: N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамид (158)



Этап 1: 4-броммасляную кислоту (3,0 г, 16,57 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 20 мл безводного тетрагидрофурана, охлаждали до -40°C, по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (6,96 г, 33,14 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали при -40°C в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутанол (9,83 г, 132,56 ммоль, 8,0 экв.), температуру постепенно повышали до комнатной и оставляли реагировать в течение ночи. После завершения реакции реакционную систему сливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью этилацетата, промывали насыщенным хлоридом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,75 г светло-желтой маслянистой жидкости с выходом 95%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,41 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,25 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Этап 2: метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (400 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил 4-бромбутират (1,62 г, 6,85 ммоль, 5,0 экв.) растворяли в 20 мл ДМСО, добавляли безводный карбонат калия (379 мг, 2,74 ммоль, 2,0 экв.) и проводили реакцию при 50°C в течение 24 часов. После завершения реакции раствор разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением 530 мг бесцветной маслянистой жидкости с выходом 86%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (s, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=10,4, 4,8 Гц, 1H), 4,50 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,35 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,11 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,06 (ddd, J=13,7, 10,3, 6,5 Гц, 1H), 1,79-1,62 (m,

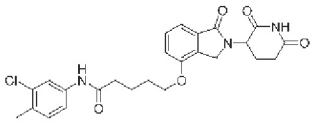
2H), 1,38 (s, 3H).

Этап 3: метил 5-амино-4-(4-(4-(трет-бутокси)-4-оксобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (530 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 20 мг безводного тетрагидрофурана на ледяной бане в течение 15 мин. Добавляли трет-бутоксид калия (146 мг, 1,30 ммоль, 1,1 экв.) и реакцию продолжали в течение 90 мин на ледяной бане. После завершения реакции добавляли 50 мкл муравьиной кислоты для остановки реакции. Растворитель отделяли центрифугированием при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией для получения 463 мг твердого вещества желтого цвета с выходом 94%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,21 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,12 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,58 (d, J=18,0 Гц, 1H), 2,44 (dd, J=17,9, 8,8 Гц, 2H), 2,27 (t, J=7,1 Гц, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,85-1,54 (m, 6H), 1,40-1,36 (m, 13H).

Этап 4: трет-бутил-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутират (463 мг, 1,11 ммоль) добавляли в круглодонную колбу емкостью 100 мл, добавляли 20 мл раствора соляной кислоты в диоксане и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель отделяли центрифугированием и использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,23 (t, J=12,9 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,59-3,54 (m, 1H), 2,90 (ddd, J=13,6, 11,9, 5,4 Гц, 1H), 2,57 (d, J=17,8 Гц, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,71 (ddd, J=19,0, 13,1, 5,6 Гц, 4H).

Этап 5: 4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутановую кислоту (50 мг, 0,139 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 3 мл диметилсульфоксида, добавляли 3-хлор-4-метиланилин (0,208 ммоль, 1,5 экв.), 0-(7-нитробензотриазол)-N,N,N,N-гексафторфосфат тетраметилмочевины (79 мг, 0,208 ммоль, 1,5 экв.), 1-гидроксибензотриазол (28 мг, 0,208 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (141 мг, 1,39 ммоль, 10 экв.), и проводили реакцию при комнатной температуре в течение часа. После завершения реакции раствор разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом натрия и очищали тонкослойной хроматографией и высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением 18 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета, выход 26%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 7,83 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,24 (dd, J=8,2, 3,6 Гц, 2H), 5,07 (dd, J=13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,27 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J=17,1 Гц, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,24 (s, 2H).

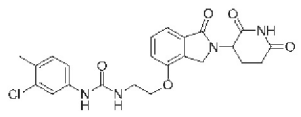
Пример 159: N-(3-хлор-4-метилфенил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)валерамид (159)



Способ синтеза был таким же, как и для N-(3-хлор-4-метилфенил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутанамида, и в конце получали 14 мг твердого вещества белого цвета с выходом 21%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,10 (dd, J=13,3,5,1 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,14

(d, J=5,4 Гц, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,56 (d, J=19,3 Гц, 1H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,78 (d, J=3,5 Гц, 4H).

Пример 160: 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)мочевина (160)



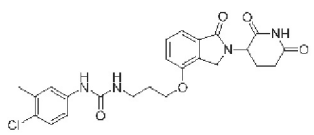
Этап 1: метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (500 мг, 1,71 ммоль), N-BoC-2-аминоэтанол (413 мг, 2,56 ммоль) и трифенилфосфин (672 мг 2,56 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл), добавляли DIAD (504 мкл, 2,56 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре, полученный реакционный раствор перемешивали для выполнения реакции при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 468 мг метил-5-амино-4-(4-(2-(трет-бутоксикарбониламино) этокси)-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат, 63%.

Этап 2: метил 5-амино-4-(4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (468 мг, 1,07 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл), реакционный раствор охлаждали до 0°C, добавляли трет-бутоксид калия (133 мг, 1,18 ммоль) с перемешиванием и продолжали перемешивание на ледяной бане в течение 10 минут. После завершения реакцию в растворе останавливали с помощью 60 мкл муравьиной кислоты, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем с получением 350 мг целевого продукта, выход 81%.

Этап 3: продукт, полученный на этапе 2, растворяли в 20 мл раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане и проводили реакцию с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде твердого порошка белого цвета.

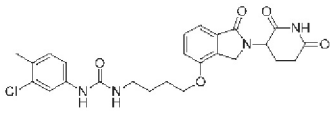
Этап 4: Гидрохлорид 3-(4-(2-аминоэтокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона (50 мг, 0,147 ммоль) растворяли в 3 мл безводного ДМСО, к реакционному раствору последовательно добавляли триэтиламин (61 мкл, 0,44 ммоль) и 3-хлор-4-метилфенилизоцианат (37 мг, 0,22 ммоль). Полученный реакционный раствор нагревали при 40°C для прохождения реакции в течение 3 часов. После завершения реакции полученный реакционный раствор разделяли с помощью ВЭЖХ с получением 48 мг целевого продукта 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин)-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)мочевина, выход 69%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,21-7,00 (m, 4H), 6,46 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,17 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,49 (dd, J=5,4, 1,9 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=17,6, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,58 (dt, J=6,8, 3,3 Гц, 1H), 2,33 (ddd, J=26,6, 13,4, 4,5 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H).

Пример 161: 1-(4-хлор-3-метилфенил)-3-(-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)пропил)мочевина (161)



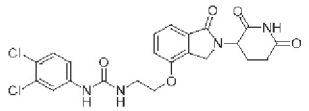
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)мочевины, получали 13,2 мг твердого вещества белого цвета, выход 31%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,64-8,55 (m, 1H), 7,64 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,09 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 3H).

Пример 162: 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)бутил)мочевина (162)



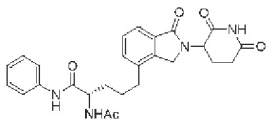
Способ получения был таким же, как и для 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)мочевины, твердое соединение белого цвета, 44,2 мг, выход 65%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,22 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,15 (dd, J=12,8, 6,6 Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,56 (d, J=17,6 Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,76 (dd, J=14,3, 6,4 Гц, 2H), 1,61 (dd, J=14,4, 6,9 Гц, 2H).

Пример 163: 1-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-оксоэтил)мочевина (163)



Способ получения был таким же, как и для 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)окси)этил)мочевины, твердое соединение белого цвета, 50 мг, выход 69%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,85 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,65-7,54 (m, H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,27 (ddd, J=13,5, 11,3, 5,0 Гц, 3H), 6,56 (t, J=5,7 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,18 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,91 (ddd, J=18,6, 13,6, 5,2 Гц, 1H), 2,57 (d, J=17,0 Гц, 2H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H).

Пример 164: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамид (164)



Этап 1: анилин (15 мкл, 0,163 ммоль) и соединение (2H)-2-трет-бутоксикарбониламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентановой кислоты (50 мг, 0,109 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана и последовательно добавляли триэтиламин (46 мкл, 0,326 ммоль), HOBt (мг, ммоль) и HATU (62 мг, 0,163 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию до ее завершения контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и слой этилацетата сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали, удаляли растворитель при пониженном давлении, а неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

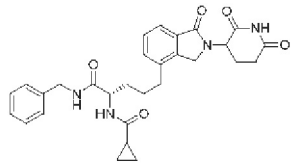
Этап 2: неочищенный продукт реакции, полученный на этапе 1, растворяли в 10 мл насыщенного раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане. Реакцию в растворе проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли этилацетатом, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Слой этилацетата сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и использовали его непосредственно в следующей реакции.

Этап 3: неочищенный продукт этапа 2 растворяли в 10 мл безводного дихлорметана и последовательно добавляли триэтиламин (152 мкл, 1,09 ммоль) и ацетилхлорид (16 мкл, 0,218 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХ-МС, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате и последовательно промывали насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Слой этилацетата сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а фильтрат сушили при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ для получения 10,2 мг

(2S)-2-ацетамидо-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, выход 19%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,95 (s, 1H), 10,08 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,29 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,04 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=12,1, 6,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,26 (dd, J=17,1, 6,3 Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 3H), 2,30 (dtd, J=16,3, 12,3, 3,0 Гц, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,80-1,50 (m, 4H).

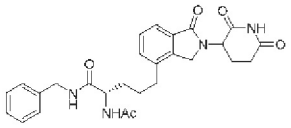
Пример 165: N-((2S)-1-(бензиламино)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксопентил-2-)циклопропилформамид (165)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 20,1 мг, выход 60%;

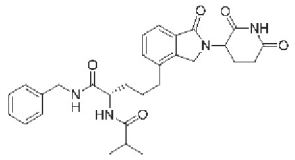
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,48 (dd, J=9,2, 5,9 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=10,4, 4,2 Гц, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 5,14 (ddd, J=8,5, 4,9, 4,1 Гц, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,33-4,20 (m, 3H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,63 (dd, J=19,4, 12,7 Гц, 3H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,79-1,49 (m, 5H), 0,73-0,57 (m, 4H).

Пример 166: (2S)-2-ацетиламино-N-бензил-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (166)



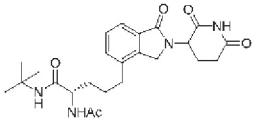
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2.,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 10,2 мг, выход 18%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,46 (td, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 5,14 (ddd, J=13,0, 5,7, 1,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,4, 7,0 Гц, 1H), 4,36-4,23 (m, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,37 (ddd, J=18,1, 10,9, 5,9 Гц, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,63 (ddd, J=35,4, 18,8, 7,9 Гц, 4H).

Пример 167: (2S)-N-бензил-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-2-изобутирамидопентанамид (167)



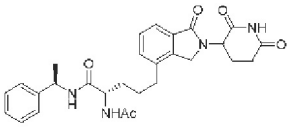
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 12,3 мг, выход 36%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,42 (dd, J=9,5, 5,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=10,2, 4,3 Гц, 2H), 7,22 (dd, J=6,9, 3,5 Гц, 3H), 5,14 (ddd, J=13,2, 5,0,3,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,1, 6,0 Гц, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,37 (ddd, J=17,8, 11,3, 4,4 Гц, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,72 (dt, J=8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,66-1,45 (m, 3H), 0,98 (dd, J=6,8, 3,2 Гц, 6H).

Пример 168: (2S)-2-ацетиламино-N-трет-бутил-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (168)



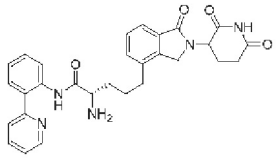
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 6,3 мг, выход 13%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (dt, J=7,4, 6,9 Гц, 2H), 5,15 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=17,1, 7,2 Гц, 1H), 4,28 (dd, J= 18,7, 8,9 Гц, 2H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,40 (ddd, J=28,4, 14,4, 5,0 Гц, 1H), 2,02 (dt, J=12,1, 4,9 Гц, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,66-1,43 (m, 4H), 1,23 (d, J=0,8 Гц, 9H).

Пример 169: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(R)-1-фенэтил)пентаноамид (169)



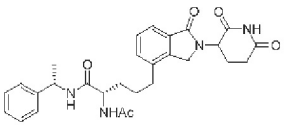
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 17,3 мг, выход 53%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,0, 5,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=6,9, 1,6 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J=4,3 Гц, 4H), 7,26-7,18 (m, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,45 (dd, J=17,2, 6,5 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=14,4, 6,6 Гц, 1H), 4,29 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,94 (ddd, J=17,5, 13,8, 5,4 Гц, 1H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,41 (ddd, J=16,8, 13,5, 4,2 Гц, 1H), 2,02 (ddd, J=9,6, 4,7, 2,2 Гц, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,75-1,51 (m, 4H), 1,32 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 170: (2S)-2-амино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(2-(пиридин-2-)фенил)пентанамид (170)



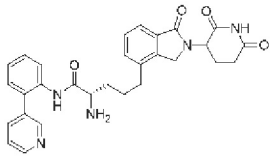
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, защиту снимали трифторуксусной кислотой и непосредственно разделяли с помощью ВЭЖХ, 37 мг, выход 66%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,63 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,29 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (tt, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,73 (dt, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,23 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,25 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,66 (d, J=4,6 Гц, 1H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 3H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1.98 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

Пример 171: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-((S)-1-фенэтил)пентанамид (171)



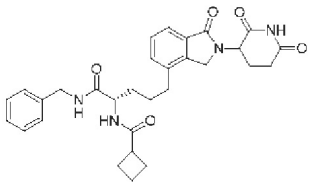
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, способ получения был таким же, как и в Примере 127, 16,0 мг, выход 49%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (td, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,31-7,15 (m, 5H), 5,13 (ddd, J=13,2, 5,0, 2,4 Гц, 1H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,23 (dd, J=17,1, 9,9 Гц, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,64 (ddd, J=13,5, 7,7, 4,6 Гц, 3H), 2,45-2,31 (m, 1H), 1.99 (ddd, J=6,8, 5,2, 2,2 Гц, 1H), 1,84 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,69-1,41 (m, 4H), 1,34 (dd, J=7,0, 2,7 Гц, 3H).

Пример 172: (2S)-2-амино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(2-(пиридин-3-)фенил)пентанамид (172)



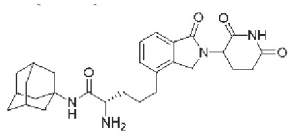
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида. После снятия защиты трифторуксусной кислотой продукт непосредственно отделяли с помощью ВЭЖХ, 38 мг, выход 68%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,38 (m, 4H), 7,34 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,28 (t, J=7,4 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,45 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,41 (dd, J=6,8, 5,2 Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 3H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,57 (dt, J=14,8, 7,4 Гц, 2H), 1,51-1,40 (m, 1H).

Пример 173: N-((2S)-1-(бензиламин)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксопентил-2-) циклобутилкарбоксамид (173)



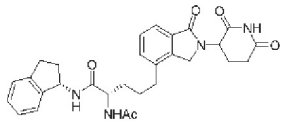
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 12,8 мг, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,43 (dd, J=9,3, 5,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=10,3, 4,3 Гц, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 5,18-5,10 (m, 1H), 4,43 (dd, J=17,2, 6,3 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=13,7, 7,9 Гц, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 3,09 (p, J=8,2 Гц, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,39 (tdd, J=16,9, 8,3, 3,8 Гц, 1H), 2,18-1,93 (m, 5H), 1,87 (dt, J=17,6, 8,7 Гц, 1H), 1,74 (ddd, J=14,4, 9,0, 3,5 Гц, 2H), 1,63-1,49 (m, 3H).

Пример 174: (2S)-N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-)-2-амино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (174)



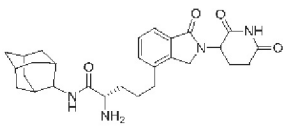
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида. После снятия защиты трифторуксусной кислотой продукт непосредственно отделяли с помощью ВЭЖХ, 51 мг, выход 94%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,04 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,15 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=17,0, 4,2 Гц, 1H), 3,85 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,39 (ddd, J=26,3, 13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,63 (ddd, J=68,6, 36,4, 13,9 Гц, 17H).

Пример 175: (2S)-2-ацетиламино-N-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-) пентанамид (175)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 16,8 мг, выход 50%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,2, 3,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,44 (dt, J=7,4, 6,9 Гц, 2H), 7,26-7,09 (m, 3H), 7,05 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,27 (q, J=8,1 Гц, 1H), 5,13 (ddd, J=13,3, 4,8, 3,8 Гц, 1H), 4,36 (ddd, J=32,6, 31,1, 17,1 Гц, 3H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 3H), 2,45-2,29 (m, 2H), 1,98 (dddd, J=15,4, 9,8, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,63 (dd, J=18,5, 6,0 Гц, 3H).

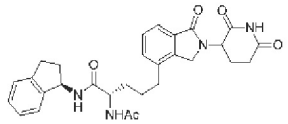
Пример 176: (2S)-N-((1S,3S,5S,7S)-адамантан-2-)-2-амино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (176)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида. После снятия защиты

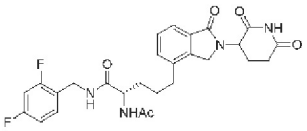
трифторуксусной кислотой продукт непосредственно отделяли с помощью ВЭЖХ, 47 мг, выход 87%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,45 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=17,1, 3,2 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 3H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,01 (s, 4H), 1,89 (s, 6H), 1,73-1,48 (m, 10H).

Пример 177: (2S)-2-ацетиламино-N-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (177)



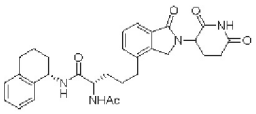
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 24,3 мг, выход 72%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,29-7,12 (m, 4H), 5,33-5,21 (m, 1H), 5,15 (dd, J=13,0, 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=17,4, 6,7 Гц, 1H), 4,30 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=13,1, 10,9, 3,5 Гц, 2H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 3H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,02 (dd, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 3H).

Пример 178: (2S)-2-ацетиламино-N-(2,4-дифторбензил)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (178)



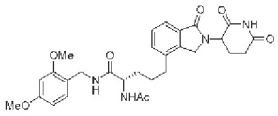
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 37 мг, выход 65%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 8,48 (td, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (td, J=8,6, 6,8 Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,02 (td, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,0, 4,8 Гц, 1H), 4,34-4,23 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 3H), 2,40 (ddd, J=16,7, 13,2, 5,1 Гц, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 3H).

Пример 179: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафтил-1-)пентанамид (179)



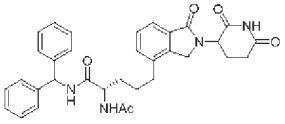
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 22,4 мг, выход 67%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,26 (dd, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,1, 2,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,44 (dt, J=7,5, 6,9 Гц, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,06 (dt, J=12,5, 5,3 Гц, 3H), 5,13 (ddd, J=13,2, 4,9, 3,3 Гц, 1H), 4,95 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,36 (ddd, J=37,5, 31,1, 17,1 Гц, 3H), 2,92 (tdd, J=17,3, 5,1, 1,6 Гц, 1H), 2,80-2,55 (m, 5H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 5H), 1,77-1,55 (m, 6H).

Пример 180: (2S)-2-ацетиламино-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(2-(2,6-дипиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (180)



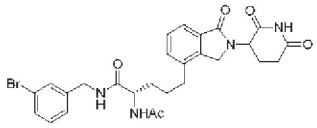
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 39,3 мг, выход 65%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 8,20 (td, J=5,9, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=12,9, 4.9 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=17,0, 6,9 Гц, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,28 (dd, J=17,1, 3,9 Гц, 1H), 4,17 (dd, J=15,2, 5,8 Гц, 1H), 4,10 (ddd, J=15,4, 5,7, 1,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,75-1,47 (m, 4H).

Пример 181: (2S)-2-ацетиламино-N-бензгидрил-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (181)



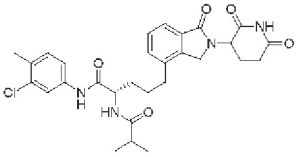
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 21,5 мг, выход 58%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8,92 (dd, J=8,5, 5,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,38-7,18 (m, 10H), 6.10 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=12,9, 5,2 Гц, 1H), 4,49 (dt, J=7,8, 5,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=17,1, 2,3 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=17,1, 7,2 Гц, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,83 (d, J=1,5 Гц, 3H), 1,74-1,44 (m, 4H).

Пример 182: (2S)-2-ацетиламино-N-(3-бромбензил)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (182)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 38,8 мг, выход 63%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 8,54 (td, J=6,1, 2,3 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,29-7,19 (m, 2H), 5,14 (ddd, J=13,3, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,2, 7,6 Гц, 1H), 4,30 (ddd, J=17,4, 11,1, 4,4 Гц, 4H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,71 (dt, J=11,5,7,0 Гц, 1H), 1,64-1,51 (m, 3H).

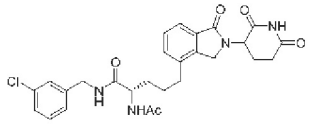
Пример 183: (2S)-N-(3-хлор-4-метилфенил)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-2-изобутириламинопентанамид (183)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 26,5 мг, выход 44%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (d, J=4,2 Гц, 1H), 10,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,57 (dd, J=6,6, 1,8 Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,3, 2,1

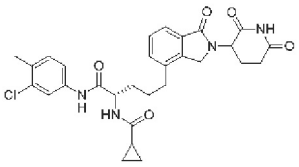
Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,7, 5,7 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=17,0, 11,7 Гц, 2H), 4,28 (dd, J=17,1, 5,4 Гц, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,68 (t, J=1,1 Гц, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,34 (ddd, J=15,4, 13,2, 5,0 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,82-1,53 (m, 4H), 1,05-0,93 (m, 6H).

Пример 184: (2S)-2-ацетиламино-N-(3-хлорбензил)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (184)



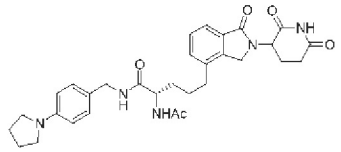
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 34 мг, выход 60%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 8,54 (td, J=5,9, 2,4 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=7,9, 8,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (td, J=8,6, 6,8 Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 5,14 (td, J=13,5, 1,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,2, 7,3 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=17,0, 4,8 Гц, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 3H), 2,00 (ddd, J=10,4, 13,2, 5,7 Гц, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,65-1,49 (m, 3H).

Пример 185: N-((2S)-1-((3-хлор-4-метилфенил)амино)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксопентил-2-) циклопропилформамид (185)



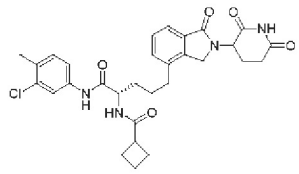
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 21,9 мг, выход 36%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (d, J=3,7 Гц, 1H), 10,22 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=3,5, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=14,0, 4,9 Гц, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,28 (dd, J=17,1, 7,1 Гц, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,69 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (tdd, J=9,9, 6,2, 3,9 Гц, 1H), 1,83-1,55 (m, 5H), 0,65 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 4H).

Пример 186: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(4-(пирролидин-1-)бензил)пентанамид (186)



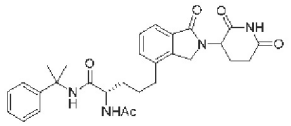
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 32 мг, выход 52%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 8,31 (td, J=5,8, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,43 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,5, 5,2 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=17,1, 10,4 Гц, 1H), 4,29 (ddd, J=22,5, 11,9, 4,6 Гц, 2H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,16 (td, J=6,4, 2,2 Гц, 4H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,60 (dt, J=5,9, 4,6 Гц, 3H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 3H).

Пример 187: N-((2S)-1-((3-хлор-4-метилфенил)амино)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксопентил-2-) циклобутилкарбоксамид (187)



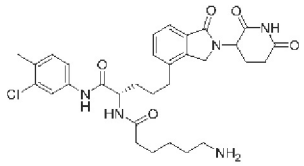
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 24,2 мг, выход 39%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (d, J=3,7 Гц, 1H), 10,18 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=3,2, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=6,6, 1,7 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,12 (ddd, J=13,3, 5,0, 1,5 Гц, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 4,27 (dd, J=17,1, 5,2 Гц, 1H), 3,11 (p, J=8,3 Гц, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 3H), 1,87 (dt, J=17,7, 8,7 Гц, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 3H).

Пример 188: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(2-фенилпропил-2-)пентанамид (188)



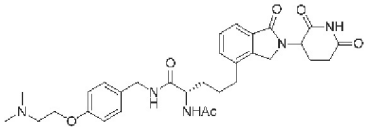
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 36,5 мг, выход 65%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 8,16 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,47 (ddd, J=13,4, 9,8, 4,2 Гц, 2H), 7,29 (dd, J=5,7, 4,2 Гц, 2H), 7,23 (td, J=7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,18-7,11 (m, 1H), 5,15 (ddd, J=13,1, 5,1, 1,3 Гц, 1H), 4,49-4,36 (m, 2H), 4,28 (dd, J=17,3, 6,2 Гц, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 3H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,72-1,45 (m, 10H).

Пример 189: 6-амино-N-((2S)-1-((3-хлор-4-метилфенил)амино)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксопентил-2-)гексанамид (189)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 23,9 мг, выход 37%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (d, J=3,2 Гц, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,20 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,8, 6,4 Гц, 4H), 7,57 (dd, J=6,6, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=11,3, 10,3, 4,7 Гц, 3H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,1, 11,9 Гц, 2H), 4,28 (dd, J=17,1, 4,6 Гц, 1H), 2,93 (ddd, J=17,6, 11,8, 4,9 Гц, 1H), 2,70 (dt, J=19,6, 6,6 Гц, 4H), 2,60 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,99 (dd, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 1,84 1,57 (m, 4H), 1,51 (tt, J=15,6, 7,7 Гц, 4H), 1,26 (dt, J=13,7, 6,9 Гц, 2H).

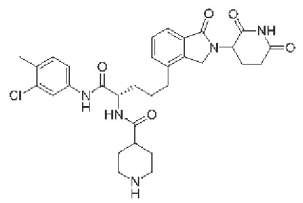
Пример 190: (2S)-2-ацетиламино-N-(4-(2-(диметиламино)этокси)бензил)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин)-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (190)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-

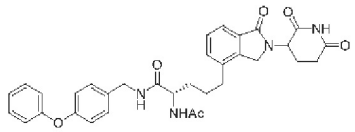
диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 35,4 мг, выход 56%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 8,42 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,6, 4,8 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=16,8, 7,5 Гц, 1H), 4,34-4,23 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,04 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,76 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,61 (dd, J=25,9, 7,7 Гц, 3H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 3H).

Пример 191: N-((2S)-1-((3-хлор-4-метилфенил)амино)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксопентил-2-)пиперидин-4-карбоксамид (191)



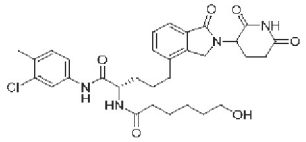
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 33,8 мг, выход 52%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (d, J=4,8 Гц, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,97 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,67-8,49 (m, 1H), 8,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (t, J=2,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=6,6, 1,8 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,38 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,28 (dt, J=5,9, 3,5 Гц, 1H), 3,30-3,17 (m, 2H), 3,01-2,76 (m, 3H), 2,68 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,37 (ddd, J=26,3, 13.1, 4,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (td, J=10,3, 5,1 Гц, 1H), 1,91-1,53 (m, 8H).

Пример 192: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(4-феноксибензил)пентанамид (192)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 39 мг, выход 61%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 8,49 (td, J=5,9, 2,1 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,13 (td, J=7,4, 0,5 Гц, 1H), 6,99-6,91 (m, 4H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17.2, 7,4 Гц, 1H), 4,32 (ddd, J=13,6, 8,5, 3,6 Гц, 2H), 4,25 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,71-2,55 (m, 3H), 2,40 (ddd, J=17,5, 13,8, 5,6 Гц, 1H), 2,00 (ddd, J=8,4, 5,8, 3,2 Гц, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 3H).

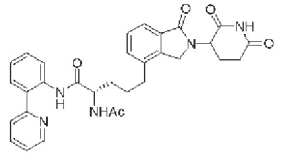
Пример 193: N-((2S)-1-(3-хлор-4-метиланилин)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксопентил-2-)-6-гидроксигексанамид (193)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, твердое вещество белого цвета, 48 мг, выход 69%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 10,16 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,57 (dd, J=6,4, 2,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 3,5 Гц, 1H), 4,47-

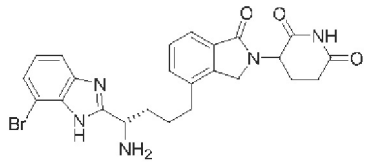
4,37 (m, 2H), 4,29 (dt, J=17,1, 5,6 Гц, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,93 (t, J=13,9 Гц, 1H), 2,68 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,59 (d, J=17,3 Гц, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,99 (dd, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 1,78-1,56 (m, 4H), 1,48 (dt, J=15,1, 7,5 Гц, 2H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H).

Пример 194: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(2-(пиридин-2-)фенил)пентанамид (194)



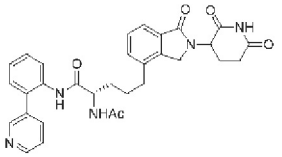
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 19,5 мг, выход 67%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,17 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,72-8,68 (m, 1H), 8,43 (dd, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=8,2, 0,6 Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=12,4, 9,6, 4,5 Гц, 3H), 7,21 (td, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,44-2,27 (m, 1H), 1,99 (dtd, J=12,5, 5,1, 2,4 Гц, 1H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,75-1,55 (m, 3H).

Пример 195: 3-(4-((S)-4-амино-4-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (195)



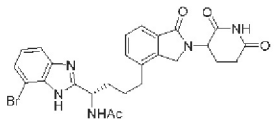
3-бром-о-фенилендиамин (75 мг, 0,4 ммоль), (2R)-2-трет-бутоксикарбониламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-) пентановая кислота (92 мг, 0,2 ммоль) и HOBt (54 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (84 мкл, 0,6 ммоль) и HATU (152 мг, 0,4 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре. Реакция в полученном растворе протекала с перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. Завершение реакции конденсации контролировали с помощью ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли 5 мл уксусной кислоты, реакционный раствор нагревали до 110°C с обратным холодильником в течение 2 часов. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью ВЭЖХ с получением 84 мг целевого продукта: 3-(4-((S)-4-амино-4-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион, в виде твердого вещества белого цвета, выход 82%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,56 (dd, J=8,2, 3,0 Гц, 2H), 7,43 (q, J=7,6 Гц, 3H), 7,14 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 4,50 (t, J=6,5 Гц, 1H), 4,31 (ddd, J=24,0, 19,8, 12,0 Гц, 3H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,64 (dd, J=19,6, 12,5 Гц, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,41-2,22 (m, 1H), 2,01 (dd, J=14,6, 8,4 Гц, 3H), 1,75-1,54 (m, 2H).

Пример 196: (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-(2-(пиридин-3-)фенил)пентанамид (196)



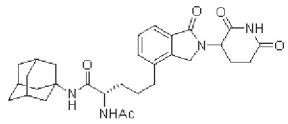
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 21,4 мг, выход 70%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (d, J=3,0 Гц, 1H), 9,53 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,49 (dt, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (ddd, J=7,7, 3,8, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,52-7,40 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 3H), 5,14 (dd, J=12,5, 5,2 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,3, 9,0 Гц, 1H), 4,30 (ddd, J=18,9, 13,1, 3,5 Гц, 2H), 2,93 (t, J=14,7 Гц, 1H), 2,60 (t, J=7,1 Гц, 3H), 2,38 (ddd, J=20,5, 14,9, 4,7 Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,66-1,40 (m, 4H).

Пример 197: N-((1S)-1-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил) ацетамид (197)



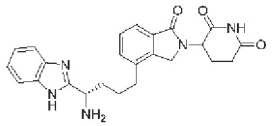
3-(4-((S)-4-амино-4-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (31 мг, 0,061 ммоль) растворяли в 10 мл сухого дихлорметана. Последовательно добавляли триэтиламин (85 мкл, 0,61 ммоль) и ацетилхлорид (5 мкл, 0,072 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре и продолжали перемешивание для протекания реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции раствор экстрагировали этилацетатом, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и сушили при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью ВЭЖХ для получения 15,5 мг продукта с выходом 46%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,63 (d, J= 14,9 Гц, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=5,3, 3,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,1, 5,2 Гц, 3H), 7,36 (dd, J=7,6, 4,4 Гц, 1H), 7,09 (td, J=7,5, 3,0 Гц, 1H), 5,26-5,07 (m, 2H), 4,50-4,18 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,71 (dd, J=16,9, 8,1 Гц, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,35 (ddd, J=12,5, 10,5, 4,4 Гц, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,76-1,52 (m, 2H).

Пример 198: (2S)-2-ацетиламино-N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (198)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 15 мг, выход 49%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,44 (ddd, J=13,0, 10,7, 6,4 Гц, 3H), 5,15 (dd, J=13,4, 5,3 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=16,9, 6,6 Гц, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,62 (ddd, J=19,9, 7,6, 3,5 Гц, 3H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,81 (d, J=2,1 Гц, 9H), 1,67-1,43 (m, 10H).

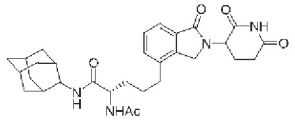
Пример 199: 3-(4-((S)-4-амино-4-(1H-бензо(d)имидазол-2-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (199)



Способ получения был таким же, как и для 3-(4-((S)-4-амино-4-(7-бром-1H-бензо[d] имидазол-2-)бутил)-1-оксоизоиндолин--2-)пиперидин-2,6-дион, 37 мг, выход 43%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55 (dd, J=5,6, 2,9 Гц, 1H), 7,53-7,47

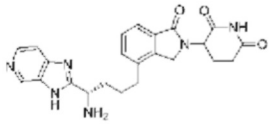
(m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=21,6, 17,2 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=14,5, 7,8 Гц, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,30 (tdd, J= 26,1, 13,0, 4,4 Гц, 2H), 1,96 (ddd, J=17,0, 12,2, 6,0 Гц, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,73-1,55 (m, 2H).

Пример 200: (2S)-2-ацетиламино-N-((1S,3S,5S,7S)-адамантан-2-)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-) пентанамид (200)



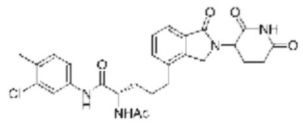
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 15,3 мг, выход 47%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=7,3, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (ddd, J=19,3, 15,4, 4,6 Гц, 2H), 4,27 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,80 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 3H), 2,40 (ddd, J=22,7, 13,5, 4,5 Гц, 1H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,91-1,38 (m, 20H).

Пример 201: 3-(4-((8)-4-амино-4-(3H-имидазол[4,5-c]пиридин-2-)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (201)



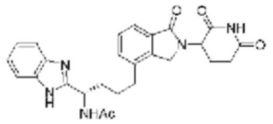
Способ получения был таким же, как и для 3-(4-((8)-4-амино-4-(7-бром-1H-бензо[d] имидазол-2-)бутил)-1-оксоизоиндолин--2-)пиперидин-2,6-дион, 47 мг, выход 54%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,04 (d, J=53,3 Гц, 2H), 8,58 (dd, J= 29,1, 6,2 Гц, 1H), 8,13 (dd, J=51,3, 6,3 Гц, 1H), 7,63-7,51 (m, 1H), 7,43 (d, J=4,0 Гц, 2H), 5,12 (d,J=11,0 Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 3H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,18 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,05-1,87 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 2H).

Пример 202: (2S)-2-ацетиламино-N-(3-хлор-4-метилфенил)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)пентанамид (202)



Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 34 мг, выход 60%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 10,17 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=3,3, 2,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,37 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=16,9, 13,3 Гц, 2H), 4,27 (dd, J=17,1, 4,5 Гц, 1H), 3,00 2,86 (m, 1H), 2,68 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,59 (ddd, J=7,4, 6,7, 2,4 Гц, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,80-1,53 (m, 4H).

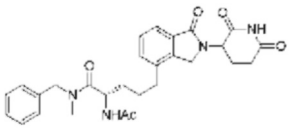
Пример 203: N-((1S)-1-(-1H-бензо[d]имидазол-2-)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)амид (203)



Способ получения был таким же, как и для N-((1S)-1-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-

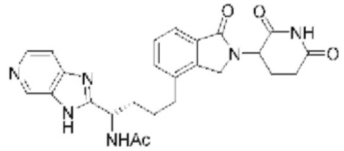
2-)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)ацетамид, 18,5 мг, выход 74%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55 (dd, J=5,6, 2,9 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=21,6, 17,2 Гц, 1H), 4,23 (dd,J=14,5, 7,8 Гц, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,30 (tdd, J=26,1, 13,0, 4,4 Гц, 2H), 1,96 (ddd, J=17,0, 12,2, 6,0 Гц, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,73-1,55 (m, 2H).

Пример 204: (2S)-2-ацетиламино-N-бензил-5-(2-(2,6-оксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-метилпентанамид (204)



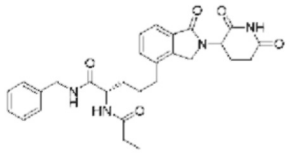
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 17 мг, выход 52%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,20 (ddd, J=9,9, 9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,18 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,17-5,09 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,64-4,18 (m, 4H), 2,99-2,75 (m, 4H), 2,64 (ddd, J=20,4, 15,7, 4,6 Гц, 3H), 2,39 (ddd, J=22,0, 16,2, 7,2 Гц, 1H), 2,01 (dd, J=10,9, 5,0 Гц, 1H), 1,80 (d, J=34,8 Гц, 3H), 1,73-1,40 (m, 4H).

Пример 205: N-((1S)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-(3H-имидазол[4,5-c]пиридин-2-)бутил) ацетамид (205)



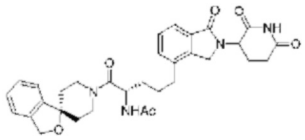
Способ получения был таким же, как и для N-((1S)-1-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-)-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)бутил)ацетамида, 9,2 мг, выход 29%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 5,21-5,09 (m, 2H), 4,43 (t, J=16,5 Гц, 1H), 4,28 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,76-2,57 (m, 3H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,76-1,59 (m, 2H).

Пример 206: (2S)-N-бензил-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-2-пропионамидопентанамид (206)



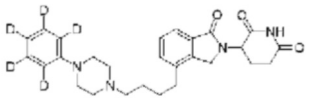
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 32 мг, выход 58%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,44 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,1 Гц, 3H), 5,75 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=11,8, 3,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=17,0, 6,9 Гц, 1H), 4,38-4,20 (m, 4H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,61 (d, J=19,4 Гц, 3H), 2,39 (dd, J=27,6, 13,5 Гц, 1H), 2,14 (dd, J=14,8, 7,2 Гц, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,77-1,46 (m, 4H), 0,98 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 207: N-((2S)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-1-оксо-1-(3H-спиро [изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил-2-)ацетамид (207)



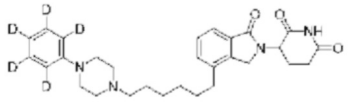
Способ синтеза был таким же, как и для (2S)-2-ацетиламино-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-)-1-оксоизоиндолин-4-)-N-фенилпентанамида, 32,3 мг, выход 51%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 8,17 (dd, J=18,4, 7,4 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,47 (dd, J=6,9, 3,2 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 3H), 7,24-7,06 (m, 1H), 5,15 (dd, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 5,01 (d, J=3,8 Гц, 2H), 4,81 (dd, J=7,5, 4,3 Гц, 1H), 4,55-4,23 (m, 3H), 3,88 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,04-2,82 (m, 2H), 2,80-2,55 (m, 3H), 2,41 (ddd, J=22,3, 15,0, 9,5 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=14,8, 5,4 Гц, 1H), 1,85 (d, J=5,0 Гц, 3H), 1,78-1,48 (m, 7H).

Пример 208: 3-(1-оксо-4-(4-(4-(фенил-d5) пиперазин-1-)бутил)изоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (208)



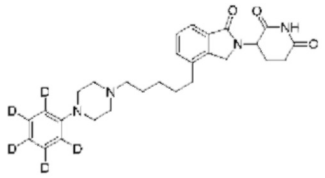
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 9,8 мг, выход 14%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,5, 3,1 Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 5,13 (dd,J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,14-3,06 (m, 4H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 5H), 2,35 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,64 (dt, J=15,1, 7,5 Гц, 2H), 1,51 (dt, J=14,3, 7,3 Гц, 2H).

Пример 209: 3-(1-оксо-4-(6-(4-(фенил-d5)пиперазин-l-)гексил)изоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (209)



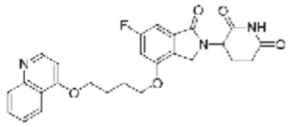
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 51,1 мг, выход 68%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H),3,32 (s, 4H), 3,14-3,06 (m, 4H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,32 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 4H).

Пример 210: 3-(1-оксо-4-(5-(4-(фенил-d5)пиперазин-1-)пентил)изоиндолин-2-) пиперазин-2,6-дион (210)



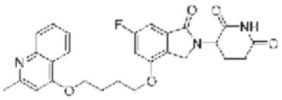
Способ получения был таким же, как и для 3-(1-оксо-4-(5-(2-фенилпирролин-1-) пентил)индолин-2-)пиперидин-2,6-диона, 24 мг, выход 32,7%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,56 (dd, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,10 (s, 4H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 3H), 2,46-2,27 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,63 (dd, J=15,1, 7,7 Гц, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, J=13,8, 6,9 Гц, 2H).

Пример 211: 3-(6-фтор-1-оксо-4-(4-(хинолин-4-оксо)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (211)



Способ получения был таким же, как и для 3-(6-фтор-4-(4-((2-метилхинолин-4-)окси)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона (Пример 212), и получали 19,0 мг твердого вещества белого цвета, выход 43,2%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 5,08 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,35 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,27 (dd, J=11,5, 5,3 Гц, 3H), 4,14 (d,J=17,4 Гц, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m,1H), 2,11-1,91 (m, 5H).

Пример 212: 3-(6-фтор-4-(4-((2-метилхинолин-4-)окси)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-дион (212)



Этап 1: 5-фтор-2-метил-3-нитробензойную кислоту растворяли в 20 мл метанола, добавляли тионилхлорид (728 мкл, 10,04 ммоль) в условиях ледяной бани, нагревая с обратным холодильником в течение 3 часов. После завершения реакции сушили центрифугированием, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным хлоридом натрия и сушили с получением 1,025 г целевого продукта с выходом 96%.

Этап 2: Метил 5-фтор-2-метил-3-нитробензоат (1,02 г, 4,8 ммоль) растворяли в 20 мл метанола, добавляли 10% Pd/C (110 мг) и вводили в реакцию с водородом при комнатной температуре и нормальном давлении в течение ночи. После завершения реакции с контролем с помощью ТСХ, реакционный раствор фильтровали с отсасыванием, твердое вещество промывали метанолом (20 мл × 1); а фильтрат концентрировали с получением 918 мг бесцветного жидкого метил-3-амино-5-фтор-2-метил-бензолформиата, который непосредственно используют на следующем этапе.

Этап 3: по каплям добавляли метил 3-амино-5-фтор-2-метилбензоат (918 мг, неочищенный продукт) и 10% H_2SO_4 (1,54 мл, 28,71 ммоль), водный раствор нитрита натрия (505 мг, 7,32) (5 мл) при 0°C и вводили в реакцию при той же температуре в течение 1 часа, затем добавляли 50% H_2SO_4 (7,65 мл, 143,55 ммоль) и нагревали до 100°C для прохождения реакции в течение 1 часа. После завершения реакции с контролем с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали и добавляли 20 мл воды и 100 мл этилацетата, встряхивали до достижения однородности и разделяли, при этом водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), а объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с получением 415 мг продукта с двухэтапным выходом 47%.

Этап 4: метил 5-фтор-3-гидрокси-2-метилбензоат (410 мг, 2,23 ммоль) растворяли в 20 мл ДМФА, добавляли 60% гидрид натрия (107 мг, 2,67 ммоль) при 0°C и проводили реакцию в течение 1 часа. По каплям добавляли хлорметилметиловый эфир (203 мкл, 2,67 ммоль) при той же температуре, затем нагревали до комнатной температуры и оставляли для протекания реакции в течение 2 часов. Контроль реакции до ее завершения

осуществляли с помощью ТСХ, останавливали водой, экстрагировали этилацетатом, разделяли, а органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением 430 мг продукта с выходом 84%.

Этап 5: метил 5-фтор-3-метоксиметокси-2-метилбензоат (425 мг, 1,86 ммоль) и NBS (398 мг, 2,23 ммоль) растворяли в 15 мл четыреххлористого углерода, затем добавляли 70% пероксида бензоила (65 мг, 0,186 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, концентрировали при пониженном давлении и разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 545 мг твердого вещества желтого цвета, выход 95,4%.

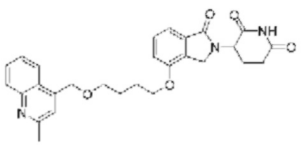
Этап 6: N, N-диизопропилэтиламин (873 мкл, 5,28 ммоль) добавляли к суспензии метил-2-бромметил-5-фтор-3-метоксиметоксибензоата (540 мг, 1,76 ммоль) и гидрохлорид метил 4,5-диамино-5-оксопентаноата (413 мг, 2,11 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), и проводили реакцию при 40°C в течение ночи. После завершения реакции раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, последовательно промывали водой и насыщенным хлоридом натрия, сушили, концентрировали и непосредственно использовали на следующем этапе.

Этап 7: неочищенный продукт от предыдущего этапа добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл, добавляли 10 мл 4М раствора соляной кислоты в диоксане и 1 мл метанола, проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа, затем сушили центрифугированием и очищали колоночной хроматографией с получением 300 мг целевого продукта, выход (два этапа) 55%.

Этап 8: метил 5-амино-4-(6-фтор-4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (35 мг, 0,11 ммоль) добавляли в круглодонную колбу емкостью 50 мл, затем добавляли 4-((2-метилхинолин-4-)окси)-1-бутанол (51 мг, 0,22 ммоль, 2 экв.) и трифенилфосфин (58 мг, 0,22 ммоль, 2 экв.). Реакционную систему заменяли азотом и добавляли 5 мл безводного тетрагидрофурана. В реакционную систему добавляли диизопропилазодикарбоксилат (43 мкл, 0,22 ммоль, 2 экв.) для протекания реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, концентрировали при пониженном давлении и получали 56,8 мг продукта путем очистки колоночной хроматографией с выходом 98%.

Этап 9: продукт, полученный на предыдущем этапе (56,8 мг, 0,108 ммоль), растворяли в безводном ТГФ, добавляли трет-бутоксид калия (13 мг, 0,12 ммоль) при 0°C, и реакция протекала при той же температуре в течение 30 мин. Для остановки реакции добавляли 1N HCl, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 20,1 мг твердого вещества белого цвета, выход 37,9%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 7,67 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J= 7,4, 1,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,08 (dd, J=13,5, 4,9 Гц, 1H), 4,36-4,23 (m, 5H), 4,14 (d, J=17,3 Гц, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 4H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 5H).

Пример 213: 3-(4-(4-((2-метилхинолин-4-)метокси)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (213)



Этап 1: в круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли индолин-2,3-дион (1 г,

6,87 ммоль), добавляли КОН (3,6 г, 54,4 ммоль) в воде (7,2 мл) и перемешивали в течение 5 минут, добавляли 12 мл ацетона и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции pH доводили до 5-6 с помощью 1N HCl, осаждали твердый осадок и фильтрованием получали 666 мг продукта с выходом 52%.

Этап 2: хинолин-4-карбоновую кислоту (665 мг, 3,55 ммоль) растворяли в 25 мл безводного ТГФ, добавляли триэтиламин (598 мкл, 4,62 ммоль) и по каплям добавляли изопропилхлорформиат (635 мкл, 4,62 ммоль) на ледяной бане. Через 0,5 часа добавляли бор гидрид натрия (403 мг, 10,65 ммоль) в воде (5 мл), и реакция проходила при той же температуре в течение 2 часов. После завершения реакции раствор сушили центрифугированием, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением 390 мг продукта, выход 63%.

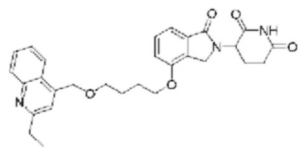
Этап 3: хинолин-4-метанол (100 мг, 0,577 ммоль) растворяли в 6 мл безводного ТГФ, и полностью охлаждали до 0°C. Добавляли 60% гидрид натрия (35 мг, 0,87 ммоль) и проводили реакцию при той же температуре в течение 0,5 ч, затем добавляли 1,4-дибромбутан (206 мкл, 0,866 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции ее останавливали водой, экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили и очищали колоночной хроматографией, 83 мг, выход 47%.

Этап 4: 4-((4-бромбутокси) метил)-2-метилхинолин (44,7 мг, 0,145 ммоль) и метил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-)-5-оксопентаноат (42 мг, 0,145 ммоль) растворяли в 6 мл ацетонитрила, добавляли безводный карбонат калия (20 мг, 0,145 ммоль) и нагревали до 80°C для протекания реакции в течение 48 часов. После завершения реакции раствор фильтровали и сушили центрифугированием, очищали колоночной хроматографией с получением 38,3 мг продукта, выход 51%.

Этап 5: продукт, полученный на предыдущем этапе (38,3 мг, 0,074 ммоль), растворяли в 6 мл ТГФ, добавляли трет-бутоксид калия (9 мг, 0,081 ммоль) при 0°C и проводили реакцию в течение 0,5 ч при той же температуре, добавляли IN HC1 для остановки реакции, а раствор разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили, центрифугировали, очищали с помощью ВЭЖХ с получением 17,7 мг твердого вещества белого цвета, выход 49%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,36 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,21 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,65 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,56 (d, J=17,5 Гц, 1H),2,45-2,32 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 4H).

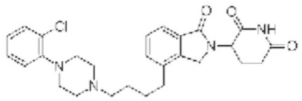
Пример 214: 3-(4-(4-((2-этилхинолин-4-)метокси)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-) пиперидин-2,6-дион (214)



Способ получения был таким же, как и для 3-(4-(4-((2-метилхинолин-4-)метокси) бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-)пиперидин-2,6-диона, получали 16,5 мг твердого вещества белого цвета, выход 35,1%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=13,6, 5,7 Гц, 2H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,97 (s,

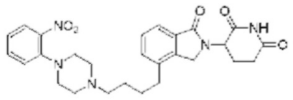
2H), 4,35 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,21 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,66 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,91 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,56 (d, J=18,5 Гц, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H),1,89-1,74 (m, 4H), 1,29 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 215: 3-(4-(4-(4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (215)



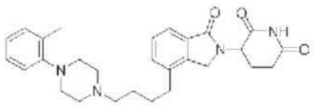
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,5, 3,1 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,39 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,14 (dd, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,03 (td, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 5,14 (dd,J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d,J=17,1 Гц, 1H), 3,02-2,84 (m, 5H), 2,68 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=20,8 Гц, 5H), 2,48-2,36 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H). 1,70 1,60 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{27}H_{31}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$: 495,21, получено значение 495,52.

Пример 216: 3-(4-(4-(4-(2-нитрофенил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (216)



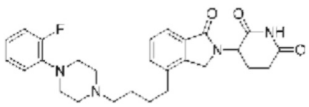
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,78 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J=7,4, 4,3, 1,6 Гц, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,30 (d,J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (t,J=7,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,00-2,87 (m, 5H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 4H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,02 (ddd, J=12,1, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 1,63 (dt, J=14,7, 7,5 Гц, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{27}H_{31}N_5O_5$ $[M+H]^+$: 506,23, получено значение 506,44.

Пример 217: 3-(1-оксо-4-(4-(4-(о-толил)пиперазин-1-ил)бутил)изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (217)



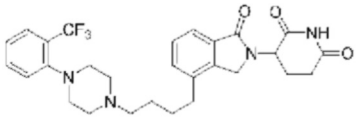
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,6, 3,0 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,13 (t, J=7,7 Гц, 2H), 6,99 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,94 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,93 (ddd, J=17,3, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,83 (t, 4H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,64-2,53 (m, 5H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,52 (dt, J=15,5, 7,8 Гц, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{34}N_4O_3$ $[M+H]^+$: 475,26, получено значение 475,49.

Пример 218: 3-(4-(4-(4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (218)



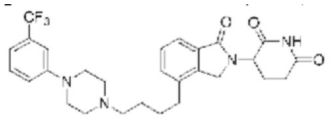
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,5, 3,2 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,92 (ddd, J=17,6, 13,7, 5,5 ГцДН), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,67-2,52 (m, 5H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H). Величина пика UPLC MS (ESI), рассчитанная для $C_{27}H_{31}FN_4O_3$ $[M+H]^+$: 479,24, получено значение 479,47.

Пример 219: 3-(1-оксо-4-(4-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)бутил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (219)



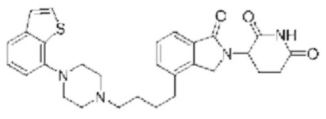
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,65 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,33 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,00-2,85 (m, 5H), 2,68 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,65-2,53 (m, 5H), 2,48-2,36 (m, 3H), 2.07-1,98 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{31}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$: 529,23, получено значение 529,39.

Пример 220: 3-(1-оксо-4-(4-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)бутил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (220)



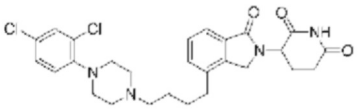
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dt, J=7,6, 3,8 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42 (dd, J=14,7, 6,4 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,22 (t, 4H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,65-2,53 (m, 5H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{31}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$: 529,23, получено значение 529,41.

Пример 221: 3-(4-(4-(4-(бензотиофен-7-ил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (221)



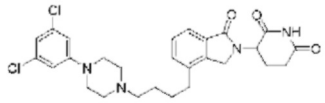
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,69 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,39 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,14 (dd, J= 13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,49 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,69(t, J=7,5 Гц,2H), 2,64-2,54 (m, 5H), 2,47-2,38 (m, 3H), 2,06 1,98 (m, 1H),1,72-1,62 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_4O_3S$ $[M+H]^+$: 519,22, получено значение 517,47.

Пример 222: 3-(4-(4-(4-(2,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (222)



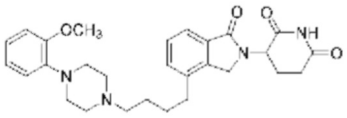
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,2, 3,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d,J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,99-2,87 (m, 5H), 2,67 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,08-1,95 (m,1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H). Величина пика UPLC MS (ESI), рассчитанная для $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 529,17, получено значение 529,35.

Пример 223: 3-(4-(4-(4-(3,5-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (223)



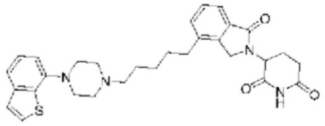
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 6,91 (d, J=1,6 Гц, 2H), 6,84 (t, J=1,5 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,22-3,15 (m, 4H), 2,98-2,86 (m,1H), 2,67 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 5H), 2,33 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 529,17, получено значение 529,53.

Пример 224: 3-(4-(4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (224)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,86 (d, J= 2,6 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,98-2,87 (m, 5H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H),2,48-2,42 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{34}N_4O_4$ $[M+H]^+$: 491,26, получено значение 491,53.

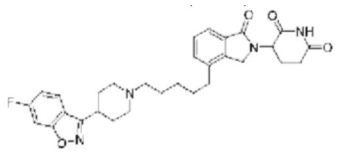
Пример 225: 3-(4-(5-(4-(бензотиофен-7-ил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (225)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,69 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=6,2, 2,3 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,39 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,14 (dd,J= 13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,10-3,01(m, 4H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 5H), 2,44 (dd, J=13,3, 4,4 Гц, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,36 (dt, J=8,6, 5,6 Гц, 2H), 1,28-1,18 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS

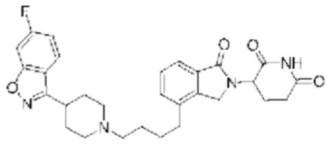
(ESI), рассчитанная для C30H34N4O3S $[M+H]^+$: 531,24, получено значение 531,47.

Пример 226: 3-(4-(5-(4-(6-фторбензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (226)



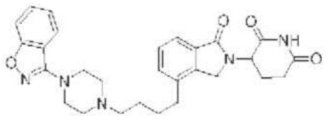
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,28 (td, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,60 (d, J=17,8 Гц, 1H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,17-1,95 (m, 5H), 1,83 (dd, J=22,7, 12,1 Гц, 2H), 1,64 (dt, J=15,2, 7,6 Гц, 2H), 1,51 (dd, J=13,1, 6,9 Гц, 2H), 1,36 (dd, J=13,4, 6,3 Гц, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{33}FN_4O_4$ $[M+H]^+$: 533,25, получено значение 533,51.

Пример 227: 3-(4-(4-(4-(6-фторбензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (227)



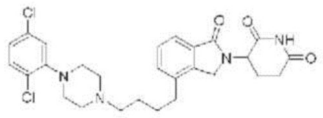
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28 (td, J=9,2, 2,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,60 (d, J=16,8 Гц, 1H), 2,47-2,38 (m, 3H), 2,17 (t, J=10,2 Гц, 2H), 2,04 (dd, J=13,4, 9,5 Гц, 3H), 1,84 (dd, J=24,4, 11,9 Гц, 2H), 1,64 (dt, J=15,3, 7,8 Гц, 2H), 1,53 (dt, J=14,7, 7,5 Гц, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{31}FN_4O_4$ $[M+H]^+$: 519,23, получено значение 519,53.

Пример 228: 3-(4-(4-(4-(бензизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (228)



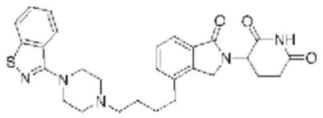
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,29 (dt, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,46 (t, J=4,1 Гц, 4H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,54 (t, J=4,1 Гц, 4H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,38 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для C28H31 N5O4 $[M+H]^+$: 502,24, получено значение 502,53.

Пример 229: 3-(4-(4-(4-(2,5-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (229)



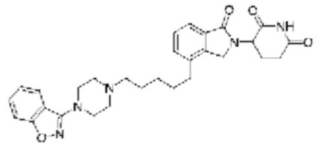
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 11,00 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,97 (t, J=5,6 Гц,4H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,48 (t, J=5,6 Гц,4H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,36 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{27}H_{30}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$: 529,17, получено значение 529,45.

Пример 230: 3-(4-(4-(4-(бензизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)бутил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (230)



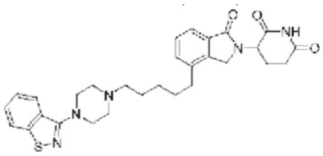
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,51-7,40 (m, 3H), 5,14 (dd, J=13.3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,48-3,38 (m, 4H)5 2,99-2,86 (m, 1H), 2,69 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,65-2,54 (m, 5H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,07-1.96 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{31}N_5O_3S$ $[M+H]^+$: 518,21, получено значение 518,45.

Пример 231: 3-(4-(5-(4-(бензизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (231)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,53-3,39 (m, 4H), 2,92 (ddd, J=18,4, 13,6, 5,2 Гц, 1H), 2,66 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,59 (dd, J=11,2, 8,5 Гц, 1H), 2,55-2,51 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,33 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,64 (dt, J=15,3, 7,8 Гц, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{33}N_5O_4$ $[M+H]^+$: 516,25, получено значение 516,51.

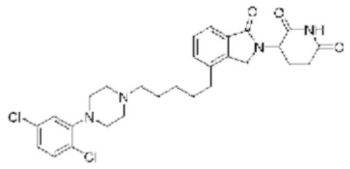
Пример 232: 3-(4-(5-(4-(бензизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (232)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 8,04 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 5,14 (dd, J=13.4, 5,3 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,3 Гц, 1H), 3,47-3,37 (m, 4H), 2,92-2,86 (m,

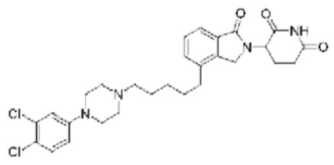
1H), 2,70-2,54 (m, 7H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,34 (d, J=8,1 Гц, 2H), 2,06-1.97 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,53 (dt, J=10,4, 5,1 Гц, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{33}N_5O_3S$ $[M+H]^+$: 532,23, получено значение 532,53.

Пример 233: 3-(4-(5-(4-(2,5-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (233)



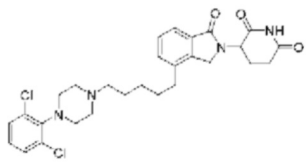
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,99-2,95 (m, 4H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 543,19, получено значение 543,47.

Пример 234: 3-(4-(5-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (234)



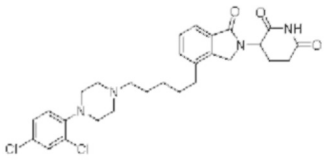
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,37 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,14 (t, J=2,4 Гц, 4H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,65 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,45 (t, J=8,0 Гц, 4H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,29 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 543,19, получено значение 543,42.

Пример 235: 3-(4-(5-(4-(2,6-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (235)



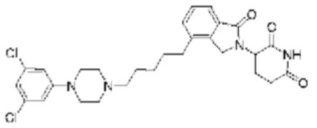
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dd, J=6,1, 2,3 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,12 (t, J=3,2 Гц,4H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 543,19, получено значение 543,51.

Пример 236: 3-(4-(5-(4-(2,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (236)



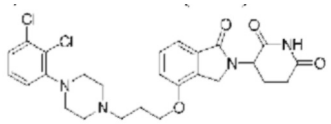
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,97-2,92 (m, 4H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,65 (t, J=4,0 Гц, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,48-2,47 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,32 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 543,19, получено значение 543,42.

Пример 237: 3-(4-(5-(4-(3,5-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (237)



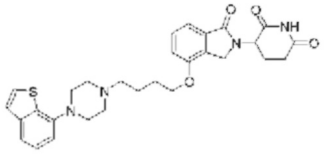
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 6,92 (d, J=1,6 Гц 2H), 6,85 (t, J=1,6 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,19 (t, J= 4,0 Гц, 4H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,65 (t, J=8 Гц, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,43(t, J=4,0 Гц, 4H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,29 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 543,19, получено значение 543,43.

Пример 238: 3-(4-(3-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (238)



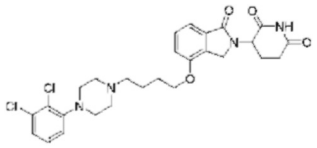
Способ получения см. в способе 6 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J= 6,4, 3,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,02-2,86 (m, 5H), 2,63-2,52 (m, 7H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,03 1,90 (m, 3H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ $[M+H]^+$: 531,15, получено значение 531,35.

Пример 239: 3-(4-(4-(4-(бензотиофен-7-ил)пиперазин-1-ил)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (239)



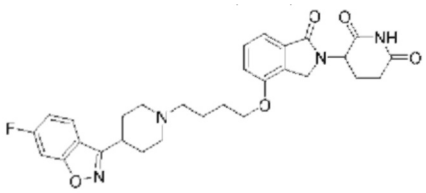
Способ получения см. в способе 6 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,69 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 6,89 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,11-2,99 (m, 4H), 2,96-2,84(m, 1H), 2,69-2,53 (m, 5H), 2,46-2,42 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_4O_4S$ $[M+H]^+$: 533,21, получено значение 533,51.

Пример 240: 3-(4-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (240)



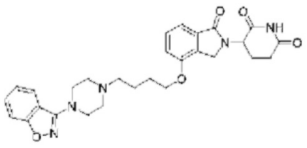
Способ получения см. в способе 6 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J= 6,2, 3,3 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,06-2,85 (m, 5H), 2,71-2,52 (m, 5H), 2,49-2,38 (m, 3H), 1,99 (td, J=5,5, 2,7 Гц, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4$ $[M+H]^+$: 545,16, получено значение 545,37.

Пример 241: 3-(4-(4-(4-(6-фторбензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (241)



Способ получения см. в способе 6 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,99 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,05 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,98 (ddd, J=12,3, 5,4, 2,1 Гц, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,78 (dd, J=13,9, 6,3 Гц, 2H), 1,72 1,60 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{31}FN_4O_5$ $[M+H]^+$: 535,23, получено значение 535,49.

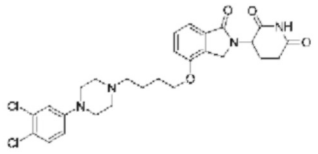
Пример 242: 3-(4-(4-(4-(бензизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (242)



Способ получения см. в способе 6 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J=3,8 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,19 (m, 3H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,56-3,38 (m, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,58 (d, J=13,0 Гц, 5H), 2,47-2,34 (m, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI),

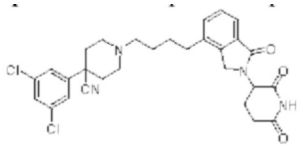
рассчитанная для $C_{28}H_{31}N_5O_5$ $[M+H]^+$: 518,23, получено значение 518,47.

Пример 243: 3-(4-(4-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (243)



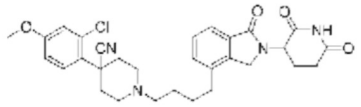
Способ получения см. в способе 6 синтеза и Примере 21. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38 (d,J=17,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,15 (t, J=4,0 Гц, 4H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,47 (t, J=4,0 Гц, 4H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,37 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C^{27}H^{30}Cl^2N^4O^4$ $[M+H]^+$: 545,16, получено значение 545,49.

Пример 244: 4-(3,5-дихлорфенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (244)



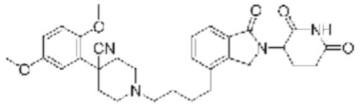
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,57 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,14-2,86 (m, 3H), 2,68 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,60 (dd, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,30-2,10 (m, 4H), 2,10-1,87 (m, 3H), 1,74-1,42 (m, 4H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 553,17, получено значение 553,49.

Пример 245: 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (245)



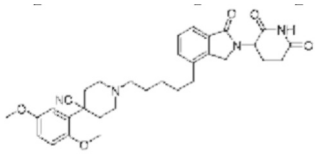
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,7, 2,9 Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,42 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,98 (d, J=11,1 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,67 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,58 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,44-2,37 (m, 5H), 2,30 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,91 (t, J=14,0 Гц, 2H), 1,63 (d, J=7,9 Гц, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для C30H33ClN4O4 $[M+H]^+$: 549,22, получено значение 549,43.

Пример 246: 4-(2,5-диметоксифенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (246)



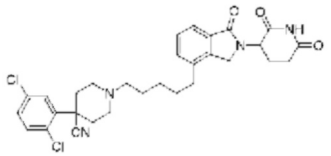
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,98 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,06 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,84 (d, J=2,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,90 (dd, J=22,3, 8,8 Гц, 3H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (d, J=17,6 Гц, 1H), 2,41 (dd, J=17,8, 4,7 Гц, 3H), 2,27 (d, J=11,5 Гц, 4H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,90 (d, J=13,3 Гц, 2H), 1,62 (dd, J=13,9, 6,7 Гц, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 545,27, получено значение 545,56.

Пример 247: 4-(2,5-диметоксифенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (247)



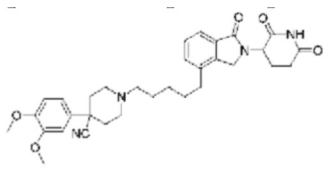
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J=2,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,04-2,82 (m, 3H), 2,72-2,55 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,25 (t, J=3,6 Гц, 4H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,88 (t, J=12,2, 10,8 Гц, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 559,28, получено значение 559,51.

Пример 248: 4-(2,5-дихлорфенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (248)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,47-7,43 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d,J=17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,00 (d, J=12,5 Гц, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 3H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 3H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 567,19, получено значение 567,48.

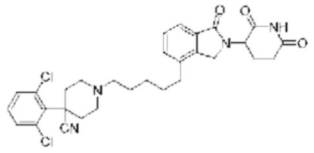
Пример 249: 4-(3,4-диметоксифенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (249)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,56 (dd, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,97 (d, J= 9,1 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,65 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,34 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,22 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,09 (d, J=13,4 Гц, 2H),

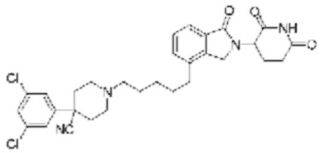
2,05-1,89 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 559,28, получено значение 559,59.

Пример 250: 4-(2,6-дихлорфенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (250)



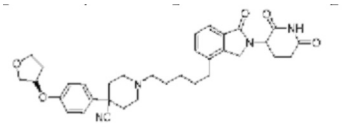
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,48-7,43(m, 2H), 7,40 (dd, J=8,5, 7,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, J= 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 4H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 4H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 567,19, получено значение 567,48.

Пример 251: 4-(3,5-дихлорфенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (251)



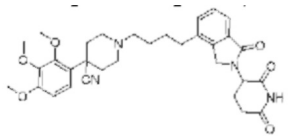
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,67 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=1,6 Гц, 2H), 7,56 (dd, J=7,7, 4,0 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,29-2,09 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 567,19, получено значение 567,52.

Пример 252: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-(-4-(((8)-тетрагидрофуран-3-ил)окси) фенил) пиперидин-4-карбонитрил (252)



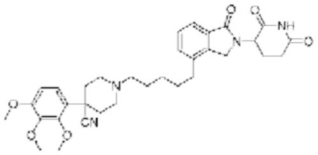
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,58-7,53 (m,1H), 7,49-7,39 (m,4H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,92-3,71 (m, 4H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,71-2,54 (m, 3H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 3H), 2,11-1,84 (m, 6H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 585,30, получено значение 585,56.

Пример 253: 1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил)-4-(2,3,4-триметоксифенил) пиперидин-4-карбонитрил (253)



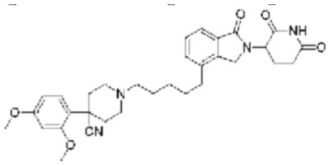
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,53-7,40 (m, 2H), 6,87 (dd, J=76,8, 8,9 Гц, 2H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,03-2,84 (m, 3H), 2,67 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,48-2,12 (m, 7H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_4O_6$ $[M+H]^+$: 575,28, получено значение 575,57.

Пример 254: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-(2,3,4-триметоксифенил) пиперидин-4-карбонитрил (254)



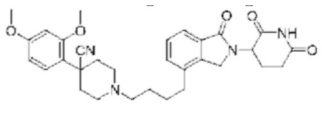
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, J=2,9 Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 6,88 (dd, J=74,6, 8,9 Гц, 2H), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,46 (d,J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d,J=17,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H),3,06-2,85 (m, 3H), 2,71-2,54 (m, 3H), 2,46-2,12 (m, 7H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 3H), 1,38-1,27 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_4O_6$ $[M+H]^+$: 589,30, получено значение 589,58.

Пример 255: 4-(2,4-диметоксифенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (255)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,70-6,41 (m, 1H), 6,59-6,51 (m, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,05-2,82 (m, 3H), 2,70-2,54 (m, 3H), 2,46-2,13 (m, 7H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_4O$; $[M+H]^+$: 559,28, получено значение 559,54.

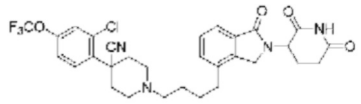
Пример 256: 4-(2,4-диметоксифенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (256)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,69-6,30 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 5,13 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,67 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,46-2,11 (m, 8H), 2,05-1,94 (m,1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 2,46-2,11 (m, 2H).

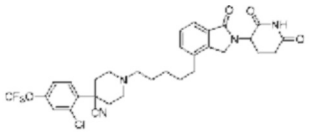
Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 545,27, получено значение 545,53.

Пример 257: 4-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (257)



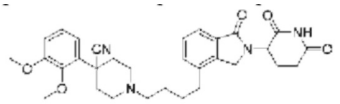
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00(s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,06-2,84 (m, 3H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,47-2,23 (m, 7H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H). Величина пика UPLC MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{30}ClF_3N_4O_4$ $[M+H]^+$: 603,19, получено значение 603,51.

Пример 258: 4-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (258)



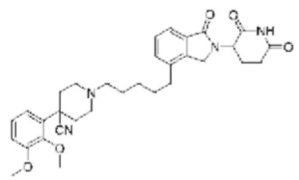
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,23-7,64 (m, 2H), 7,58-7,63 (m,1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,05-2,87 (m, 3H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,47-2,22 (m, 7H), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,41 1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{31}H_{32}ClF_3N_4O_4$ $[M+H]^+$: 617,21, получено значение 617,58.

Пример 259: 4-(2,3-диметоксифенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (259)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,99 (s, 1H), 7,56 (dt, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,90 (dd, J= 7,4, 1,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,33-2,16 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,84 (t, J=12,3 Гц, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 545,27, получено значение 545,49.

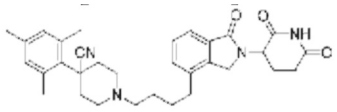
Пример 260: 4-(2,3-диметоксифенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (260)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

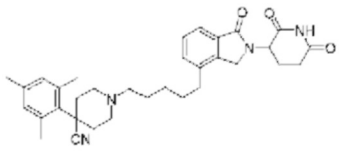
δ 11,00 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,1, 4,0 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,90 (d, J= 7,l Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 3H), 2,49-2,36 (m, 3H), 2,36-2,07 (m, 4H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H),1,68-1,58 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,27-1,20 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 559,28, получено значение 559,56.

Пример 261: 1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил)-4-сим-триметилфенилпиперидин-4-карбонитрил (261)



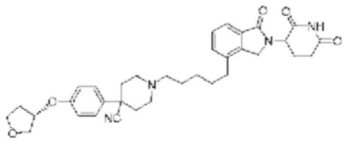
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,6, 2,7 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 6,86 (s, 2H), 5,13 (dd, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,49-2,39 (m, 3H), 2,39-2,21 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_4O_3$ $[M+H]^+$: 527,29, получено значение 527,56.

Пример 262: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-сим-триметилфенилпиперидин-4-карбонитрил (262)



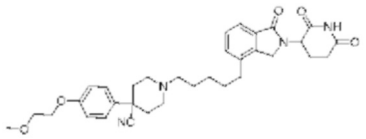
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. (q, J=4.0, 3.5 Гц, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.14 (dd, J=13.4, 5.0 Гц, 1H), 4.47 (d, J=17.2 Гц, 1H), 4.31 (d, J=17.3 Гц, 1H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.36-2.20 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_4O_3$ $[M+H]^+$: 541,31, получено значение 541,45.

Пример 263: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-(-4-(((8)-тетрагидрофуран-3-ил)окси) фенил) пиперидин-4-карбонитрил (263)



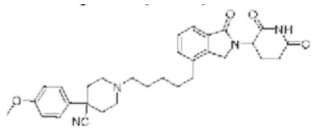
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,56 (dd, J=5,7, 2,8 Гц, 1H), 7,46 (q, J=4,1, 3,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,89 (dd, J=10,1, 4,6 Гц, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,76 (ddd, J=16,5, 8,7, 4,9 Гц, 2H), 3,07-2,84 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 3H), 2,14-1,80 (m, 6H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,33 (p, J=8,7, 8,3 Гц, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_4O_5$ [M+H]+: 585,30, получено значение 585,53.

Пример 264: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-(4-(2-метоксиэтокси)фенил) пиперидин-4-карбонитрил (264)



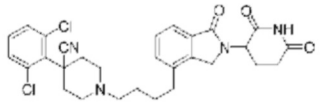
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11.01 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,4, 3,2 Гц, 1H), 7,45 (dt, J=18,7, 6,6 Гц, 4H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,23-3,04 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 573,30, получено значение 573,53.

Пример 265: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-(4-метоксифенил) пиперидин-4-карбонитрил (265)



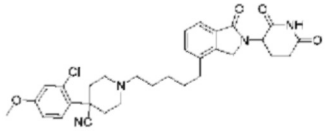
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11.02 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 4H), 7,01 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,23(m, 6H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,40-1,27 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_4O_4$ $[M+H]^+$: 529,27, получено значение 529,58.

Пример 266: 4-(2,6-дихлорфенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (266)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,43 (dd, J=13,8, 6,0 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,1 Гц, 1H),3,52-3,17(m, 4H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,80-2,58 (m, 9H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 4H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 553,17, получено значение 553,50.

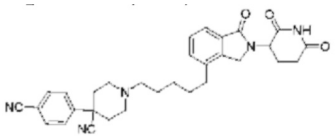
Пример 267: 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (267)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,13 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07-2,86 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,37-2,32 (m, 2H), 2,28 (t, J= 11,7 Гц, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,89 (t, J=11,1 Гц, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,50 (dt, J=14,8, 7,6 Гц, 2H), 1,34 (dd, J=14,1, 7,2 Гц, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная

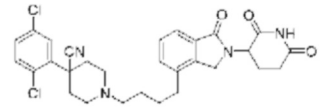
для $C_{31}H_{35}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$: 563,23, получено значение 563,52.

Пример 268: 4-(4-цианофенил)-1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил) пиперидин-4-карбонитрил (268)



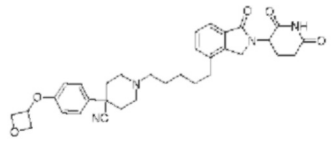
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,56 (dd, J=5,5, 3,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,12-2,86 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 3H), 1,63 (dt, J=15,5, 7,7 Гц, 2H), 1,53 (dd, J=12,5, 7,1 Гц, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{31}H_{33}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 524,26, получено значение 524,55.

Пример 269: 4-(2,5-дихлорфенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (269)



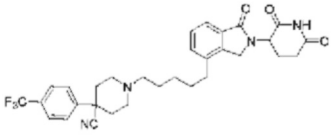
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 2H), 5,13 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,08-2,86 (m, 3H), 2,66 (t, J=7,6 Гц,2H), 2,59 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,47-2,23 (m, 7H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,63 (dd, J=15,5, 7,8 Гц, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 553,17, получено значение 553,52.

Пример 270: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-(4-(оксетан-3-илокси)фенил) пиперидин-4-карбонитрил (270)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,57 (dt, J=7,7, 3,9 Гц, 1H),7,49-7,42 (m, 4H), 6,86 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,34-5,25 (m, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,93 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,54 (dd, J=7,4, 5,1 Гц, 2H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,24-3,05 (m, 2H), 3,04-2,83 (m, 3H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 3H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 3H), 1,70-1,47 (m, 4H), 1,40-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 571,28, получено значение 571,53.

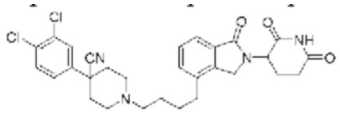
Пример 271: 1-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пентил)-4-(4-(трифторметил)фенил) пиперидин-4-карбонитрил (271)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

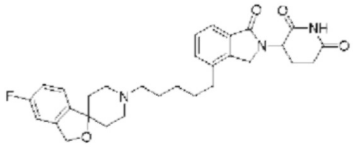
δ 11,00 (s, 1H), 7,80 (q, J=8,6 Гц, 4H), 7,56 (dd, J=5,7, 2,8 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,69-2,54 (m,3H), 2,43 (dd, J=13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,24 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,12 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для C31H33F3N4O3 $[M+H]^+$: 567,25, получено значение 567,53.

Пример 272: 4-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бутил) пиперидин-4-карбонитрил (272)



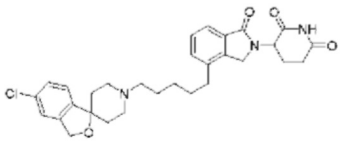
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 51.: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 7,79 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 5,14 (dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,40-3,28 (m,4H),3,10-2,86 (m, 3H), 2,68 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,59 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,42 (dd, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,29-2,10 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,69-1,40 (m, 4H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$: 553,17, получено значение 553,52.

Пример 273: 3-(4-(5-(5-фтор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (273)



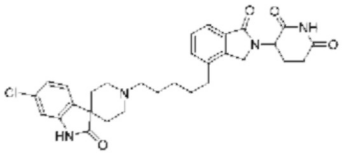
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,58 (dd, J=5,3, 3,1 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=7,8, 5,4 Гц, 2H), 7,17 (dd, J=16,5, 8,1 Гц, 3H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,48 (d,J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,50 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,20-3,06 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,68 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 3H), 2,19 (t, J=13,5 Гц, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,86 (d, J=13,6 Гц, 2H), 1,78-1,62 (m, 4H), 1,41-1,33 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{34}FN_3O_4$ $[M+H]^+$: 520,25, получено значение 520,53.

Пример 274: 3-(4-(5-(5-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1-ил)пентил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (274)



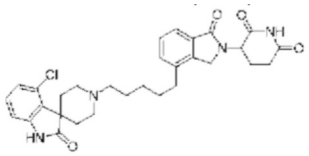
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,48 (d, J=3,5 Гц, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,51 (d, J=12,2 Гц, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H),3,00-2,87(m, 1H), 2,72-2,57 (m, 3H), 2,41 (dd, J= 17,7, 8,7 Гц, 1H), 2,14 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,88 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,42-1,32 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{34}ClN_3O_4$ $[M+H]^+$: 536,22, получено значение 536,52.

Пример 275: 3-(4-(5-(6-хлор-2-оксоспиро[дигидроиндол-3,4-пиперидин]-1-ил)пентил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (275)



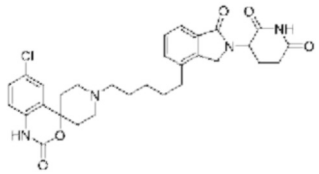
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 7,49-7,43(m, 3H), 7,00 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 6,86 (d,J=1,9 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,1 Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,59-2,52 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,87-1,77(m, 2H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,55 (dd, J=14,3, 7,0 Гц, 2H), 1,43-1,29 (m, 2H). Величина пика UPLC MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{33}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$: 549,22, получено значение 549,53.

Пример 276: 3-(4-(5-(4-хлор-2-оксоспиро[дигидроиндол-3,4-пиперидин]-1-ил)пентил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (276)



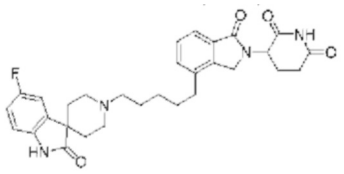
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,58 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,22 (t, J= 8.0 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,82 (A, J=1,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,15-2,88 (m, 5H), 2,75-2,57 (m, 6H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,76-1,58 (m, 6H), 1,42-1,32 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{33}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$: 549,22, получено значение 549,49.

Пример 277: 3-(4-(5-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидроспиро[бензо[1,3]оксазин-4,4'-пиперидин]-1'-ил)пентил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (277)



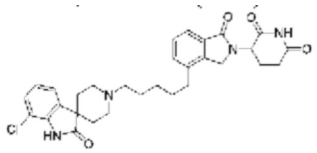
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,00 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,57 (dd, J=5,6, 3,0 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,38 (d, J= 2.1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,75 (d, J=10,3 Гц, 2H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,43 (dd, J=13,1, 4,4 Гц, 1H), 2,39-2,28 (m, 4H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,90 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{33}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$: 565,21, получено значение 565,53.

Пример 278: 3-(4-(5-(5-фтор-2-оксоспиро[дигидроиндол-3,4-пиперидин]-1-ил)пентил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (278)



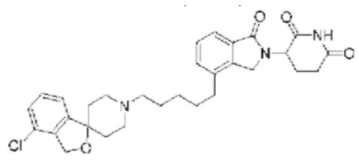
Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11.00 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,57 (dd, J=6,0, 2,6 Гц, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,34 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (td, J=9,5, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,99-2,81 (m, 3H), 2,67 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,46-2,40 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{33}FN_4O_4$ $[M+H]^+$: 533,25, получено значение 533,52.

Пример 279: 3-(4-(5-(7-хлор-2-оксоспиро[дигидроиндол-3,4-пиперидин]-1-ил)пентил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (279)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11.01 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,58 (dd, J=5,8, 2,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,02 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,22-3,14 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,73-1,58 (m, 4H), 1,44-1,33 (m, 2H). Величина пика UPLC MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{33}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$: 549,22, получено значение 549,48.

Пример 280: 3-(4-(5-(4-хлор-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1-ил)пентил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (280)



Способ получения см. в способе 1 синтеза и Примере 120. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,02 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48 (d, J=3,5 Гц, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 5,15 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,48 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J= 17.2 Гц, 1H), 3,53 (d, J=11,8 Гц, 2H), 3,23-3,10 (m, 4H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,61 (d, J=18,7 ГцДН), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 2H). Величина пика UPLC-MS (ESI), рассчитанная для $C_{30}H_{34}ClN_3O_4$ $[M+H]^+$: 536,22, получено значение 536,53.

2. Тестовые примеры:

Способ испытания ингибирования пролиферации опухолевых клеток: авторы изобретения в некоторых примерах протестировали все примеры соединений на гематологических опухолевых клетках клеточной линии MM1s множественной миеломы и клеточной линии MV-4-11 острого лейкоза. Способ тестирования активности и его результаты являются следующими:

1. Ингибирующее действие соединения на пролиферацию клеток MM.1S, тест MTS на жизнеспособность клеток:

1). Экспериментальный способ:

Клетки MM.1S культивировали и собирали в среде 1640 плюс 10% фетальной бычьей сыворотки. Концентрацию клеток разбавляли в соответствии с 7 днями, и 180 мкл клеточной суспензии добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета до 20 ООО

клеток. В контрольные лунки добавляли 20 мкл ДМСО с конечной концентрацией в 0,2%. Соединение из базового раствора 10 ммоль/л подвергли 5-кратному разведению и 20 мкл также добавляли в каждую лунку с клетками и соединением (конечная концентрация ДМСО составляла 0,2%). Клетки помещали в инкубатор с 5% CO_2 при 37°C и инкубировали в течение 7 дней. После приготовления реакционного раствора в соответствии с инструкциями набора MTS (Promega, G5430), в каждую лунку добавляли 20 мкл и инкубировали в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C в течение 3-4 часов. Величину поглощения при 490 нм считывали с помощью микротитровального планшета, а величину поглощения при 690 нм использовали в качестве фонового значения. В качестве окончательных начальных данных использовали значения оптической плотности OD490 OD690. Формула для расчета степени ингибирования соединения: Степень ингибирования=$(OD_{ДМСО}-OD_{соединения})/(OD_{ДМСО}-OD_{холост})\times100\%$. Ингибирование пролиферации соединением IC50 рассчитали с помощью программы Graph Pad Prism 5.0. Данный эксперимент повторяли трижды, а среднее значение и среднеквадратичное отклонение рассчитывали согласно трем параллельным экспериментам.

Результаты теста жизнеспособности клеток: **** представляет жизнеспособность клеток при IC_{50}>20 мкмоль/л, *** представляет жизнеспособность клеток при 1 мкмоль/л < IC_{50} <20 мкмоль/л, ** представляет жизнеспособность клеток при 100 нмоль/л <IC_{50} <1 мкмоль/л, * представляет жизнеспособность клеток при IC_{50} <100 нмоль/л.

2). Экспериментальные результаты:

Последовательный номер	Ингибирующая активность в отн. клеток опухоли	Последовательный номер	Ингибирующая активность в отн. клеток опухоли

	(мкМ)		(мкМ)
Леналидомид	**	CC-122	*
Помалидомид	*	CC-220	*
1	*	2	**
3	*	4	***
5	**	6	*
7	**	8	*
9	*	10	*
11	*	12	**
13	*	14	*
15	*	16	**
17	*	18	*
19	*	20	****
21	*	22	*
23	*	24	*
25	***	26	*
27	***	28	*
29	*	30	*
31	*	32	**
33	*	34	***
35	*	36	*
37	*	38	*
39	*	40	*
41	*	42	*
43	*	44	*
45	*	46	**
47	*	48	*
49	*	50	***
51	*	52	***
53	*	54	***
55	*	56	***
57	*	58	***
59	*	60	***
61	**	62	***
63	**	64	**
65	**	66	**
67	**	68	*

69	**	70	*
71	*	72	*
73	*	74	*
75	**	76	*
77	**	78	*
79	*	80	***
81	*	82	**
83	*	84	**
85	*	86	*
87	*	88	**
89	*	90	***
91	*	92	*
93	*	94	*
95	*	96	*
97	*	98	*
99	*	100	*
101	*	102	*
103	**	104	**
105	**	106	**
107	*	108	***
109	***	110	*
111	**	112	*
113	**	114	**
115	**	116	*
117	**	118	*
119	*	120	*
121	*	122	*
123	*	124	*
125	**	126	*
127	**	128	*
129	**	130	*
131	**	132	*
133	*	134	*
135	**	136	**
137	**	138	*
139	**	140	*
141	**	142	**
143	*	144	*

145	**	146	*
147	**	148	*
149	**	150	*
151	**	152	*
153	**	154	*
155	*	156	*
157	*	158	*
159	*	160	*
161	**	162	*
163	**	164	*
165	*	166	**
167	*	168	***
169	*	170	****
171	***	172	****
173	*	174	****
175	**	176	****
177	**	178	**
179	*	180	**
181	**	182	*
183	*	184	**
185	*	186	**
187	*	188	**
189	**	190	***
191	**	192	**
193	*	194	**
195	**	196	***
197	**	198	*
199	****	200	**
201	****	202	*
203	**	204	***
205	****	206	*
207	**	208	**
209	*	210	**
211	*	212	*
213	**	214	**
215	*	216	*

217	*	218	*
219	*	220	*
221	*	222	*
223	*	224	*
225	***	226	***
227	***	228	***
229	**	230	***
231	***	232	***
233	**	234	**
235	**	236	***
237	**	238	**
239	***	240	***
241	***	242	***
243	**	244	**
245	**	246	**
247	**	248	***
249	**	250	**
251	**	252	**
253	***	254	***
255	***	256	***
257	**	258	**
259	**	260	**
261	***	262	***
263	**	264	**
265	***	266	**
267	**	268	**
269	**	270	**
271	***	272	**
273	**	274	**
275	**	276	**
277	**	278	**
279	**	280	**

Исходя из результатов тестирования вышеуказанных соединений на ингибирующую

активность в отношении роста клеток, соединения по некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения обладают хорошей ингибирующей активностью в отношении роста клеток MM1s множественной миеломы, а активность некоторых соединений эквивалентна или превосходит активность положительных соединений. С другой стороны, разработка этих структурно разнообразных соединений обеспечивает альтернативный источник для получения молекул более активного лекарственного средства и молекул с лучшими фармацевтическими свойствами. Следовательно, соединения по настоящему изобретению можно использовать для профилактики и лечения заболеваний, связанных с регуляцией активности CRBN (убиквитинлигазы $CRL4^{CRBN}$ E3), таких как множественная миелома, или включая, но не ограничиваясь ими, другие потенциальные опухолевые заболевания, боль, заболевания нервной системы и заболевания иммунной системы.

2. Ингибирующее действие соединения на пролиферацию клеток MV-4-11, тест MTS на жизнеспособность клеток:

1). Экспериментальный способ:

Клетки MV-4-11 культивировали и собирали в среде IMDM плюс 10% фетальной бычьей сыворотки. Концентрацию клеток разбавляли в соответствии с 7 днями, и 180 мкл клеточной суспензии добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета до 2000 клеток. В контрольные лунки добавляли 20 мкл ДМСО с конечной концентрацией в 0,2%. Соединение из базового раствора 10 ммоль/л подвергли 5-кратному разведению и 20 мкл также добавляли в лунки с клетками и соединением (конечная концентрация ДМСО составляла 0,2%). Клетки помещали в инкубатор с 5% CO_2 при 37°C и инкубировали в течение 7 дней. После приготовления реакционного раствора в соответствии с инструкциями набора MTS (Promega, G5430), в каждую лунку добавляли 20 мкл и инкубировали в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C в течение 3-4 часов. Величину поглощения при 490 нм считывали с помощью микротитровального планшета, а величину поглощения при 690 нм использовали в качестве фонового значения. В качестве окончательных начальных данных использовали значения оптической плотности OD490-OD690. Формула для расчета степени ингибирования соединения: Степень ингибирования=$(OD_{ДМСО}-OD_{соединения})/(OD_{ДМСО}-OD_{холост})\times100\%$. Ингибирование пролиферации соединением IC50 рассчитали с помощью программы Graph Pad Prism 5.0. Данный эксперимент повторяли трижды, а среднее значение и среднеквадратичное отклонение каждый раз рассчитывали согласно трем параллельным экспериментам.

2). Экспериментальные результаты:

Последовательный номер	Ингибирующая активность в отн. клеток опухоли (мкМ)	Последовательный номер	Ингибирующая активность в отн. клеток опухоли (мкМ)
Леналидомид	> 20	164	0,25
Помалидомид	> 20	166	0,20
CC-122	> 20	167	0,035
CC-220	> 20	173	0,029
22	0,11	182	0,017
51	0,57	221	0,60
107	0,18	226	0,51
114	0,22	235	0,48
143	0,61	248	0,66
158	0,014	275	0,63

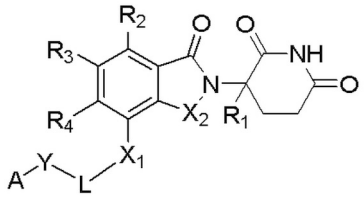
Основываясь на результатах испытаний активности указанных выше соединений в отношении ингибирования роста клеток, можно сделать вывод, что соединения по некоторым примерам настоящего изобретения обладают очень хорошей ингибирующей активностью в отношении клеток острого лейкоза-клеток MV-4-11. Показатель IC50 нескольких соединений находится на наномолярном уровне, а лучшая активность испытанных соединений в таблице может достигать 17 нмоль/л. Цитостатическая активность (IC50) положительных соединений (либо леналидомида, либо помалидомида), которые уже имеются в коммерческом доступе, и тех соединений (CC-122 или CC-220), которые в настоящее время используются в клинической практике на клетках острого лейкоза-клетках MV-4-11 больше 20 мкмоль/л. По результатам испытаний, приведенным в таблице выше, оказалось, что ингибирующая активность некоторых соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток острого лейкоза-клеток MV-4-11 лучше, чем у родственных положительных соединений, а лучшее соединение имеет активность в 1000 раз выше, чем аналогичный показатель положительного соединения. Таким образом, соединение по настоящему изобретению расширяет сферу применения дозаминовых лекарственных веществ при лечении гематологических заболеваний и может использоваться для расширения других показаний к применению на гематологических опухолях, таких как ингибитор острого лейкоза, и как лекарственное средство для лечения таких заболеваний. Соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве мощного модулятора CRBN нового типа для профилактики и лечения заболеваний, связанных с регуляцией активности CRBN (убиквитинлигазы $CRL4^{CRBN}E3$), таких как множественная миелома или включая, не

ограничиваясь только ими, другие потенциальные опухолевые заболевания, боли, заболевания нервной системы и заболевания иммунной системы.

В целом, настоящее изобретение предлагает класс замещенных изоиндолиновых соединений с новыми структурами, в которых некоторые репрезентативные соединения проявляют очень сильную ингибирующую активность в отношении пролиферации тестируемых гематологических клеток. Кроме того, некоторые из типовых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, способны эффективно преодолевать ограничения на применение существующих препаратов доксамина, что позволяет не только эффективно компенсировать недостатки существующих препаратов доксамина, но также расширять показания к их применению в новых областях. Следовательно, у этих соединений имеется очень большой исследовательский потенциал и перспективы применения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I), или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль



(I),

где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или - CO-;

R_1 представляет собой водород или C_1 углеводородную группу;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород;

R_3 представляет собой водород или галоген;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного гидроксилом, и незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

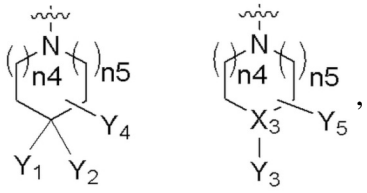
Y отсутствует или представляет собой -O-, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH(NRa_9)- или -CH(NRa_9)-;

и когда Y представляет собой -O-, тогда A представляет собой 9-10-членный гетероарил или (9-10-членный гетероарил)-$(CH_2)_{b1}$, при этом гетероарил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_3-C_6 циклоалкила;

b_1 представляет собой 1;

а когда Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-, соответствующим расположением Y, A и L является A-L-, A-CO-L- и A-CO-NH-L-, тогда A представляет собой:

i) гетероциклил, выбранный из следующего:



X_3 представляет собой N или O;

n_4 представляет собой 0 или 1;

n_5 представляет собой 1,

каждый Y_1 и Y_2 независимо представляет собой водород, цианогруппу, замещенный или незамещенный 6-10-членный арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими заместителями выбранными из галогена, цианогруппы, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкоксила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкоксила;

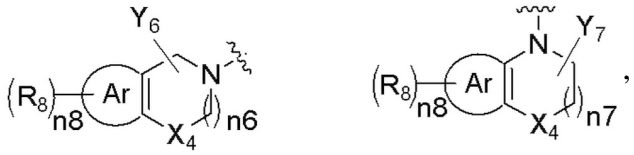
при условии, что, когда каждый Y_1 и Y_2 независимо представляют собой водород, цианогруппу и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_3 отсутствует или представляет собой водород, замещенный или незамещенный 6-10-членный арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, цианогруппы, нитрогруппы, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкоксила, C_1-C_3 галоалкила, C_1-C_3 галогеналкоксила;

при условии, что, когда Y_3 представляет собой водород или отсутствует и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_4 и Y_5 отсутствуют или представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, каждый Y_4 и Y_5 независимо представляют собой фенил;

ii) конденсированный гетероциклил, выбранный из:



X_4 представляет собой C или O;

n_6 представляет собой 1;

n_7 представляет собой 0, 1, 2;

n_8 представляет собой 0 или 1;

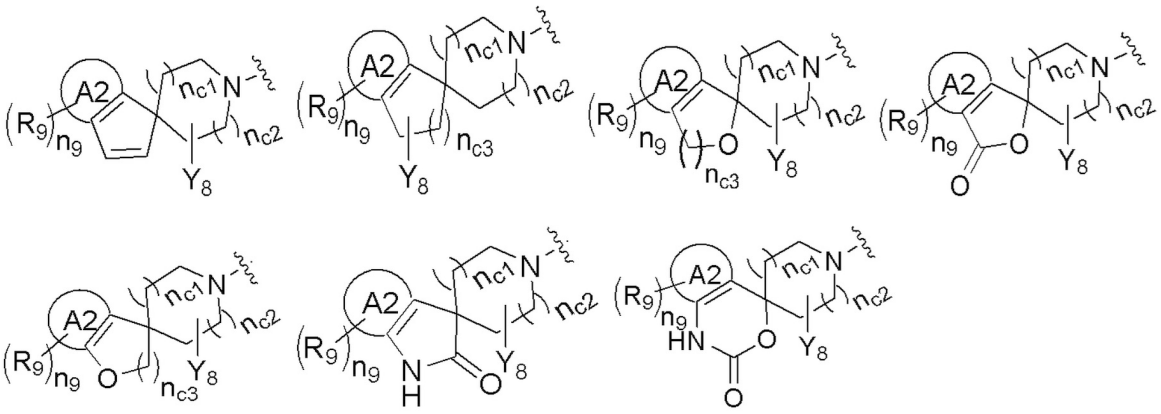
кольцо выбрано из бензольного кольца;

каждый R_8 независимо выбран из водорода или галогена;

при условии, что, когда R_8 выбран из водорода, галогена и Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 отсутствуют или представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце и независимо выбраны из C_1-C_3 алкила; или

iii) спирогетероциклическую группу, выбранную из:



n_{c1} представляет собой 0 или 1;

n_{c2} представляет собой 1;

n_{c3} представляет собой 1 или 2;

n_9 представляет собой 0 или 1;

представляет собой 6-членное арильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

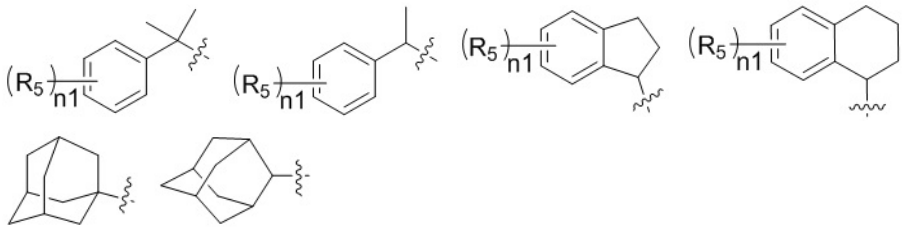
R_9 независимо выбран из следующих заместителей: галоген, линейный C_1-C_6 алкил, линейный C_1-C_6 алкоксил;

Y_8 представляет собой заместитель, который не замещает атом водорода в неароматической части структуры спирокольца;

и когда Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH(NHR_{a9})- или -CH(NHR_{a9})-, соответствующим расположением Y, A и L является A-NH-CO-L-, A-NH-CO-NH-L-, A-NH-CO-CH(NHR_{a9})-L- или A-CH(NHR_{a9})-L-, тогда A представляет собой:

6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, (6-10-членный арил)-CH_2- и такой арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_5,

или A выбрано из следующей группы:



n_1 представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, линейного C_1-C_6 алкила, линейного C_1-C_6 алкоксила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила или фенилоксила, когда $n_1 > 1$, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

R_{a9} выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_3-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой;

гетероциклил относится к циклическому заместителю, содержащему один или несколько насыщенных и/или частично насыщенных моноциклов или полициклов, где

один или несколько атомов кольца выбраны из азота, кислорода, серы или $S(O)_m$, где m представляет собой целое число от 0 до 2, а остальные атомы кольца представляют собой углерод;

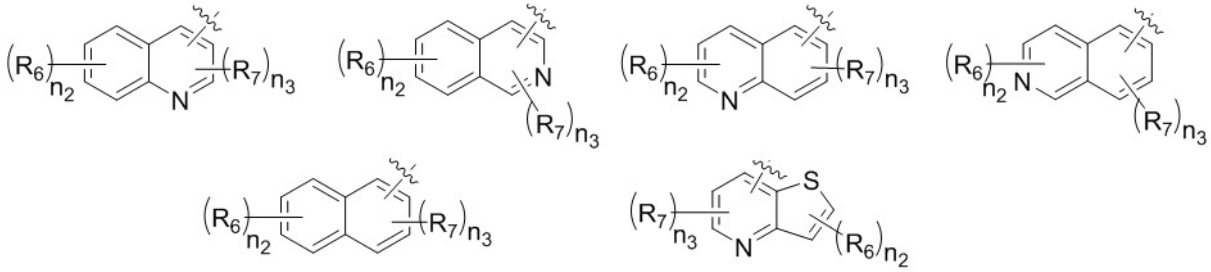
гетероарил имеет от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, в качестве кольцевых атомов, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод.

2. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль,

где когда Y представляет собой -O-, тогда A представляет собой замещенный или незамещенный 9-10-членный гетероарил или (замещенный или незамещенный 9-10-членный гетероарил)-$(CH_2)_{b1}$-,

где b_1 представляет собой 1;

замещенный или незамещенный 9-10-членный гетероарил выбран из следующих групп:



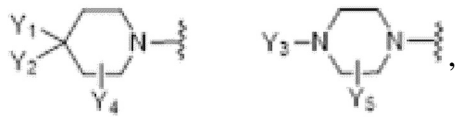
n_2 представляет собой 0 или 1;

n_3 представляет собой 0 или 1;

каждый R_6 и R_7 независимо выбран из следующего: C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_3-C_6 циклоалкил;

когда Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-, соответствующим расположением Y, A и L является A-L-, A-CO-L- или A-CO-NH-L-, тогда A представляет собой:

i) гетероциклил, выбранный из следующего:



где каждый Y_1 и Y_2 независимо представляет собой водород, цианогруппу, замещенный или незамещенный 6-10-членный арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил;

при условии, что, когда Y_1 и Y_2 независимо каждый представляют собой водород, цианогруппу и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

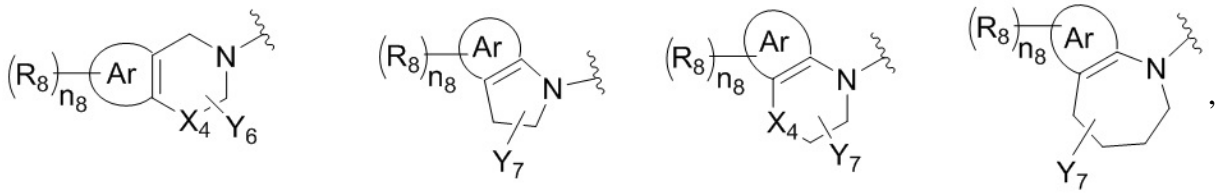
Y_3 отсутствует, замещенный или незамещенный 6-10-членный арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, где замещенный или незамещенный 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен одним или несколькими из следующих заместителей: дейтерий, галоген, цианогруппа, нитрогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил; и 6-10-членный арил

выбран из фенила, нафтила, 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, хинолинила, изохинолинила;

при условии, что, когда Y_3 представляет собой водород или Y_3 отсутствует и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_4 и Y_5 отсутствуют или представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, при этом Y_4 и Y_5, независимо каждый, представляют собой фенил;

ii) конденсированный гетероциклил, выбранный из:



n_8 представляет собой 0 или 1;

X_4 представляет собой C или O;

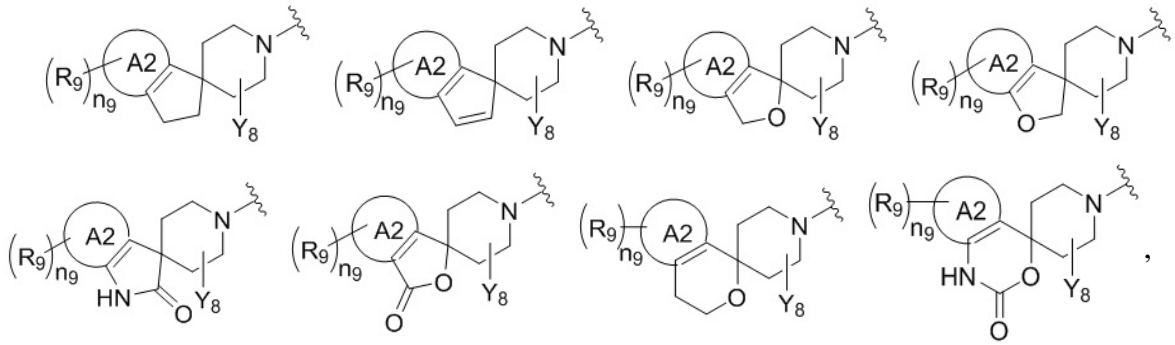
представляет собой бензольное кольцо;

каждый R_8 независимо выбран из водорода или галогена;

при условии, что, когда каждый упомянутый выше R_8 независимо выбран из водорода или галогена и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 отсутствуют или представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце и, каждый независимо, выбраны из C_1-C_3 алкила; или

iii) спирогетероциклическую группу, выбранную из:



где n_9 представляет собой 0 или 1;

представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо;

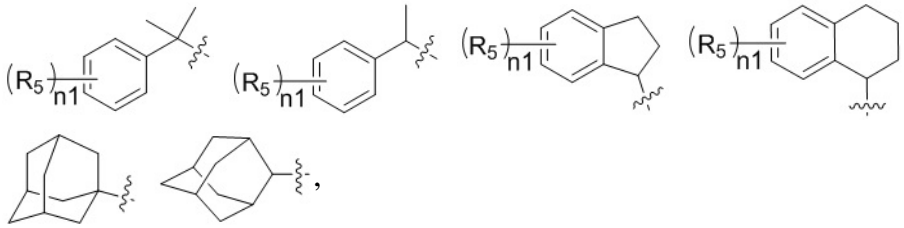
R_9 независимо выбран из следующих заместителей: галоген, линейный C_1-C_6 алкил, линейный C_1-C_6 алкоксил;

Y_8 представляет собой заместитель, который не замещает атом водорода в неароматическом фрагменте структуры спирокольца;

когда Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH(NHR_{a9})- или -CH(NHR_{a9})-, соответствующим расположением Y, A и L является A-NH-CO-L-, A-NH-CO-NH-L-, A-NH-CO-CH(NHR_{a9})-L- или A-CH(NHR_{a9})-L-, тогда A представляет собой:

6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, (6-10-членный арил)-CH_2- и арил или

гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_5 или A выбрано из следующих групп:



n_1 представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, линейного C_1-C_6 алкила, линейного C_1-C_6 алкоксила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, фенилоксила, когда $n_1 > 1$, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

R_{a9} независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_3-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой.

3. Соединение по п. 2 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль,

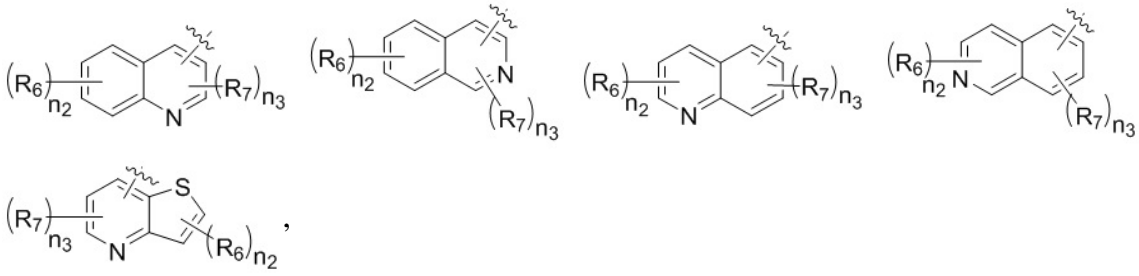
где R_1 представляет собой водород;

R_3 представляет собой водород или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

когда Y представляет собой -O-, A выбран из 9-10-членного гетероарила или (9-10-членного гетероарила)-$(CH_2)_{b1}$-, 9-10-членный гетероарил может быть незамещенным или замещенным;

замещенный или незамещенный 9-10-членный гетероарил выбран из следующих групп:



b_1 представляет собой 1;

n_2 представляет собой 0 или 1;

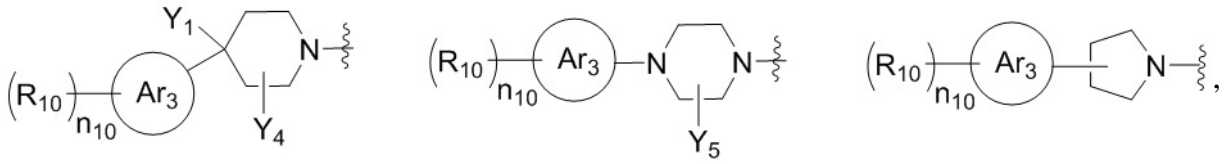
n_3 представляет собой 0 или 1;

каждый R_6 и R_7 независимо выбран из следующего: C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_3-C_6 циклоалкил

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-, соответствующим расположением Y, A и L является -A-CO-L-, -A-CO-NH-L-, -A-L-, фрагмент A содержит

по меньшей мере один атом азота и Y присоединен к атому азота, A представляет собой:

i) гетероциклил, выбранный из следующего:



n_{10} представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

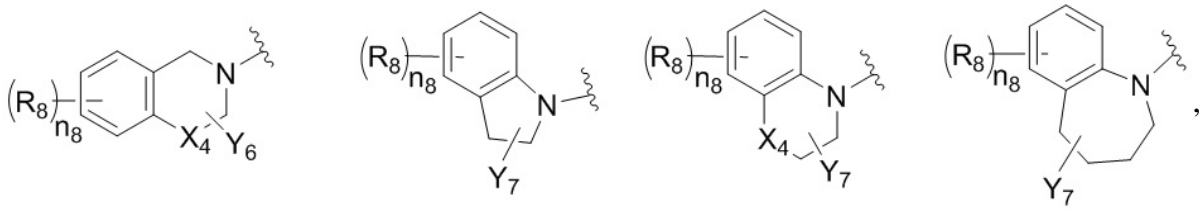
Y_1 выбран из водорода, цианогруппы,

Ar3 выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

каждый R_{10} независимо представляет собой: галоген, цианогруппу, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда $n_{10} > 1$, R_{10} могут быть одинаковыми или разными;

Y_4 и Y_5 отсутствуют или представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, при этом Y_4 и Y_5, каждый независимо, представляют собой фенил;

ii) конденсированный гетероциклил, выбранный из:



n_8 представляет собой 0 или 1;

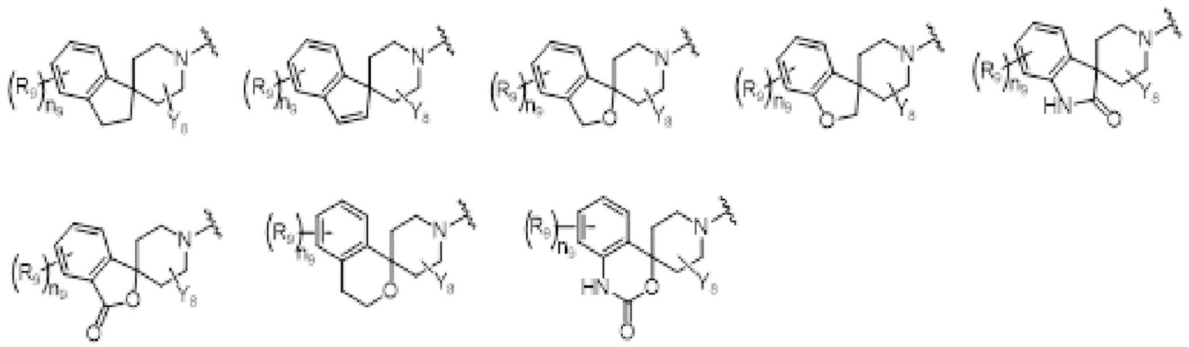
X_4 представляет собой C или O;

каждый R_8 независимо выбран из водорода или галогена;

при условии, что, когда каждый упомянутый выше R_8 независимо выбран из водорода или галогена и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 отсутствуют или представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, при этом каждый независимо выбран из метила, этила; или

iii) спирогетероциклическую группу, выбранную из:



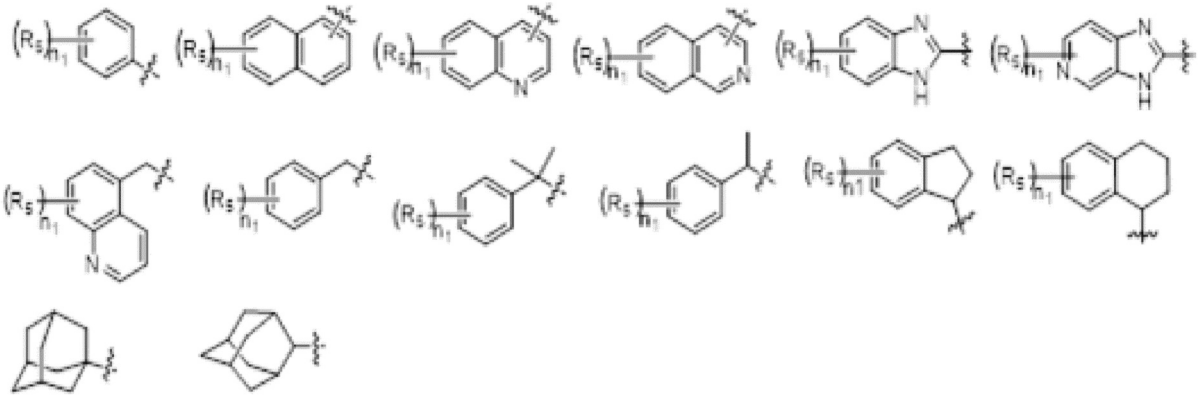
где n_9 представляет собой 0 или 1;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: галоген, линейный C_1-C_6 алкил,

линейный C_1-C_6 алкоксил;

Y_8 представляет собой заместитель, который не замещает атом водорода в неароматическом фрагменте структуры спирокольца;

и когда Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH(NHR_{a9})- или -CH(NHR_{a9})-, соответствующим расположением Y, A и L является A-NH-CO-L-, A-NH-CO-NH-L-, A-NH-CO-CH(NHR_{a9})-L- или A-CH(NHR_{a9})-L-, тогда A представляет собой:

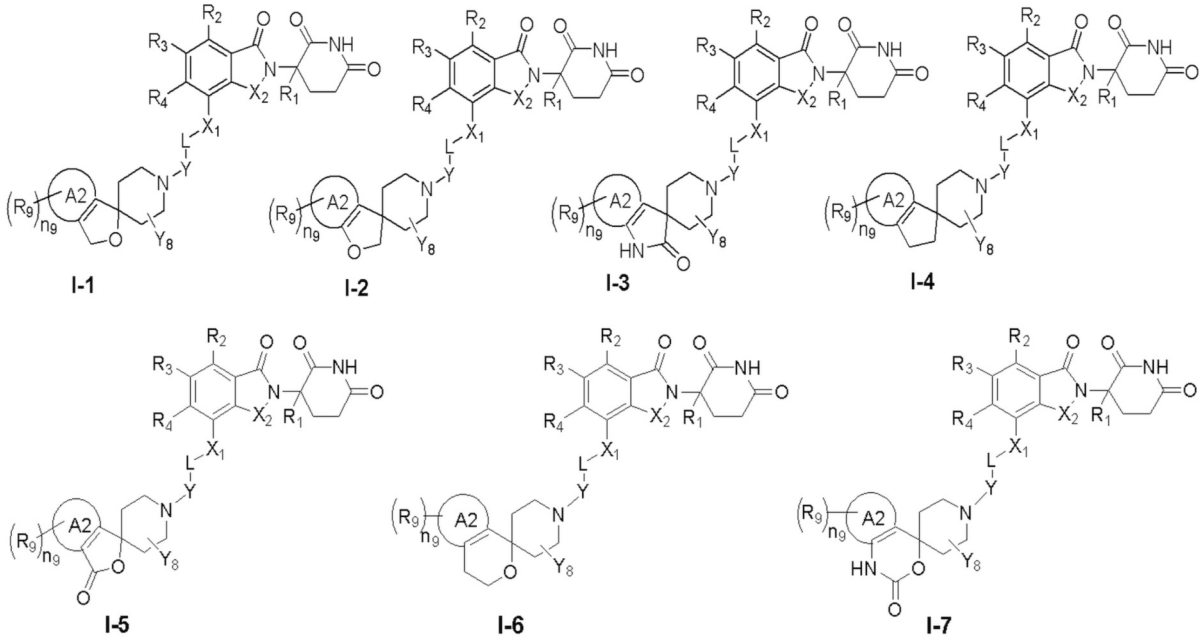


n_1 представляет собой 0, 1или 2;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, линейного C_1-C_6 алкила, линейного C_1-C_6 алкоксила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, фенилоксила, когда $n_1 > 1$, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

R_{a9} выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_3-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой.

4. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение любой из формул (I-1) - (I-5) и (I-7):



I-1 I-2 I-3 I-4

I-5 I-6 I-7

где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода;

R_3 представляет собой водород или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

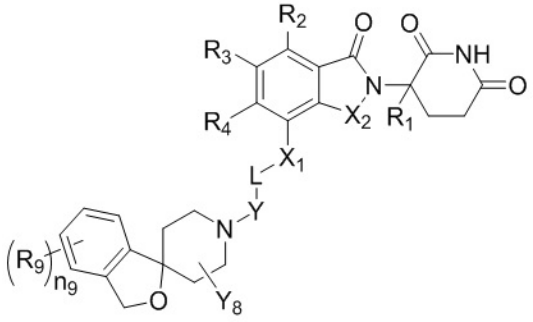
n_9 представляет собой 0 или 1;

(A2) бензольное кольцо или пиридиновое кольцо;

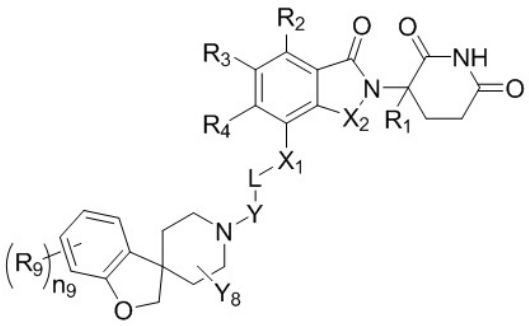
Y_8 представляет собой заместитель, который не замещает атом водорода в неароматическом фрагменте структуры спирокольца;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: галоген, линейный C_1-C_6 алкил, линейный C_1-C_6 алкоксил.

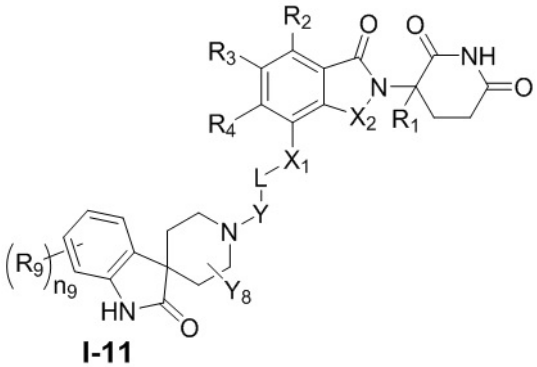
5. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение любой из формул (I-9) - (I-13) и (I-15):



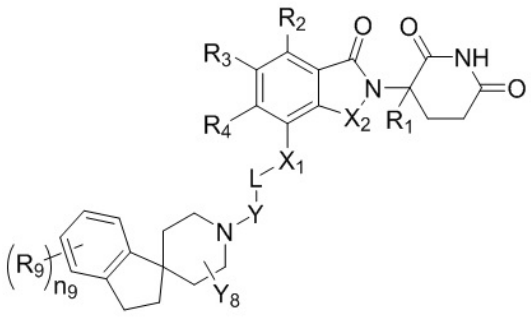
I-9



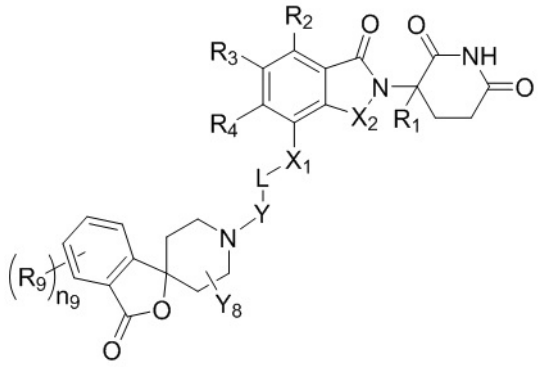
I-10



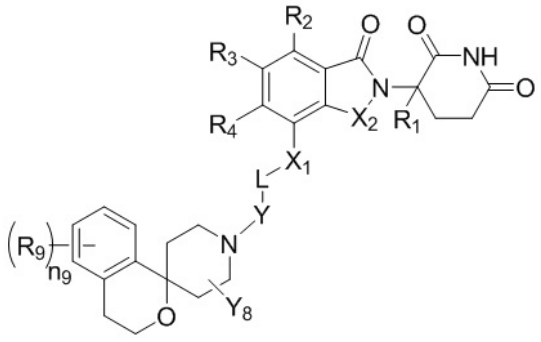
I-11



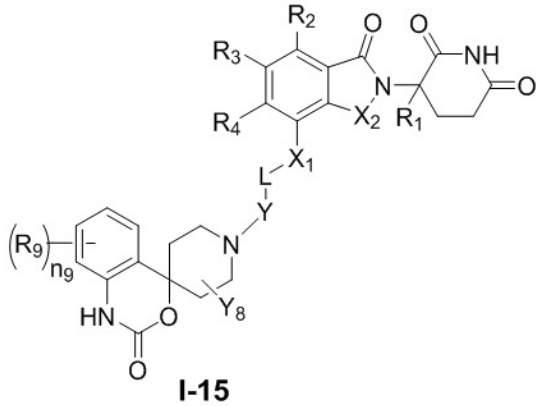
I-12



I-13



I-14



I-15

,

где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород;

R_3 представляет собой водород или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -$NHC(O)Ra_1$, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из атома водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

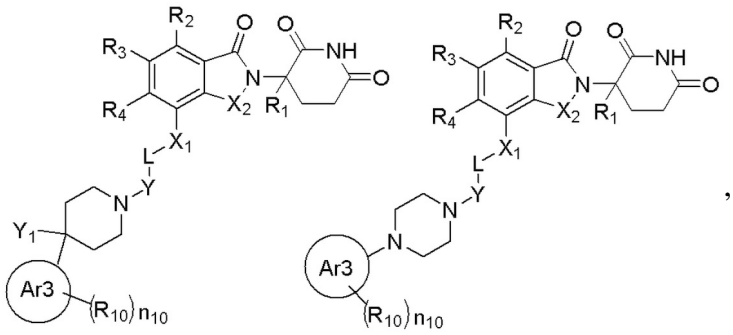
Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

n_9 представляет собой 0 или 1;

R_9 независимо выбран из следующих заместителей: галоген, линейный C_1-C_6 алкил, линейный C_1-C_6 алкоксил;

Y_8 представляет собой заместитель, который не замещает атом водорода в неароматическом фрагменте структуры спирокольца.

6. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формул (I-17) или (I-18):



I-17 I-18

где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород;

R_3 выбран из водорода или фтора;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из атома водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

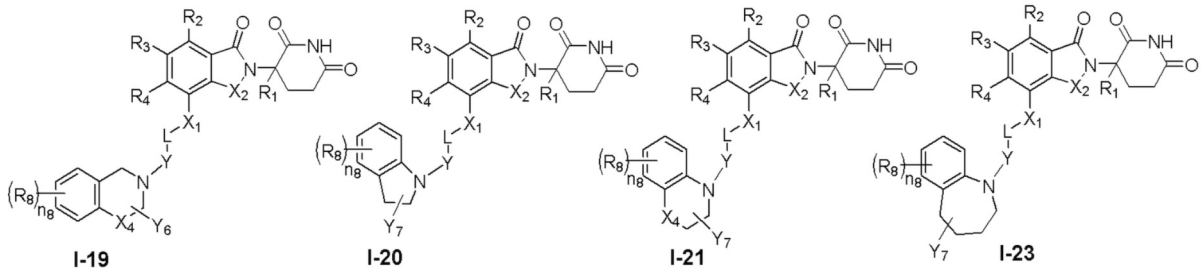
n_{10} представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y_1 независимо выбран из водорода, цианогруппы;

(Ar3) выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

каждый R_{10} независимо выбран из следующего: галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда $n_{10} > 1$, R_{10} могут быть одинаковыми или разными.

7. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат, фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение любой из формул (I-19) - (I-23):



I-19 I-20 I-21 I-23

где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород;

R_3 представляет собой водород или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из атома водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

n_8 представляет собой 0 или 1;

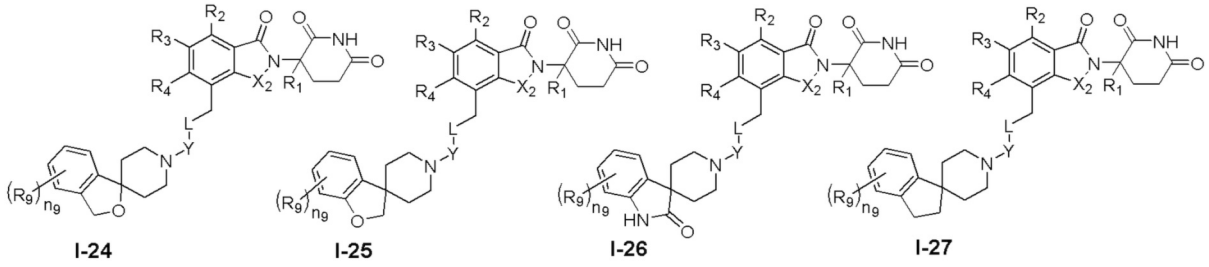
X_4 представляет собой C или O;

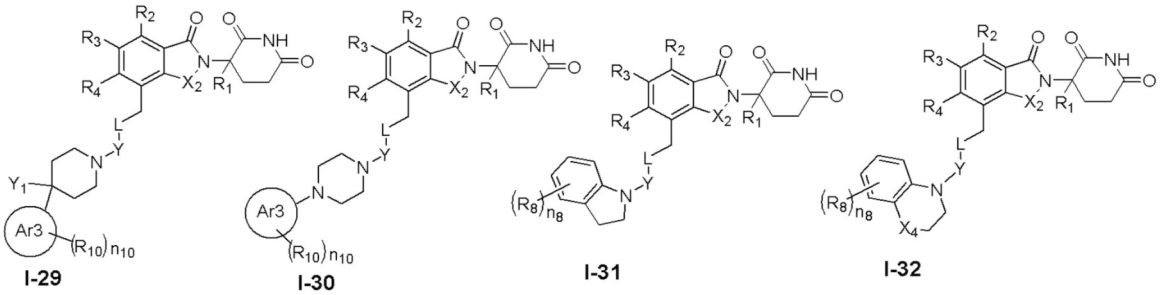
каждый R_8 независимо представляет собой водород или галоген;

когда R_8 выбран из водорода или галогена и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-;

Y_6 и Y_7 отсутствуют или представляют собой один или несколько заместителей в гетероциклическом кольце, при этом каждый независимо выбран из метила, этила.

8. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение любой из формул (I-24) - (I-32):





где X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород;

R_3 выбран из водорода или фтора;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из атома водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

n_8 выбран из 0 или 1;

n_9 представляет собой 0 или 1;

n_{10} представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

X_4 представляет собой C или O;

R_9 выбран из следующих заместителей: галоген, линейный C_1-C_6 алкил, линейный C_1-C_6 алкоксил;

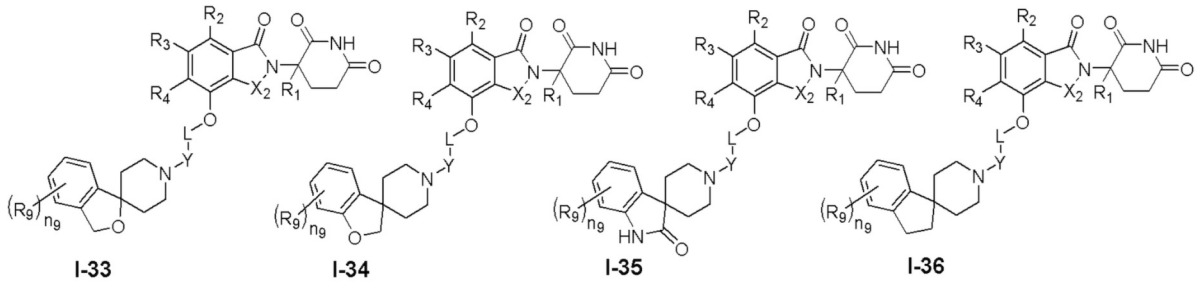
(Ar3) выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

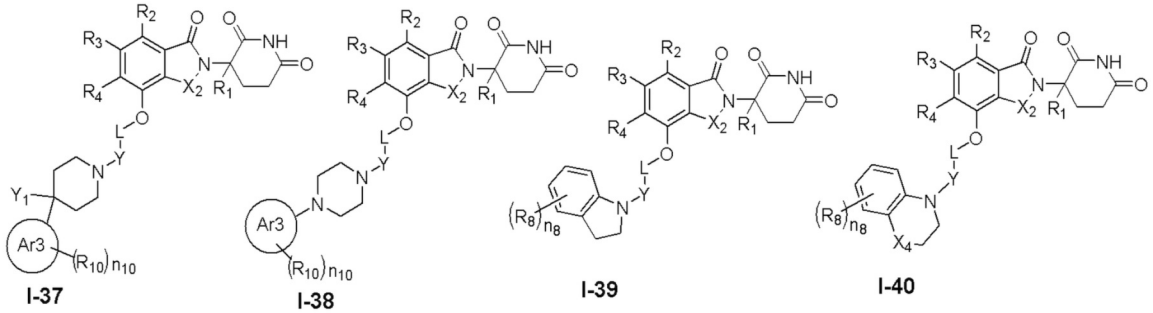
каждый R_{10} независимо выбран из следующего: галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда $n_{10} > 1$, R_{10} могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_8 независимо выбран из водорода или галогена;

при условии, что, когда R_8 выбран из водорода или галогена и Y отсутствует, X_1 отличен от -O-.

9. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат, фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение любой из формул (I-33) - (I-40):





где X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород;

R_3 представляет собой водород или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими

заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из атома водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

Y отсутствует или представляет собой -CO- или -CO-NH-;

n_8 представляет собой 0;

n_9 представляет собой 0 или 1;

n_{10} представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

X_4 выбран из C или O;

каждый R_9 независимо выбран из следующих заместителей: галоген, линейный C_1-C_6 алкил, линейный C_1-C_6 алкоксил;

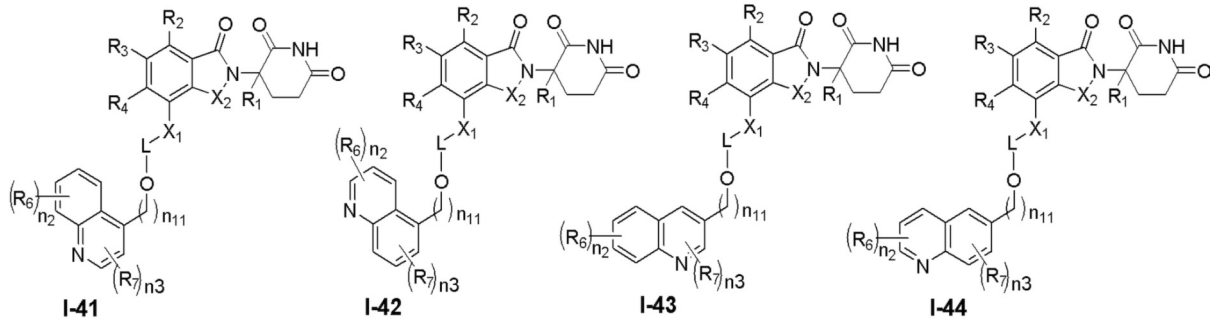
(Ar3) выбран из замещенного или незамещенного 6-10-членного арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил выбран из тиенила, пиридила, фенила, бензотиенила, бензимидазолила, индолила, нафтила, хинолинила, изохинолинила;

каждый R_{10} независимо выбран из следующего: галоген, цианогруппа, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкоксил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 галогеналкоксил, когда $n_{10} > 1$, R_{10} могут быть одинаковыми или разными;

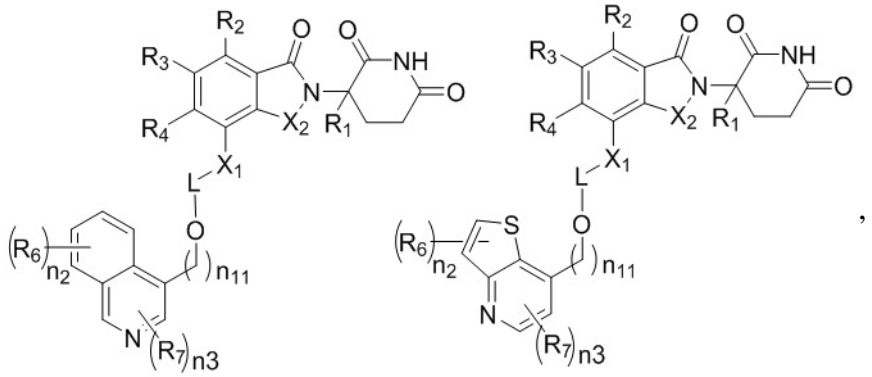
каждый R_8 независимо выбран из водорода или галогена;

при условии, что, когда R_8 выбран как любой из следующих заместителей: водород или галоген и когда Y отсутствует, X_1 не является -O-.

10. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение любой из формул (I-41) - (I-44) и (I-47) - (I-48):



I-41 I-42 I-43 I-44



I-47 I-48

где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 представляют собой, независимо каждый, водород;

R_3 представляет собой водород или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из атома водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

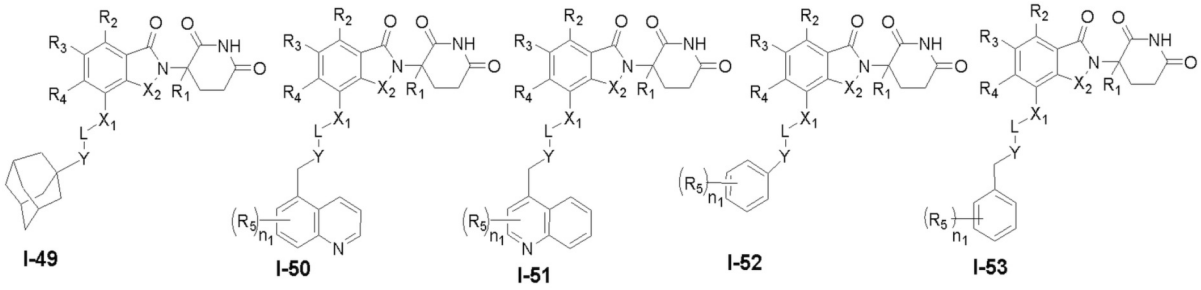
n_{11} такой же, как b_1 в п. 1;

n_2 представляет собой 0 или 1;

n_3 представляет собой 0 или 1;

каждый R_6 и R_7 независимо выбран из следующих групп: C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_3-C_6 циклоалкил.

11. Соединение по п. 1 или его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение любой из формул (I-49) - (I-51):



где X_1 представляет собой -CH_2- или -O-;

X_2 представляет собой -CH_2- или -CO-;

R_1 представляет собой водород;

R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода;

R_3 представляет собой водород или фтор;

L представляет собой замещенную или незамещенную линейную алкиленовую группу, содержащую 2-8 атомов углерода, при этом «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в алкиленовой группе необязательно замещены следующими заместителями: -NHC(O)Ra_1, -NRa_3Ra_4, где Ra_1, Ra_3 и Ra_4, каждый независимо, выбраны из атома водорода или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

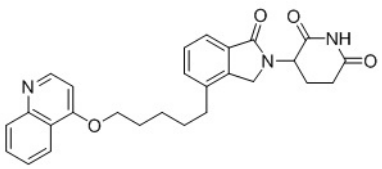
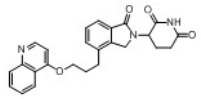
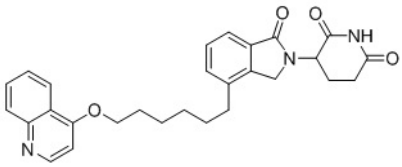
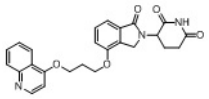
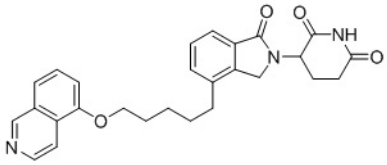
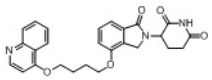
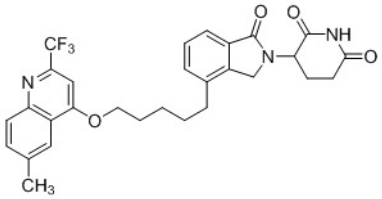
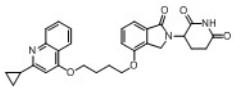
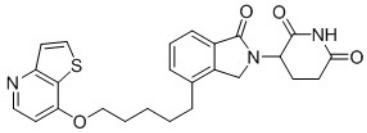
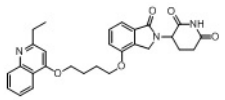
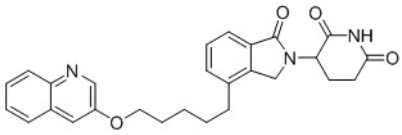
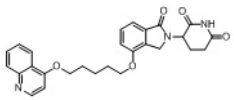
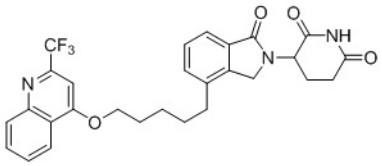
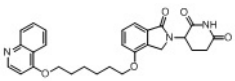
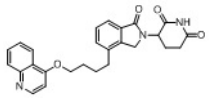
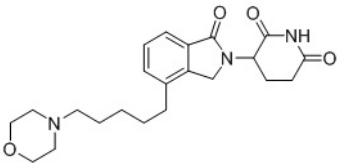
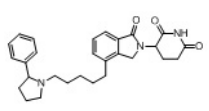
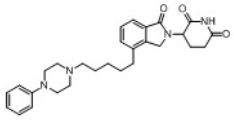
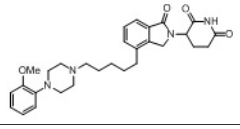
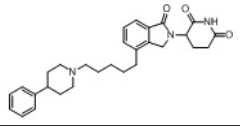
Y выбран из -NH-CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-CH(NHR_{a9})- или -CH(NHR_{a9})-;

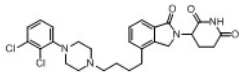
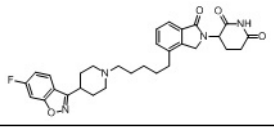
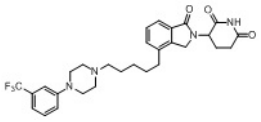
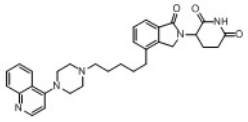
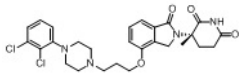
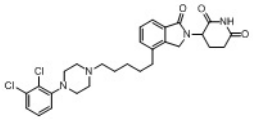
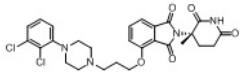
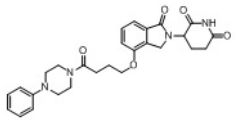
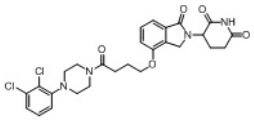
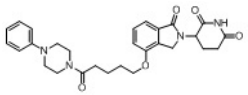
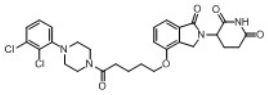
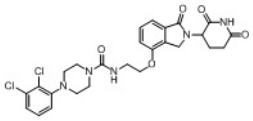
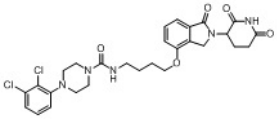
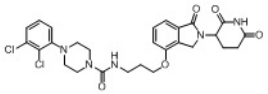
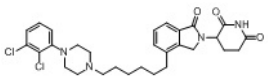
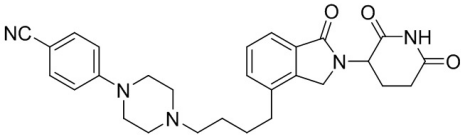
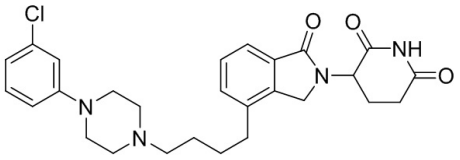
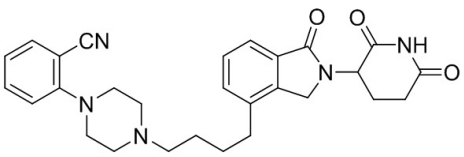
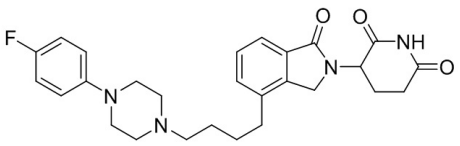
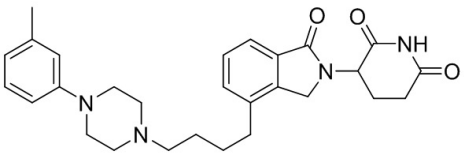
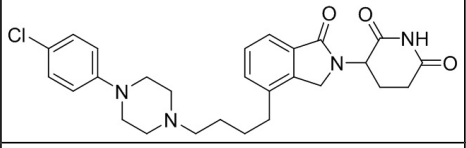
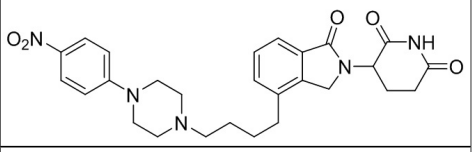
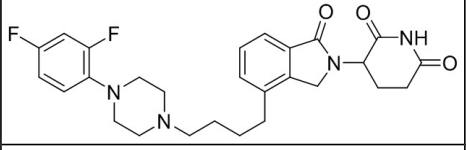
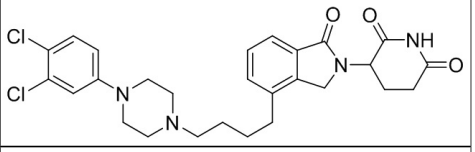
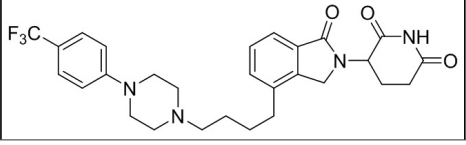
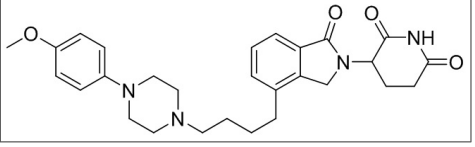
n_1 представляет собой 0, 1 или 2;

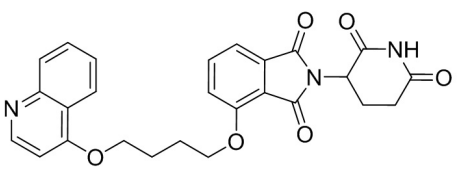
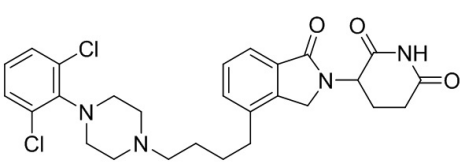
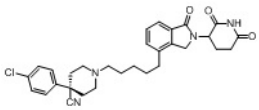
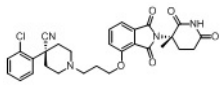
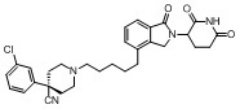
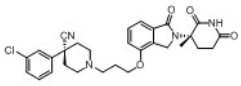
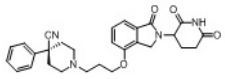
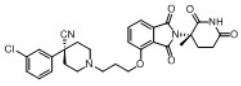
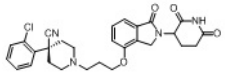
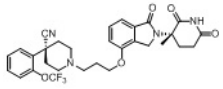
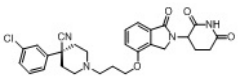
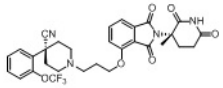
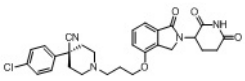
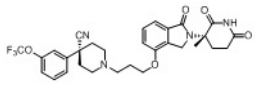
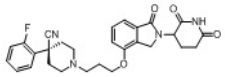
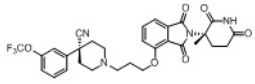
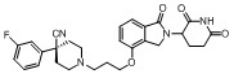
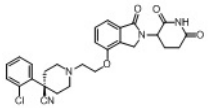
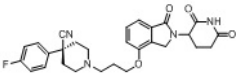
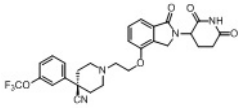
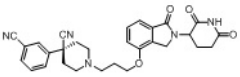
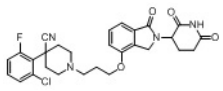
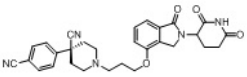
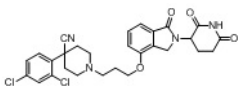
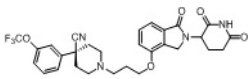
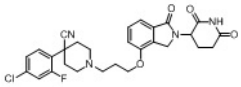
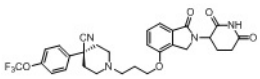
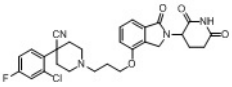
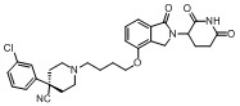
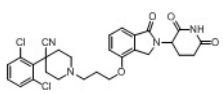
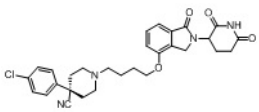
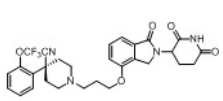
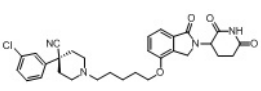
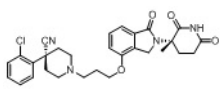
каждый R_5 независимо выбран из галогена, линейного C_1-C_6 алкила, линейного C_1-C_6 алкоксила, 5-6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклила, фенилоксила, когда $n_1 > 1$, все R_5 могут быть одинаковыми или разными;

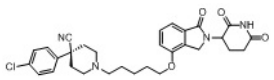
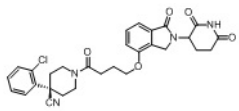
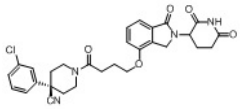
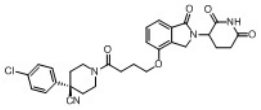
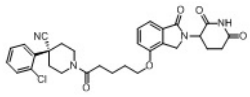
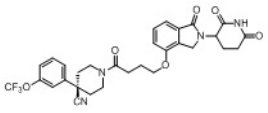
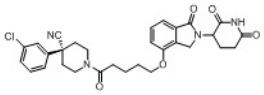
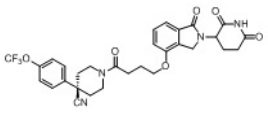
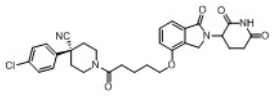
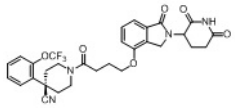
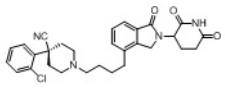
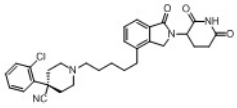
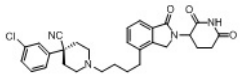
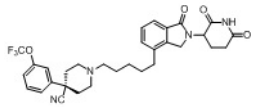
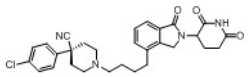
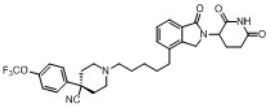
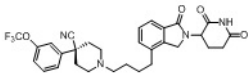
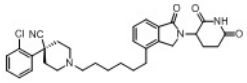
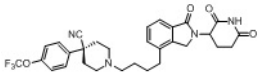
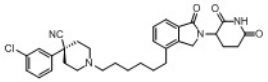
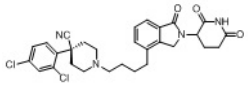
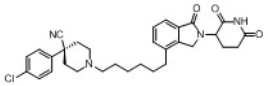
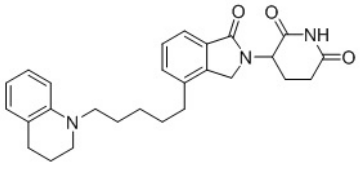
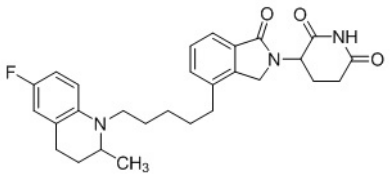
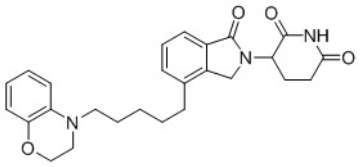
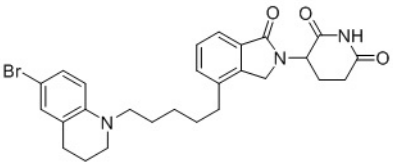
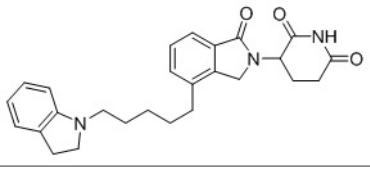
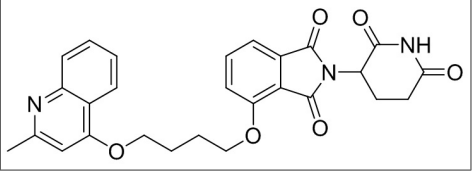
R_{a9} выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{10} алкилкарбонила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 циклоалкилкарбонила, C_3-C_8 гетероциклоалкилкарбонила, где «замещенный» означает, что конец углеродной цепи замещен гидроксильной или аминогруппой.

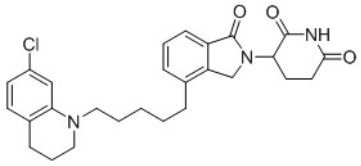
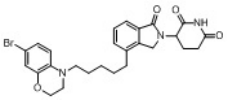
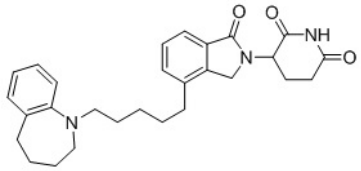
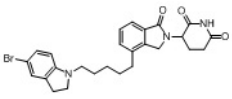
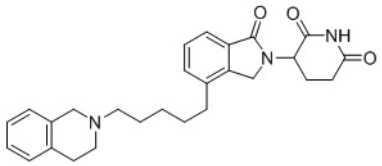
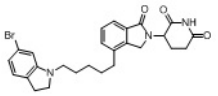
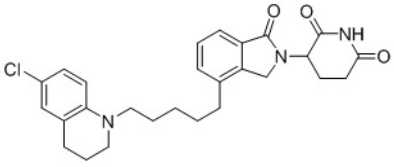
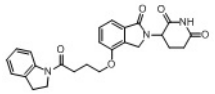
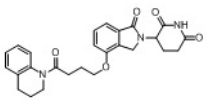
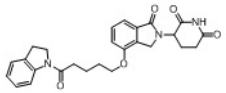
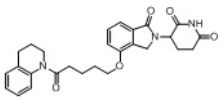
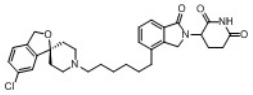
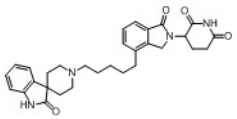
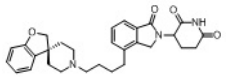
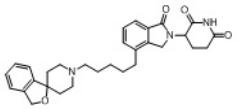
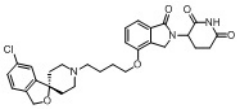
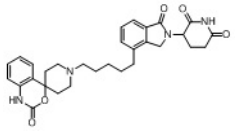
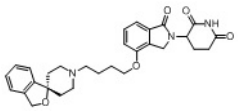
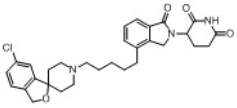
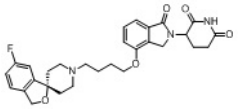
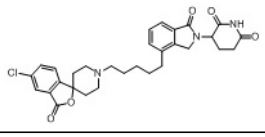
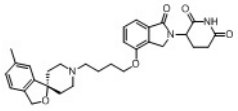
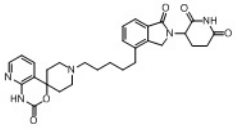
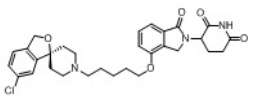
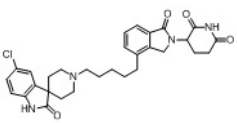
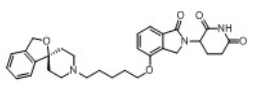
12. Соединение и его энантиомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль, в котором соединение представляет собой одно из следующих соединений:

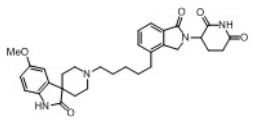
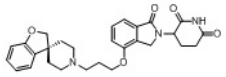
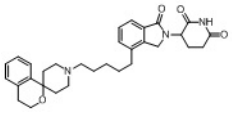
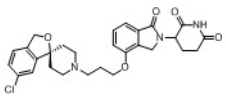
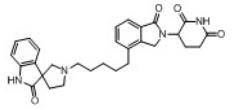
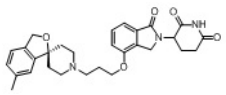
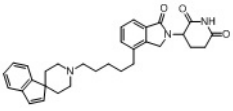
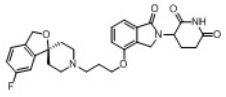
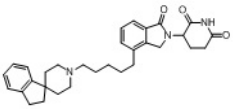
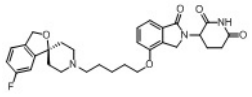
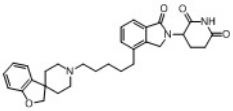
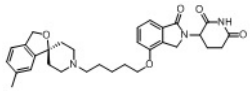
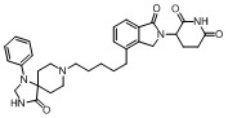
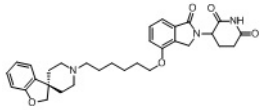
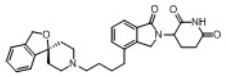
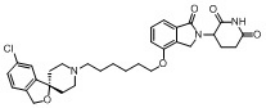
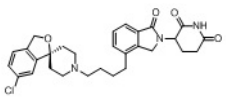
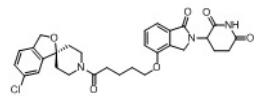
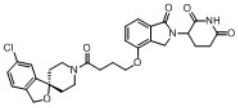
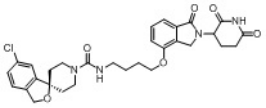
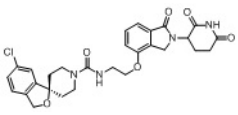
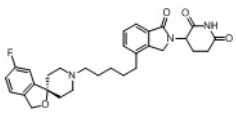
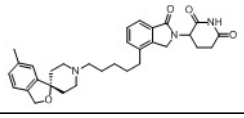
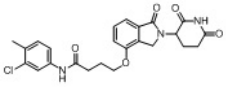
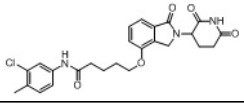
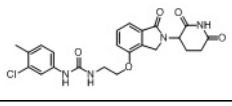
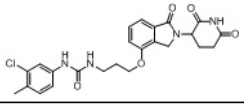
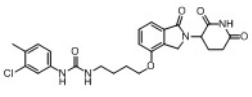
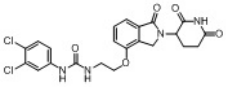
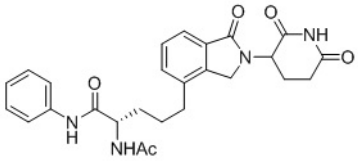
Последовательный номер	Соединение,	Последовательный номер	Соединение,
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

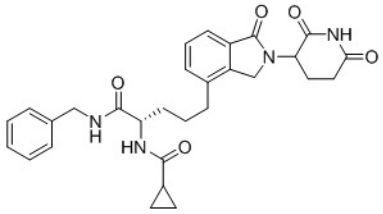
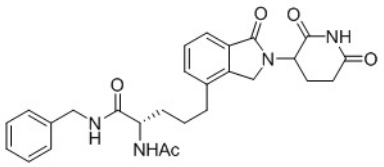
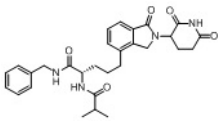
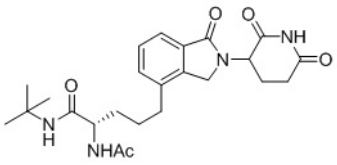
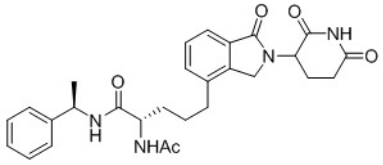
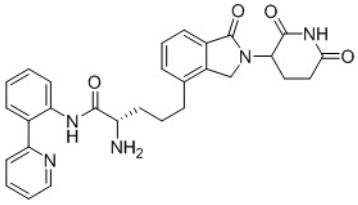
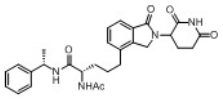
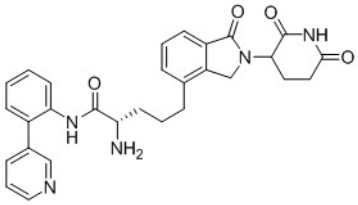
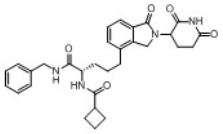
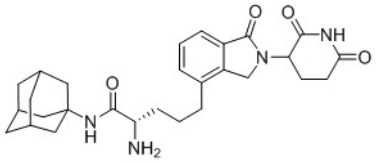
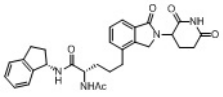
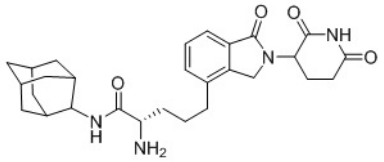
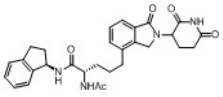
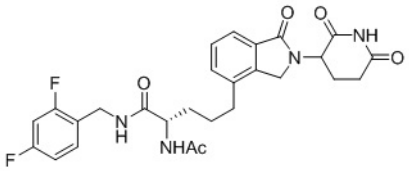
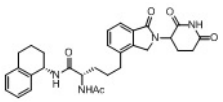
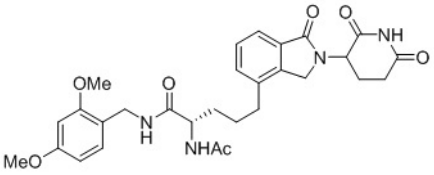
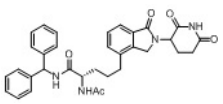
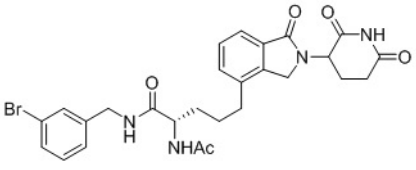
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

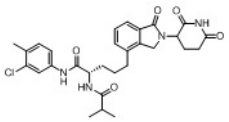
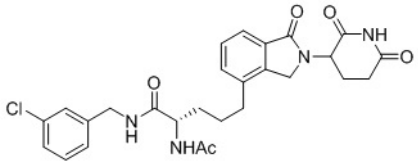
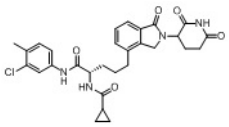
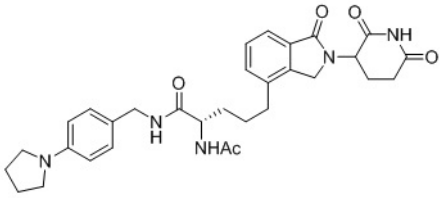
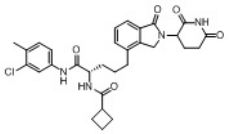
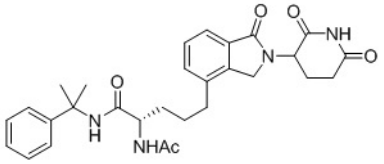
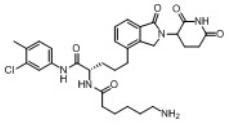
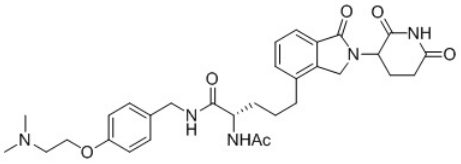
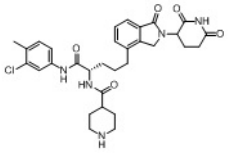
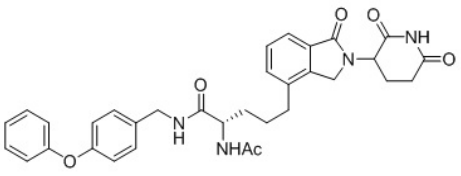
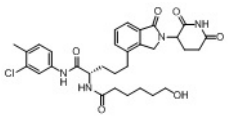
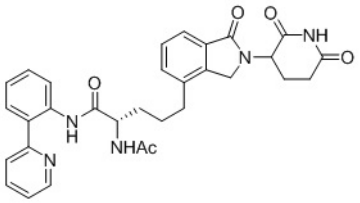
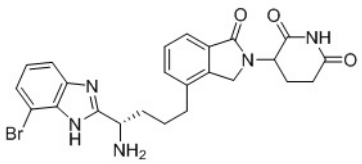
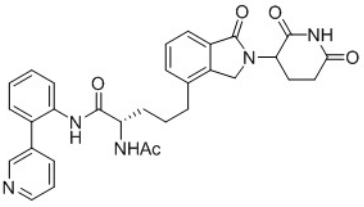
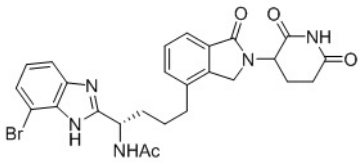
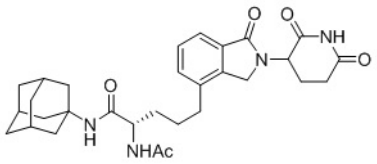
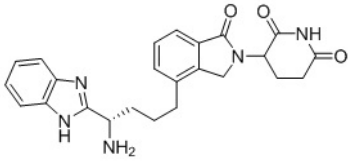
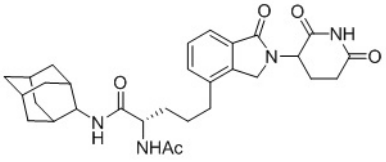
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

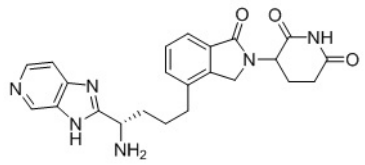
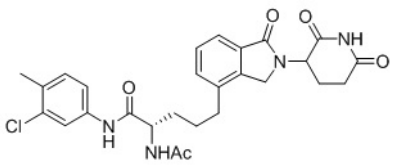
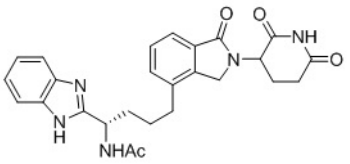
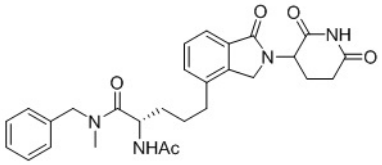
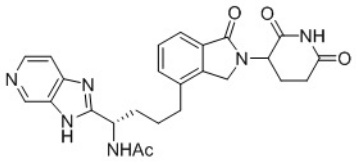
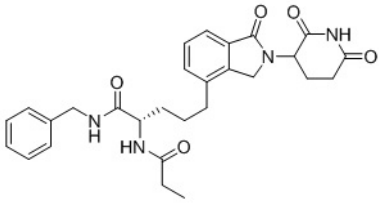
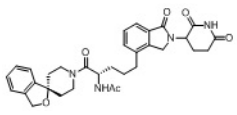
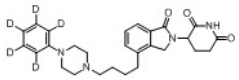
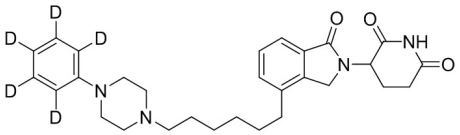
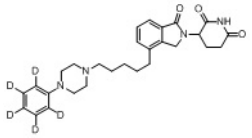
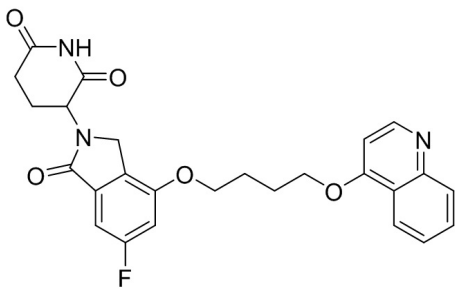
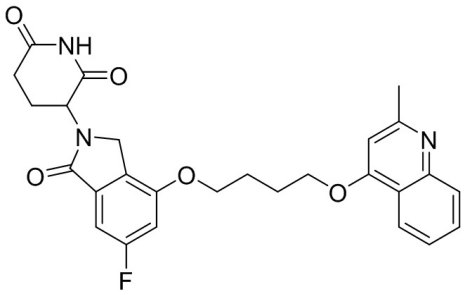
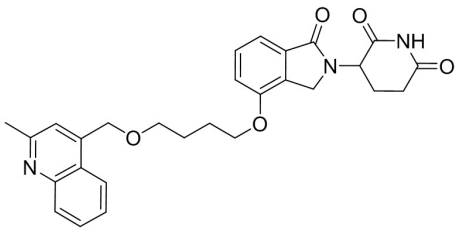
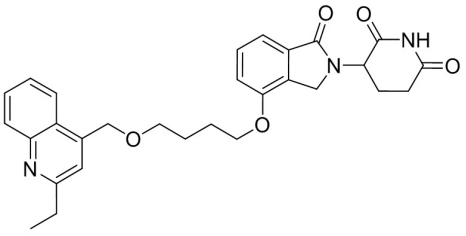
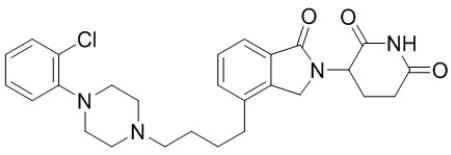
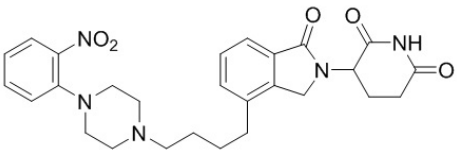
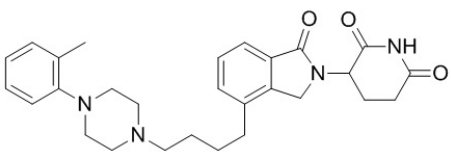
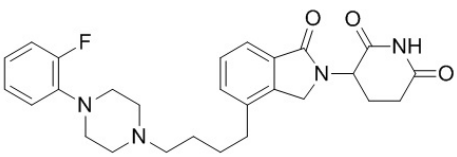
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

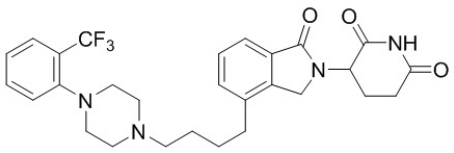
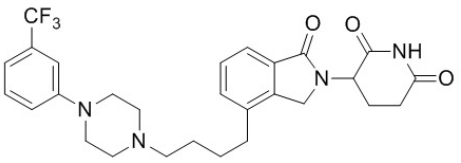
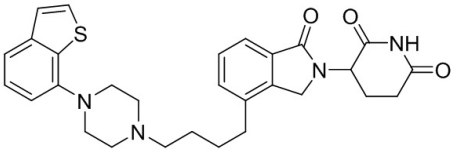
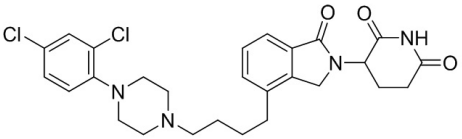
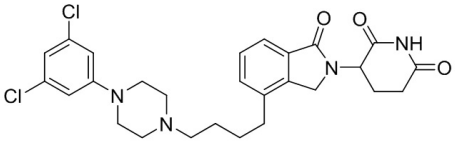
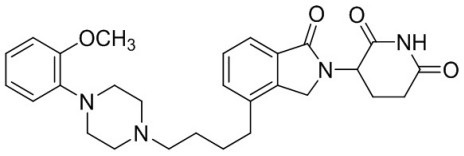
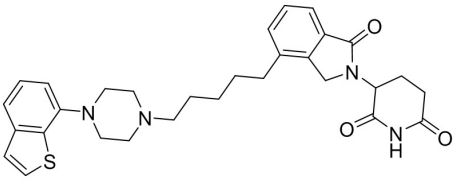
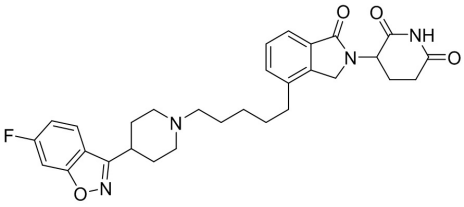
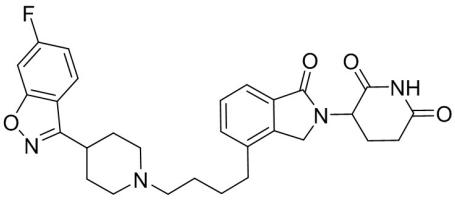
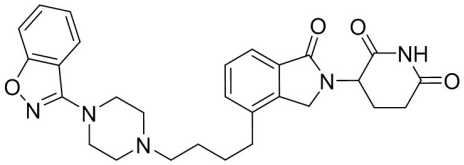
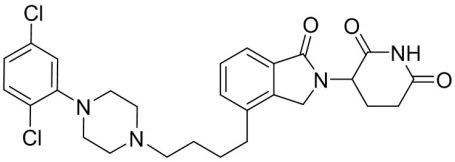
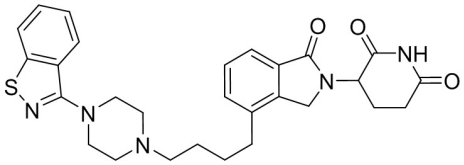
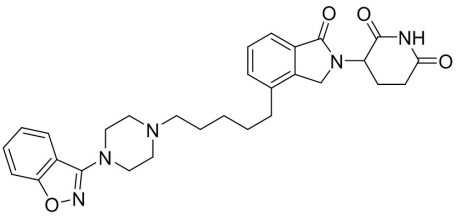
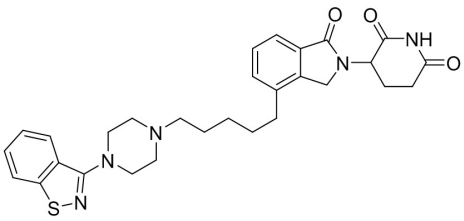
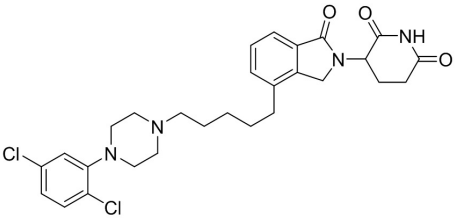
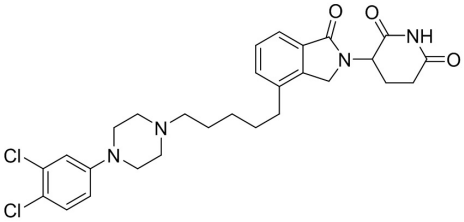
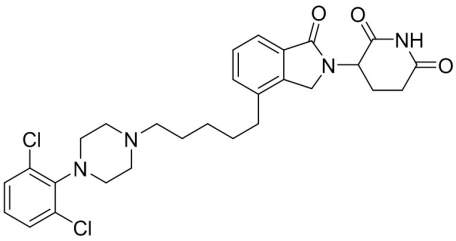
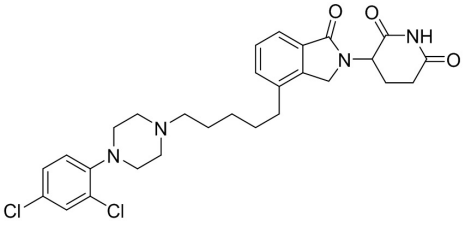
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

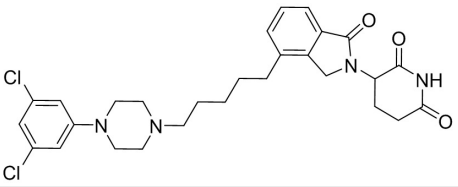
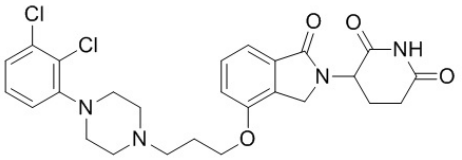
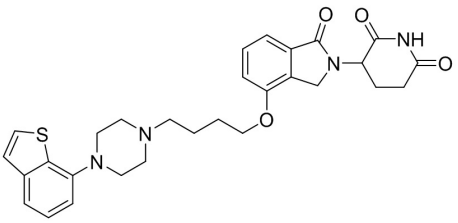
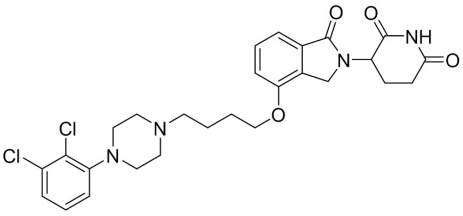
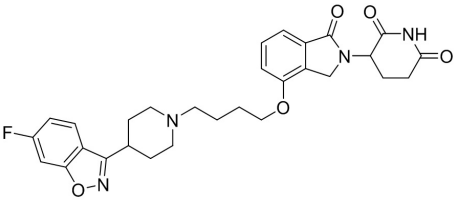
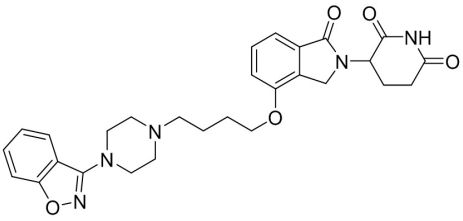
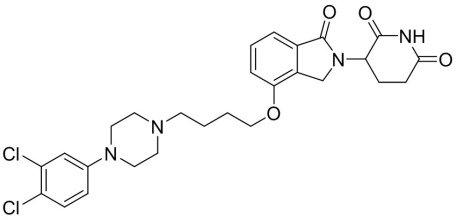
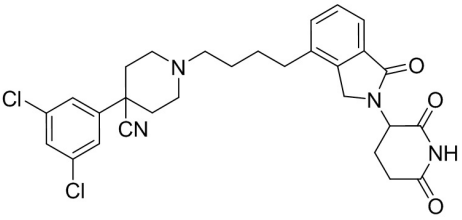
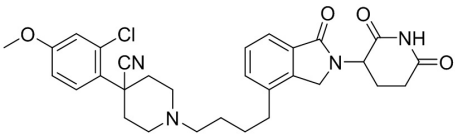
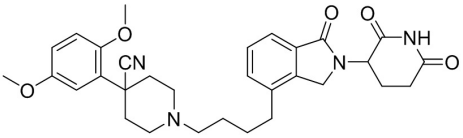
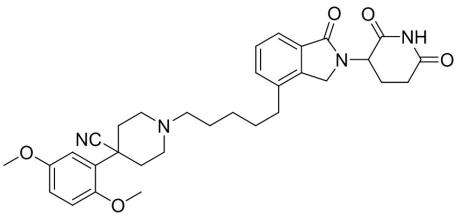
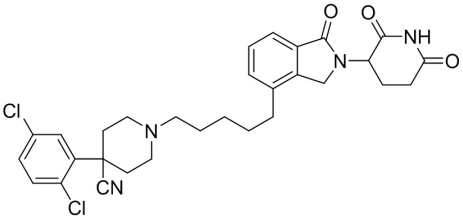
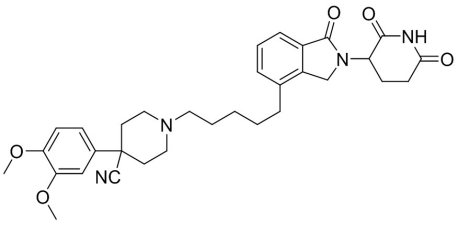
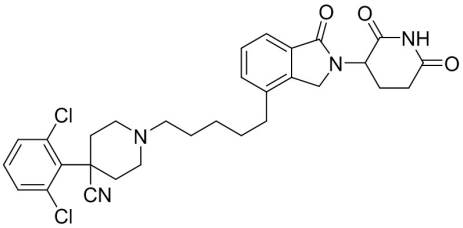
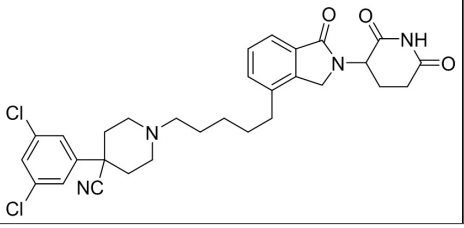
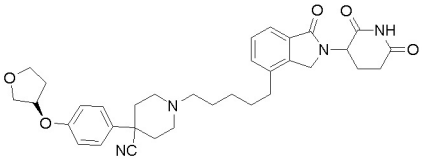
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

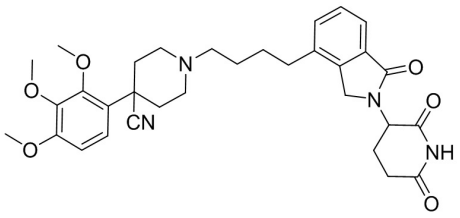
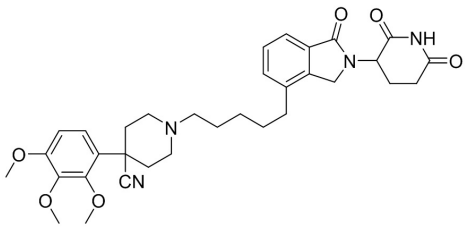
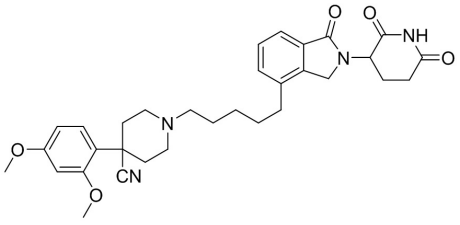
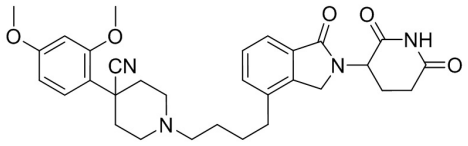
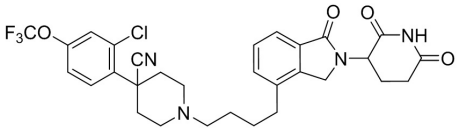
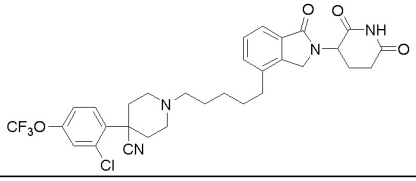
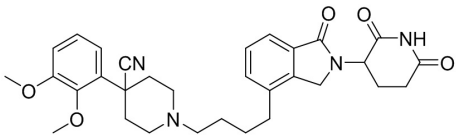
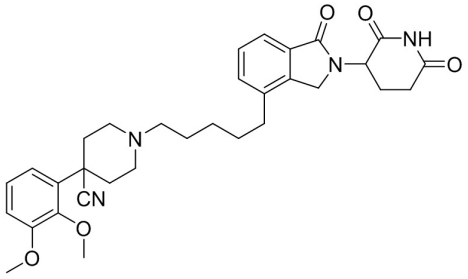
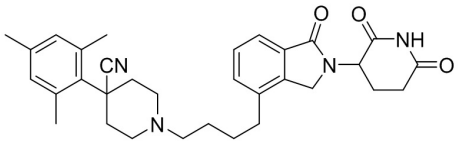
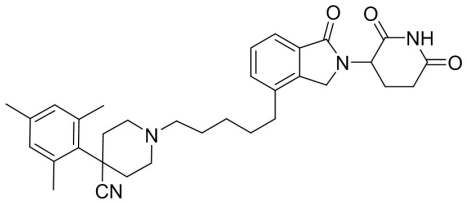
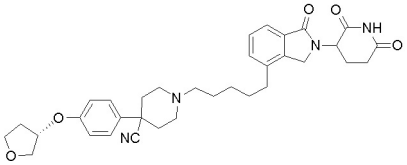
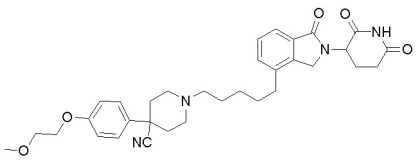
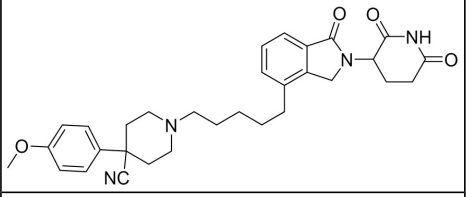
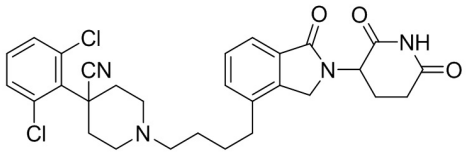
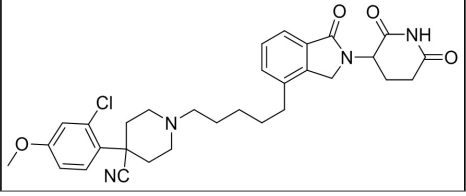
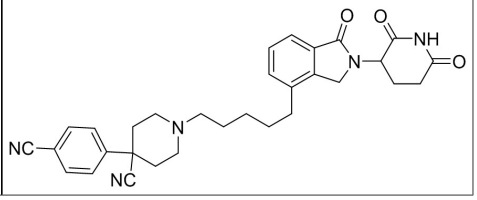
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

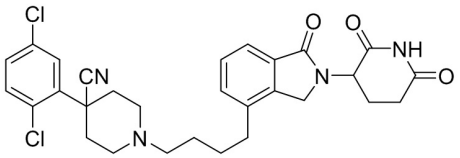
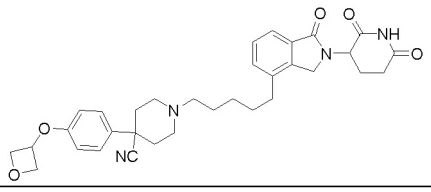
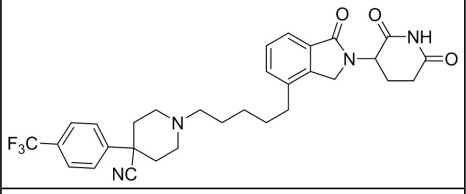
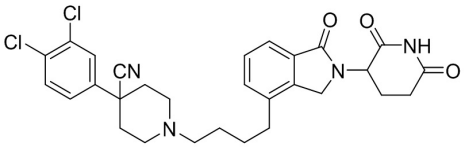
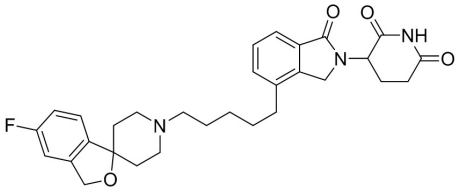
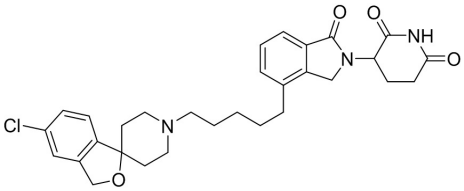
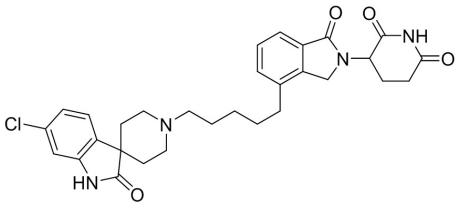
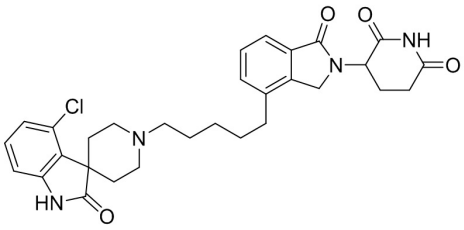
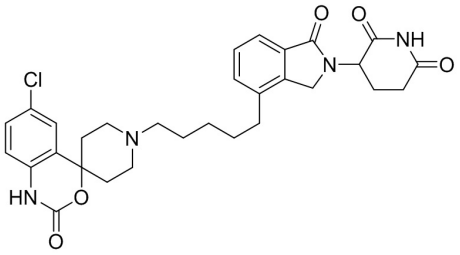
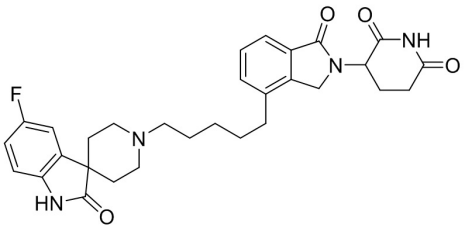
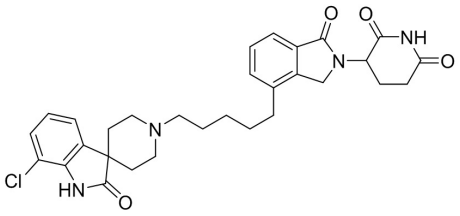
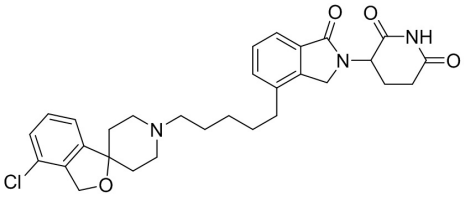
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

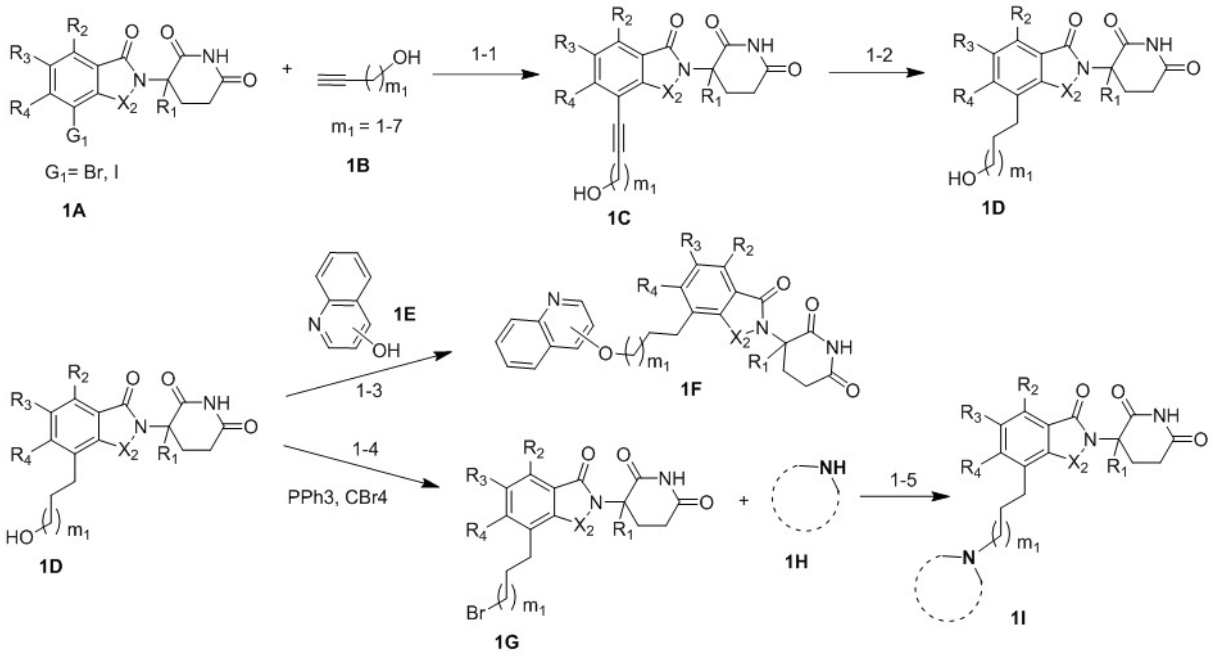
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

	237		238	
	239		240	
	241		242	
	243		244	
	245		246	
	247		248	
	249		250	
	251		252	

253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	

13. Способ получения соединений по п. 1, в котором способ включает стадии:



в котором определения R_1, R_2, R_3, R_4 и X_2 являются такими же, как и в п. 1;

m_1 представляет собой целое число от 1 до 7;

имеет то же определение, что и i) гетероциклил, ii) конденсированный гетероциклил и iii) спирогетероциклическая группа в определении A по п. 1;

Этап 1-1: соединение 1C получают с помощью реакции сочетания по типу Соногаширы соединений 1A и 1B при комнатной температуре или при нагревании в присутствии дипольного органического растворителя, катализатора Pd, катализатора одновалентной меди и основания, где дипольный органический растворитель представляет собой ДМФА или DMA, катализатор Pd представляет собой $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, катализатор на основе одновалентной меди представляет собой йодид меди (I) и основание представляет собой триэтиламин или диизопропилэтиламин;

Этап 1-2: соединение 1C восстанавливают до соединения 1D с помощью водорода в условиях катализатора Pd/C, никеля Ренея или катализатора Уилкинсона;

Этап 1-3: соединение 1F получают введением в реакцию соединения 1D с гидроксихинолином 1E в условиях трифенилфосфина и диизопропилазодиформата;

Этап 1-4: соединение 1D вступает в реакцию с получением соединения 1G в присутствии трифенилфосфина и тетрабромида углерода; и

Этап 1-5: соединение 1I получают путем введения в реакцию соединения 1G с азотсодержащим гетероциклическим соединением 1H в присутствии йодида натрия, при этом соединение 1H представляет собой аминосоединение, содержащее группу A по п. 1.

14. Фармацевтическая композиция для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с убиквитинлигазой $CRL4^{CRBN}E3$, в которой такая фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I) по любому из пп. 1-12 или его энантиомера, рацемата или фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения формулы (I), его энантиомера, рацемата, его фармацевтически приемлемой соли по п. 1 для изготовления лекарственного средства

для лечения заболеваний, связанных с убиквитинлигазой $CRL4^{CRBN}E3$.

16. Применение по п.15, в котором заболевания выбраны из группы, состоящей из рака и заболеваний иммунной системы.