

СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка претендує на перевагу пріоритету відповідно до 35 U.S.C. § 119(e) до попередньої заявки США №: 63/092610, поданої 16 жовтня 2020 р., та попередньої заявки США №: 63/153599, поданої 25 лютого 2021 р., кожна з яких включена в даний документ шляхом посилання в повному обсязі.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

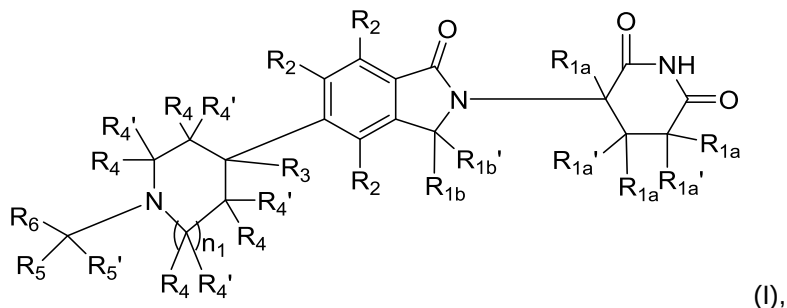
Молекули імідів, такі як талідомід та його аналоги, зв'язуються з Cereblon (CRBN), адаптером субстрату для повсюдно експресованої кулін-ринг лігази 4 (CUL4)-RBX1-DDB1-CRBN (CUL4CRBN) лігази E3 (Kronke et al., Science 343:301-305 (2014); Ito et al., Science 327:1345-1350 (2010)). Це призводить до рекрутування, убівітування та подальшої протеасомної деградації неосубстратів, а саме Ikaros (IKZF1) та Aiolos (IKZF3), але не будь-яких інших членів сімейства факторів транскрипції цинкових пальців IKZF. Передбачається, що CC-885, аналог імідів, має певну активність в індукванні деградації Helios, але також індукує деградацію GSPT1, ключового фактора термінації трансляції (Matyskiela et al., Nature 535:252-257 (2016)).

Helios (IKZF2), член сімейства IKZF, являє собою критично важливий регулятор активності та функції Т-клітин. Генетична делеція Helios призводила до посилення протипухлинної імунної відповіді (Kim et al., Science 350:334-339 (2015)). Примітно, що Helios значно експресується в регуляторних Т-клітинах (Elkord et al., Expert Opin. Biol. Ther. 12:1423-1425 (2012)), субпопуляції Т-клітин, яка обмежує активність ефektorних Т-клітин. Селективна делеція Helios у регуляторних Т-клітинах призводила як до втрати супресивної активності, так і до набуття ефektorних Т-клітинних функцій (Najagawa et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113:6248-6253 (2016); Yates et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115:2162-2167 (2018)). Таким чином, Helios являє собою критичний фактор в обмеженні ефektorної функції Т-клітин у Treg.

Також повідомляється, що експресія Helios посилюється у "виснажених" Т-клітинах за умов обох хронічних вірусних інфекцій (Crawford et al., Immunity 40:289-302 (2014), Doering et al., Immunity 37:1130-1144 (2012); Scott-Browne et al., Immunity 45:1327-1340 (2016)) та пухлин (Martinez et al., Immunity 42:265-278 (2015); Mogno et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114:E2776-E2785 (2017); Pereira et al., J. Leukoc. Biol. 102:601-615 (2017); Singer et al., Cell 166:1500-1511 (2016); Schietinger et al., Immunity 45:389-401 (2016)), а також у Т-клітинах з дисфункціональними химерними антигенними рецепторами (CAR). (Long et al., Nat. Med. 21:581-590 (2015)). Повідомлялося про надмірну або аберрантну експресію Helios і різних сплайс-ізоформ при декількох гематологічних злоякісних пухлинах, включаючи Т-клітинний лейкоз і лімфоми (Nakase et al., Exp. Hematol. 30:313-317 (2002); Tabayashi et al., Cancer Sci. 98:182-188 (2007); Asanuma et al., Cancer Sci. 104:1097-1106 (2013)). Більше того, нокдаун Helios у моделі мієлоїдного лейкозу, викликаного змішаним лінійним лейкозом (MLL), потужно пригнічував проліферацію та посилював загибель клітин (Park et al., J. Clin. Invest. 125:1286-1298 (2015); Park et al., Cell Stem Cell 24:153-165 (2019)).

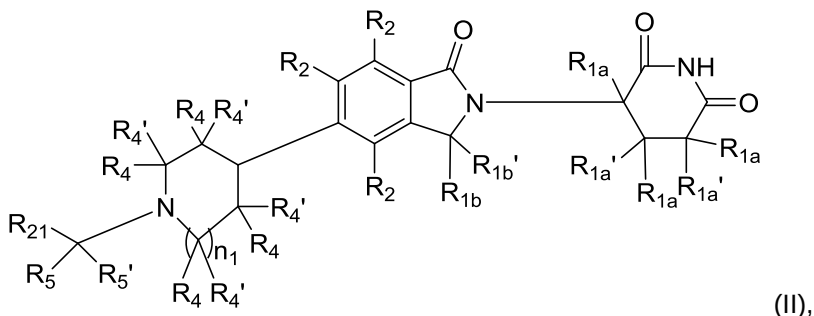
СУТЬ ВИНАХОДУ

Перший аспект даного винаходу спрямовано на сполуку, яка має структуру, представлену формулою (I):



де R_{1a}, R_{1b}, R_{1a'}, R_{1b'}, R₂, R₃, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆ і n₁ є такими, як визначено в цьому документі, або їх фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер.

Другий аспект даного винаходу спрямовано на сполуку, яка має структуру, представлену формулою (II):



де R_{1a} , R_{1b} , $R_{1a'}$, $R_{1b'}$, R_2 , R_4 , $R_{4'}$, R_5 , $R_{5'}$, R_{21} і n_1 такими, як визначено в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер.

Інший аспект даного винаходу спрямовано на фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомера, і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить спільний кристал сполуки формули (I) або (II).

Додатковий аспект даного винаходу спрямовано на способи лікування захворювань або порушень, які отримують користь від деградації IKZF2 (Helios).

У деяких варіантах здійснення захворювання або порушення являє собою рак. У деяких варіантах здійснення рак являє собою Т-клітинний лейкоз, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, мієлоїдний лейкоз, недрібноклітинний рак легенів (NSCLC), меланому, тричі негативний рак молочної залози (TNBC), рак носоглотки (NPC), мікросателітний стабільний колоректальний рак (mssCRC), тимому або карциноїд.

Як продемонстровано в робочих прикладах, сполуки за цим винаходом виявляють потужну деградацію IKZF2 (Helios).

Незважаючи на те, що намір зв'язуватися будь-якою конкретною теорією відсутній, вважається, що сполуки за даним винаходом можуть посилювати протипухлинну імунну відповідь за допомогою перетворення регуляторних Т-клітин в ефektorні Т-клітини та відновлення функції ефektorних Т-клітин у виснажених Т-клітинах або CAR-Т-клітинах.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Якщо не визначено інше, всі технічні та наукові терміни, що використовуються в даному документі, мають те саме значення, як зазвичай розуміється фахівцем у даній галузі техніки, до якої предмет, що розглядається в даному документі, належить. Як використано в описі та доданій формулі винаходу, якщо не зазначено інше, наступні терміни мають значення, вказані для полегшення розуміння даного винаходу.

Як використовується в описі та доданій формулі винаходу, форма однини включає посилання на форму множини, якщо контекст чітко не передбачає інше. Таким чином, наприклад, посилання на "композицію" включає суміші двох або більше таких композицій, посилання на "інгібітор" включає суміші двох або більше таких інгібіторів і т.п.

Якщо не зазначено інше, термін "приблизно" означає в межах 10 % (наприклад, в межах 5 %, 2 % або 1 %) від конкретного значення, модифікованого терміном "приблизно".

Перехідний термін "включає", який є синонімом "включаючи", "що містить" або "характеризується", є інклюзивним або відкритим і не виключає додаткових, непрочитаних елементів або кроків способу. Коли використовується в контексті кількості гетероатомів у гетероциклічній структурі, це означає, що гетероциклічна група містить мінімальну кількість гетероатомів. На відміну від цього, перехідна фраза "складається з" виключає будь-який елемент, крок або інгредієнт, не зазначені у формулі. Перехідна фраза "по суті складається з" обмежує обсяг формули винаходу зазначеними матеріалами або кроками "та тими, які по суті не впливають на основну(основні) та нову(нові) характеристику(характеристики)" заявленого винаходу.

Стосовно сполук за даним винаходом і в тому ступені, в якому для їх додаткового опису використовуються наступні терміни, застосовуються наступні визначення.

Як використовується в даному документі, термін "алкіл" належить до насиченого одновалентного вуглеводневого радикала з лінійним або розгалуженим ланцюгом. В одному варіанті здійснення алкільний радикал являє собою C_1 - C_{18} групу. В інших варіантах здійснення алкільний радикал являє собою C_0 - C_6 , C_0 - C_5 , C_0 - C_3 , C_1 - C_{12} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_5 , C_1 - C_4 або C_1 - C_3 групу (де C_0 алкіл належить до зв'язку). Приклади алкільних груп включають метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, і-пропіл, 1-бутил, 2-метил-1-пропіл, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 1-пентил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил і додецил. У деяких варіантах здійснення

алкільна група являє собою C₁-C₃ алкільну групу. У деяких варіантах здійснення алкільна група являє собою C₁-C₂ алкільну групу або метильну групу.

Як використовується в даному документі, термін "алкілен" належить до прямого або розгалуженого двовалентного вуглеводневого ланцюга, що з'єднує решту молекули з радикальною групою, що складається виключно з вуглецю та водню, не містить ненасиченості та має від одного до 12 атомів вуглецю, наприклад, метилен, етилен, пропілен, н-бутилен і т. п. Алкіленовий ланцюг може бути приєднано до решти молекули за допомогою одинарного зв'язку і до радикальної групи за допомогою одинарного зв'язку. У деяких варіантах здійснення алкіленова група містить від одного до 8 атомів вуглецю (C₁-C₈ алкілен). В інших варіантах здійснення алкіленова група містить від одного до 5 атомів вуглецю (C₁-C₅ алкілен). В інших варіантах здійснення алкіленова група містить від одного до 4 атомів вуглецю (C₁-C₄ алкілен). В інших варіантах здійснення алкіленова група містить від одного до трьох атомів вуглецю (C₁-C₃ алкілен). В інших варіантах здійснення алкіленова група містить від одного до двох атомів вуглецю (C₁-C₂ алкілен). В інших варіантах здійснення алкіленова група містить один атом вуглецю (C₁ алкілен).

Як використовується в даному документі, термін "алкеніл" належить до одновалентного вуглеводневого радикала з лінійним або розгалуженим ланцюгом, з щонайменше одним вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком. Алкеніл включає радикали, що мають "цис"- і "транс"-орієнтації, або як альтернатива, "Е"- і "Z"-орієнтації. В одному прикладі алкенільний радикал являє собою C₂-C₁₈ групу. В інших варіантах здійснення алкеніловий радикал являє собою C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ або C₂-C₃ групу. Приклади включають етеніл або вініл, проп-1-еніл, проп-2-еніл, 2-метилпроп-1-еніл, бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, бута-1,3-дієніл, 2-метилбута-1,3-дієн, гекс-1-еніл, гекс-2-еніл, гекс-3-еніл, гекс-4-еніл і гекса-1,3-дієніл.

Як використовується в даному документі, термін "алкініл" належить до лінійного або розгалуженого одновалентного вуглеводневого радикала з щонайменше одним вуглець-вуглецевим потрійним зв'язком. В одному прикладі алкінільний радикал являє собою C₂-C₁₈ групу. В інших прикладах алкінільний радикал являє собою C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ або C₂-C₃. Приклади включають етиніл проп-1-ініл, проп-2-ініл, бут-1-ініл, бут-2-ініл і бут-3-ініл.

Терміни "алкоксил" або "алкокси", як використовується в даному документі, належать алкільної групи, як визначено вище, яка має радикал кисню, приєднаний до неї, і яка являє собою точку приєднання. Типові алкоксильні групи включають метокси, етокси, пропілокси, трет-бутокси і т. п. "Ефір" являє собою дві вуглеводневі групи, ковалентно з'єднані атомом кисню. Відповідно, замісник алкілу, який надає цьому алкілу властивостей ефіру, являє собою або нагадує алкоксил, наприклад, може бути представлений одним із -О-алкілу, -О-алкенілу та -О-алкінілу.

Як використовується в даному документі, термін "галоген" (або "гало" або "галогенід") належить до флюору, хлору, бромоводню або йоду.

Як використовується в даному документі, термін "циклічна група" в широкому сенсі належить до будь-якої групи, яка використовується окремо або як частина більш крупного фрагмента, містить насичену, частково насичену або ароматичну кільцеву систему, наприклад, карбоциклічну (циклоалкіл, циклоалкеніл), гетероциклічну (гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл), арильну та гетероарильну групи. Циклічні групи можуть мати одну або більше (наприклад, конденсованих) кільцевих систем. Таким чином, наприклад, циклічна група може містити одну або більше карбоциклічних, гетероциклічних, арильних або гетероарильних груп.

Як використовується в даному документі, термін "карбоциклічний" (також "карбоцикліл") належить до групи, яка використовується окремо або як частина більш крупного фрагмента, містить насичену, частково ненасичену або ароматичну кільцеву систему, що містить від 3 до 20 атомів вуглецю, тобто окремо або як частина більш крупного фрагмента (наприклад, алккарбоциклічної групи). Термін карбоцикліл включає моно-, бі-, три-, конденсовані, місткові та спірокільцеві системи та їх комбінації. В одному варіанті здійснення карбоцикліл містить від 3 до 15 атомів вуглецю (C₃-C₁₅). В одному варіанті здійснення карбоцикліл містить від 3 до 12 атомів вуглецю (C₃-C₁₂). В іншому варіанті здійснення карбоцикліл включає C₃-C₈, C₃-C₁₀ або C₅-C₁₀. В іншому варіанті здійснення карбоцикліл, як моноцикл, включає C₃-C₈, C₃-C₆ або C₅-C₆. У деяких варіантах здійснення карбоцикліл, як біцикл, включає C₇-C₁₂. В іншому варіанті здійснення карбоцикліл, як спіросистема, включає C₅-C₁₂. Типові приклади моноциклічних карбоциклілів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, пердеїтеріоциклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, циклогексдієніл, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклоундецил, феніл і циклододецил; біциклічні карбоцикліли, що мають від 7 до 12 кільцевих атомів, включають [4,3], [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] кільцеві системи, такі як, наприклад, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, нафталін і біцикло[3.2.2]нонан. Типові приклади спірокарбоциклілів включають спіро[2.2]пентан, спіро[2.3]гексан, спіро[2.4]гептан, спіро[2.5]октан і спіро[4.5]декан. Термін карбоцикліл включає системи арильних кілець, як визначено в даному документі. Термін карбоцикл також включає циклоалкільні кільця (наприклад, насичені або частково ненасичені моно-, бі- або спірокарбоцикли). Термін карбоциклічна група також включає карбоциклічне

кільце, конденсоване з однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) різними циклічними групами (наприклад, арильними або гетероциклічними кільцями), де радикал або точка приєднання знаходиться на карбоциклічному кільці.

Таким чином, термін карбоциклічний також охоплює карбоцикліалкільні групи, які, як використовується в даному документі, належить до групи формули $--R^c$ -карбоцикліл, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг. Термін карбоциклічний також охоплює карбоцикліалкоксигрупи, які, як використовується в даному документі, належить до групи, що зв'язана за допомогою атома кисню формули $--O--R^c$ -карбоцикліл, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг.

Як використовується в даному документі, термін "арил", який використовується окремо або як частина більш крупного фрагмента (наприклад, "аралкіл", де кінцевий атом вуглецю в алкілній групі являє собою точку приєднання, наприклад, бензильну групу), "аралкокси" де атом кисню являє собою точку приєднання, або "ароксиалкіл", де точка приєднання знаходиться на арильній групі) належить до групи, яка включає моноциклічну, біциклічну або трициклічну вуглецеву кільцеву систему, яка включає конденсовані кільця, де щонайменше одне кільце в системі є ароматичним. У деяких варіантах здійснення аралкоксигрупа являє собою бензоксигрупу. Термін "арил" може використовуватися взаємозамінно з терміном "арильне кільце". В одному варіанті здійснення арил включає групи, що містять 6-18 атомів вуглецю. В іншому варіанті здійснення арил включає групи, що містять 6-10 атомів вуглецю. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, антрацил, біфеніл, фенантренил, нафтаценіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтаценіл, 1H-інденіл, 2,3-дигідро-1H-інденіл, нафтиридиніл, і т. п., які можуть бути заміщеними або незалежно заміщеними одним або більше замісниками, описаними в даному документі. Конкретним арилом є феніл. У деяких варіантах здійснення арильна група включає арильне кільце, конденсоване з однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) різними циклічними групами (наприклад, карбоциклічними кільцями або гетероциклічними кільцями), де радикал або точка приєднання знаходиться на арильному кільці. Структура будь-якої арильної групи, яка здатна мати подвійні зв'язки, розташовані по-різному, розглядається таким чином, щоб охоплювати будь-які та всі такі резонансні структури.

Таким чином, термін арил охоплює аралкільні групи (наприклад, бензил), які, як описано вище, належать до групи формули $--R^c$ -арил, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг, такий як метилен або етилен. У деяких варіантах здійснення аралкільна група являє собою необов'язково заміщену бензильну групу. Термін "арил" також охоплює аралкоксигрупи, які, як використовується в даному документі, належить до групи, зв'язаної за допомогою атома кисню формули $--O--R^c$ -арил, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг, такий як метилен або етилен.

Як використовується в даному документі, термін "гетероцикліл" належить до "карбоцикліла", який використовується окремо або як частина більш крупного фрагмента, містить насичену, частково ненасичену або ароматичну кільцеву систему, де один або більше (наприклад, 1, 2, 3, або 4) атомів вуглецю були заміщені гетероатомом (наприклад, O, N, N(O), S, S(O) або S(O)₂). Термін гетероцикліл включає моно-, бі-, три-, конденсовані, місткові та спірокільцеві системи та їх комбінації. У деяких варіантах здійснення, гетероцикліл належить до 3-15-членної гетероциклільної кільцевої системи. У деяких варіантах здійснення, гетероцикліл належить до 3-12-членної гетероциклільної кільцевої системи. У деяких варіантах здійснення гетероцикліл належить до насиченої кільцевої системи, такої як 3-12-членна насичена гетероциклічна кільцева система. У деяких варіантах здійснення гетероцикліл належить до гетероарильної кільцевої системи, такої як 5-14-членна гетероарильна кільцева система. Термін гетероцикліл також включає C₃-C₈ гетероциклоалкіл, який являє собою насичену або частково ненасичену моно-, бі- або спірокільцеву систему, що містить 3-8 атомів вуглецю та один або більше (1, 2, 3 або 4) гетероатомів.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільна група включає 3-12 кільцевих атомів і включає моноцикли, біцикли, трицикли та спірокільцеві системи, де кільцеві атоми являють собою вуглець, а від одного до 5 кільцевих атомів являють собою гетероатом, такий як азот, сірка або кисень. У деяких варіантах здійснення гетероцикліл включає 3-7-членні моноцикли, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з азоту, сірки та кисню. У деяких варіантах здійснення гетероцикліл включає 4-6-членні моноцикли, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з азоту, сірки та кисню. У деяких варіантах здійснення гетероцикліл включає 3-членні моноцикли. У деяких варіантах здійснення гетероцикліл включає 4-членні моноцикли. У деяких варіантах здійснення гетероциклільна група включає від 0 до 3 подвійних зв'язків. У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення гетероцикліл включає 1, 2, 3 або 4 гетероатоми. Будь-який гетероатом азоту або сірки може бути необов'язково окислено (наприклад, NO, SO, SO₂), і будь-який гетероатом азоту може бути необов'язково кватернізовано (наприклад, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Типові приклади гетероциклілів включають оксираніл, азиридирил, тіраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, 1,2-дитіетаніл, 1,3-дитіетаніл, піролідиніл, дигідро-1H-піроліл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, дигідротієніл, тетрагідротієніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксо-тіоморфолініл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, гексагідротіопіраніл, гексагідропіримідиніл, оксазинаніл, тіазинаніл, тіоксаніл, гомопіперазиніл,

гомопіперидиніл, азебаніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепаніл, оксазепаніл, діазепаніл, 1,4-діазепаніл, діазепаніл, тіазепаніл, тіазепаніл, тетрагідротіопіраніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, 1,1-діоксоізотіазолідиноніл, оксазолідиноніл, імідазолідиноніл, 4,5,6,7-тетрагідро[2H]індазоліл, тетрагідробензоімідазоліл, 4,5,6,7-тетрагідробензо[d]імідазоліл, 1,6-дигідроімідазол[4,5-d]піроло[2,3-b]піридиніл, тіазиніл, тіофеніл, оксазиніл, тіадіазиніл, оксадіазиніл, дитіазиніл, діоксазиніл, оксатіазиніл, тіатриазиніл, оксатриазиніл, дитіадіазиніл, імідазолініл, дигідропіримідил, тетрагідропіримідил, 1-піролініл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, тіапіраніл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, піразолідиніл, дитіаніл, дитіоланіл, піримідиноніл, піримідиндіоніл, піримідин-2,4-діоніл, піперазиноніл, піперазиндіоніл, піразолідинілімідазолініл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3,6-діазабіцикло[3.1.1]гептаніл, 6-азабіцикло[3.1.1]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.1]гептаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 2-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 2-азабіцикло[2.2.2]октаніл, 8-азабіцикло[2.2.2]октаніл, 7-оксабіцикло[2.2.1]гептан, азаспіро[3.5]нонаніл, азаспіро[2.5]октаніл, азаспіро[4.5]деканіл, 1-азаспіро[4.5]декан-2-оніл, азаспіро[5.5]ундеканіл, тетрагідроіндоліл, октагідроіндоліл, тетрагідроізоіндоліл, тетрагідроіндазоліл, 1,1-діоксогексагідротіопіраніл. Прикладами 5-членних гетероциклів, що містять атом сірки або кисню та від одного до трьох атомів азоту, є тіазоліл, включаючи тіазол-2-іл та тіазол-2-іл N-оксид, тіадіазоліл, включаючи 1,3,4-тіадіазол-5-іл і 1,2,4-тіадіазол-5-іл, оксазоліл, наприклад оксазол-2-іл, і оксадіазоліл, такий як 1,3,4-оксадіазол-5-іл, і 1,2,4-оксадіазол-5-іл. Приклади 5-членних кільцевих гетероциклів, що містять від 2 до 4 атомів азоту, включають імідазоліл, такий як імідазол-2-іл; триазоліл, такий як 1,3,4-триазол-5-іл; 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-триазол-5-іл і тетразоліл, такий як 1H-тетразол-5-іл. Типовими прикладами бензо-конденсованих 5-членних гетероциклів є бензоксазол-2-іл, бензтіазол-2-іл і бензімідазол-2-іл. Приклади 6-членних гетероциклів містять від одного до трьох атомів азоту і необов'язково атом сірки або кисню, наприклад, піридил, такий як пірид-2-іл, пірид-3-іл і пірид-4-іл; піримідил, такий як піримід-2-іл і піримід-4-іл; триазиніл, такий як 1,3,4-триазин-2-іл і 1,3,5-триазин-4-іл; піридазиніл, зокрема, піридазин-3-іл, і піразиніл. Групи N-оксидів піридину та N-оксидів піридазину та піридили, піримід-2-ілу, піримід-4-ілу, піридазинілу та 1,3,4-триазин-2-ілу являють собою ще одні приклади гетероциклічних груп. У деяких варіантах здійснення гетероциклічна група включає гетероциклічне кільце, конденсоване з однією або декількома (наприклад, 1, 2 або 3) різними циклічними групами (наприклад, карбоциклічними кільцями або гетероциклічними кільцями), де радикал або точка приєднання знаходиться на гетероциклічному кільці, і в деяких варіантах здійснення, де точка приєднання являє собою гетероатом, що міститься в гетероциклічному кільці.

Таким чином, термін гетероциклічний охоплює N-гетероциклічні групи, які, як використовується в даному документі, належать до гетероциклічної групи, що містить щонайменше один азот, і де точку приєднання гетероциклічної групи приєднано до решти молекули за допомогою атома азоту в гетероциклічній групі. Типові приклади N-гетероциклічних груп включають 1-морфолініл, 1-піперидиніл, 1-піперазиніл, 1-піролідиніл, піразолідиніл, імідазолініл та імідазолідиніл. Термін гетероциклічний також охоплює C-гетероциклічні групи, які, як використовується в даному документі, належать до гетероциклічної групи, що містить щонайменше один гетероатом, і де точку приєднання гетероциклічної групи приєднано до решти молекули за допомогою атома вуглецю в гетероциклічній групі. Типові приклади C-гетероциклічних радикалів включають 2-морфолініл, 2- або 3- або 4-піперидиніл, 2-піперазиніл і 2- або 3-піролідиніл. Термін гетероциклічний також охоплює гетероцикліалкільні групи, які, як описано вище, належать до групи формули $-R^c$ -гетероцикліл, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг. Термін гетероциклічний також охоплює гетероцикліалкоксигрупи, які, як використовується в даному документі, належать до радикала, зв'язаного за допомогою атома кисню формули $--O--R^c$ -гетероцикліл, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг.

Як використовується в даному документі, термін "гетероарил", який використовується окремо або як частина більш крупного фрагмента (наприклад, "гетероарилалкіл" (також "гетероаралкіл") або "гетероарилалкокси" (також "гетероаралкокси"), належить до моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи, що містить від 5 до 14 кільцевих атомів, де щонайменше одне кільце є ароматичним і містить щонайменше один гетероатом. В одному варіанті здійснення гетероарил включає 5-6-членні моноциклічні ароматичні групи, де один або більше кільцевих атомів являють собою азот, сірку або кисень. Типові приклади гетероарильних груп включають тієніл, фурил, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, тіатриазоліл, оксатриазоліл, піридил, піримідил, імідазопіридил, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, тетразиніл, тетразоло[1,5-b]піридазиніл, пуриніл, деазапуриніл, бензоксазоліл, бензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, 1,3-тіазол-2-іл, 1,3,4-триазол-5-іл, 1,3-оксазол-2-іл, 1,3,4-оксадіазол-5-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-тіадіазол-5-іл, 1H-тетразол-5-іл, 1,2,3-триазол-5-іл та пірид-2-іл N-оксид. Термін "гетероарил" також включає групи, в яких гетероарил конденсовано з одним або декількома циклічними (наприклад, карбоциклічними або гетероциклічними) кільцями, де радикал або точка приєднання знаходиться на гетероарильному кільці. Необмежувальні приклади включають індоліл, індолізініл, ізоіндоліл, бензотієніл,

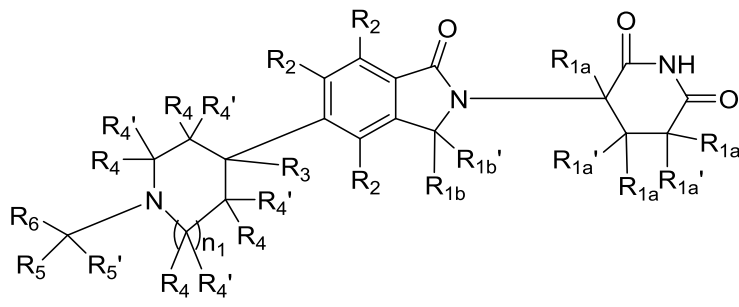
бензотіофеніл, метилендіоксифеніл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензодіоксазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 4Н-хінолізиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл і піридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильна група може бути моно-, бі- або трициклічною. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група включає гетероарильне кільце, конденсоване з однією або декількома (наприклад, 1, 2 або 3) різними циклічними групами (наприклад, карбоциклічними кільцями або гетероциклічними кільцями), де радикал або точка приєднання знаходиться на гетероарильному кільці, і в деяких варіантах здійснення, де точка приєднання являє собою гетероатом, що міститься в гетероциклічному кільці. Структура будь-якої гетероарильної групи, яка здатна мати подвійні зв'язки, розташовані по-різному, розглядається таким чином, щоб охоплювати будь-які та всі такі резонансні структури.

Таким чином, термін гетероарильний охоплює N-гетероарильні групи, які, як використовується в даному документі, належать до гетероарильної групи, як визначено вище, що містить щонайменше один азот, і де точку приєднання гетероарильної групи приєднано до решти молекули за допомогою атома азоту в гетероарильній групі. Термін гетероарильний також охоплює С-гетероарильні групи, які, як використовується в даному документі, належать до гетероарильної групи, як визначено в даному документі, і де точку приєднання гетероарильної групи приєднано до решти молекули за допомогою атома вуглецю в гетероарильній групі. Термін гетероарильний також охоплює гетероарилалкільні групи, які, як описано вище, належать до групи формули $--R^c$ -гетероарил, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг, як визначено вище. Термін гетероарильний також охоплює гетероаралкокси (або гетероарилалкокси) групи, які, як використовується в даному документі, належить до групи, що зв'язана за допомогою атома кисню формули $--O--R^c$ -гетероарил, де R^c являє собою алкіленову групу, як визначено вище.

Якщо не зазначено інше, і в тій мірі, в якій додатково не визначено для будь-якої(будь-яких) конкретної(конкретних) групи(груп), будь-яка з груп, описаних в даному документі, може бути заміщеною або незаміщеною. Як використовується в даному документі, термін "заміщений" у широкому сенсі належить до всіх допустимих замісників із неявною умовою, що таке заміщення відповідає дозволений валентності заміщеного атома та замісника, і що заміщення призводить до стабільної сполуки, тобто сполуки, яка не піддається спонтанному перетворенню, такому як перегрупування, циклізація, елімінація і т. п. Типові замісники включають галогени, гідроксильні групи та будь-які інші органічні групи, що містять будь-яку кількість атомів вуглецю, наприклад, 1-14 атомів вуглецю, і які можуть включати один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) гетероатомів, таких як кисень, сірка та азот, згрупованих у лінійному, розгалуженому або циклічному структурному форматі.

До ступеня, не розкритого інакше для будь-якої(будь-яких) конкретної(конкретних) групи(груп), типові приклади замісників можуть включати алкільні, заміщені алкільні (наприклад, C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_1), алкокси (наприклад, C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_1), заміщені алкокси (наприклад, C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_1), галоалкільні (наприклад, CF_3), алкенільні (наприклад, C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_2), заміщені алкенільні (наприклад, C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_2), алкінільні (наприклад, C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_2), заміщені алкінільні (наприклад, C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_2), циклічні (наприклад, C_3-C_{12} , C_5-C_6), заміщені циклічні (наприклад, C_3-C_{12} , C_5-C_6), карбоциклічні (наприклад, C_3-C_{12} , C_5-C_6), заміщені карбоциклічні (наприклад, C_3-C_{12} , C_5-C_6), гетероциклічні (наприклад, C_3-C_{12} , C_5-C_6), заміщені гетероциклічні (наприклад, C_3-C_{12} , C_5-C_6), арильні (наприклад, бензильні та фенільні), заміщені арильні (наприклад, заміщені бензильні або фенільні), гетероарильні (наприклад, піридилні або піримідилні), заміщені гетероарильні (наприклад, заміщені піридилні або піримідилні), аралкільні (наприклад, бензильні), заміщені аралкільні (наприклад, заміщені бензильні), галогенові, гідроксильні, арилокси (наприклад, C_6-C_{12} , C_6), заміщені арилокси (наприклад, C_6-C_{12} , C_6), алкілтію (наприклад, C_1-C_6), заміщені алкілтію (наприклад, C_1-C_6), арилтію (наприклад, C_6-C_{12} , C_6), заміщені арилтію (наприклад, C_6-C_{12} , C_6), ціано, карбонільні, заміщені карбонільні, карбоксильні, заміщені карбоксильні, аміно, заміщені аміно, амідно, заміщені амідно, тіо, заміщені тіо, сульфінільні, заміщені сульфінільні, сульфонільні, заміщені сульфонільні, сульфінамідні, заміщені сульфінамідні, сульфонамідні, заміщені сульфонамідні групи, групи сечовини, групи заміщеної сечовини, карбаматні, заміщені карбаматні, амінокислотні та пептидні групи.

В одному аспекті сполуки за даним винаходом представлені формулою (I):



(I)

або їх фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, проліками, стереоізомером або таутомером,

де:

кожен із R_{1a}' R_{1b}' R_{1a}' і R_{1b}' незалежно являє собою водень або (C₁-C₆)алкіл, або

R_{1a} і R_{1a}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_{1a} і R_{1a}', коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_{1b} і R_{1b}' утворюють спіро(C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу; де зазначений алкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

кожен R₂ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, гідрокси, аміно, ціано, галогену, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)галогеналкілу;

R₃ вибрано з групи, що складається з водню, аміно, гідроксилу, ціано, галогену, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)галогеналкілу, де зазначений алкіл додатково необов'язково та незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами, або

R₃ і R₄ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють (C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R₂ і R₃ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, де зазначений циклоалкіл, гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

кожен із R₄ і R₄' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, гідроксилу, аміно, амідю, карбонілу, ціано, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)гідроксіалкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, (C₂-C₆)алкенілу і (C₂-C₆)алкінілу; де зазначений алкіл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково та незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами, або

R₄ і R₄' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

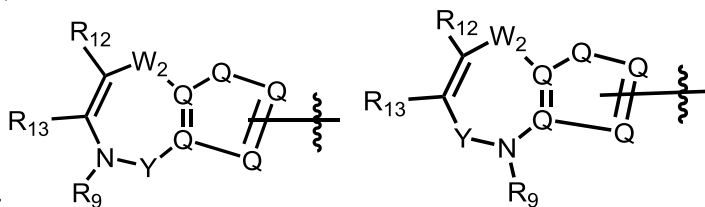
R₄ і R₄' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C=O), або

R₄ і R₄', коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

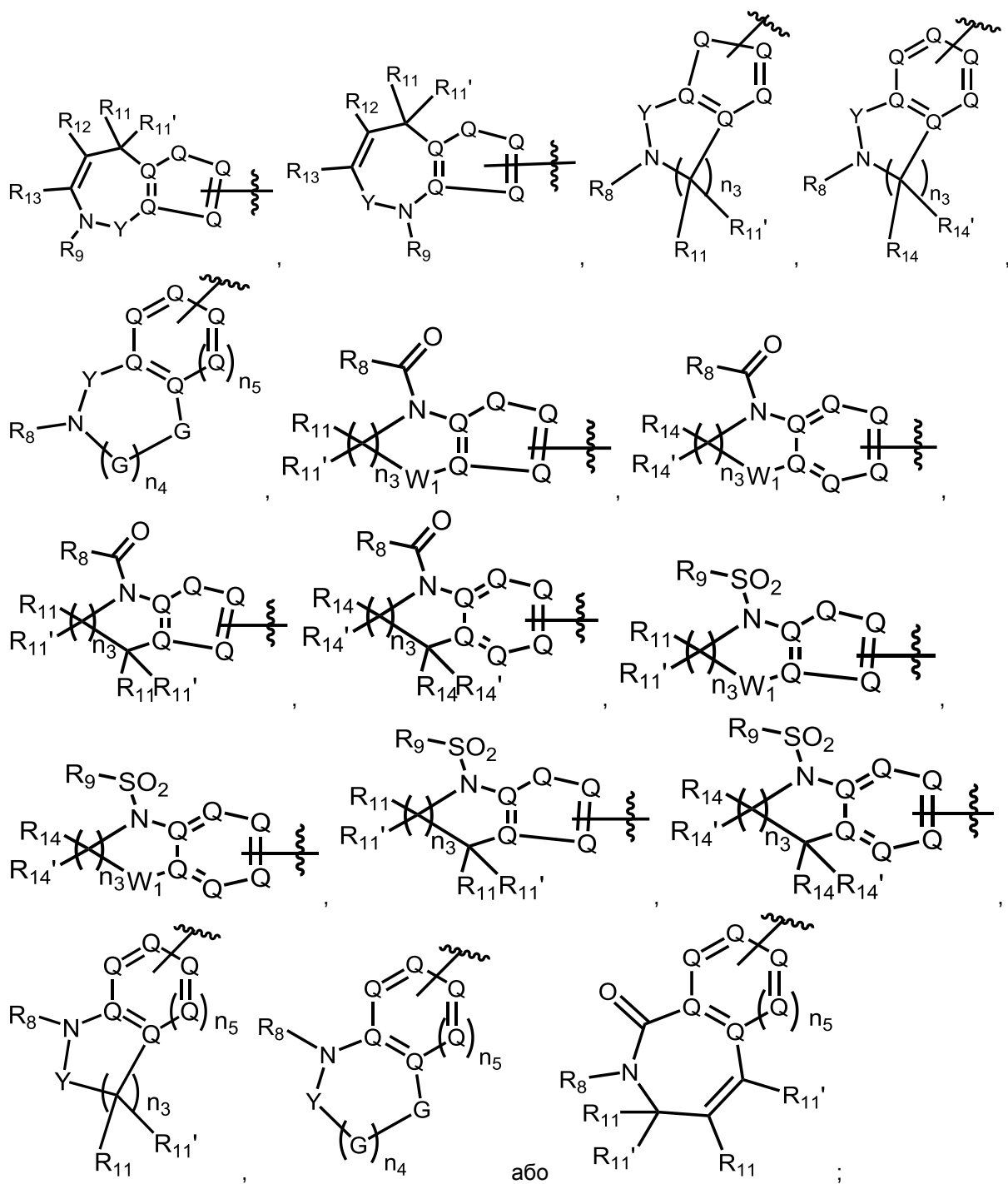
R₄ і R₄' разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють (C₆-C₁₀)арил або 5- або 6-членний гетероарил; де зазначений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

R₅ і R₅' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)гідроксіалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

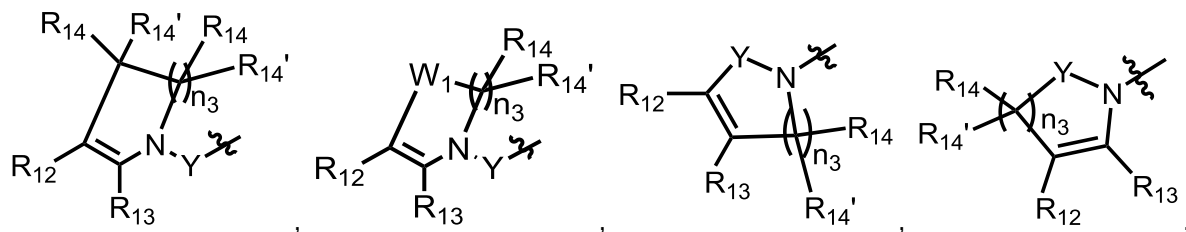
R₆ являє собою R₇-заміщений арил або R₇-заміщений гетероарил; де зазначений арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами, або

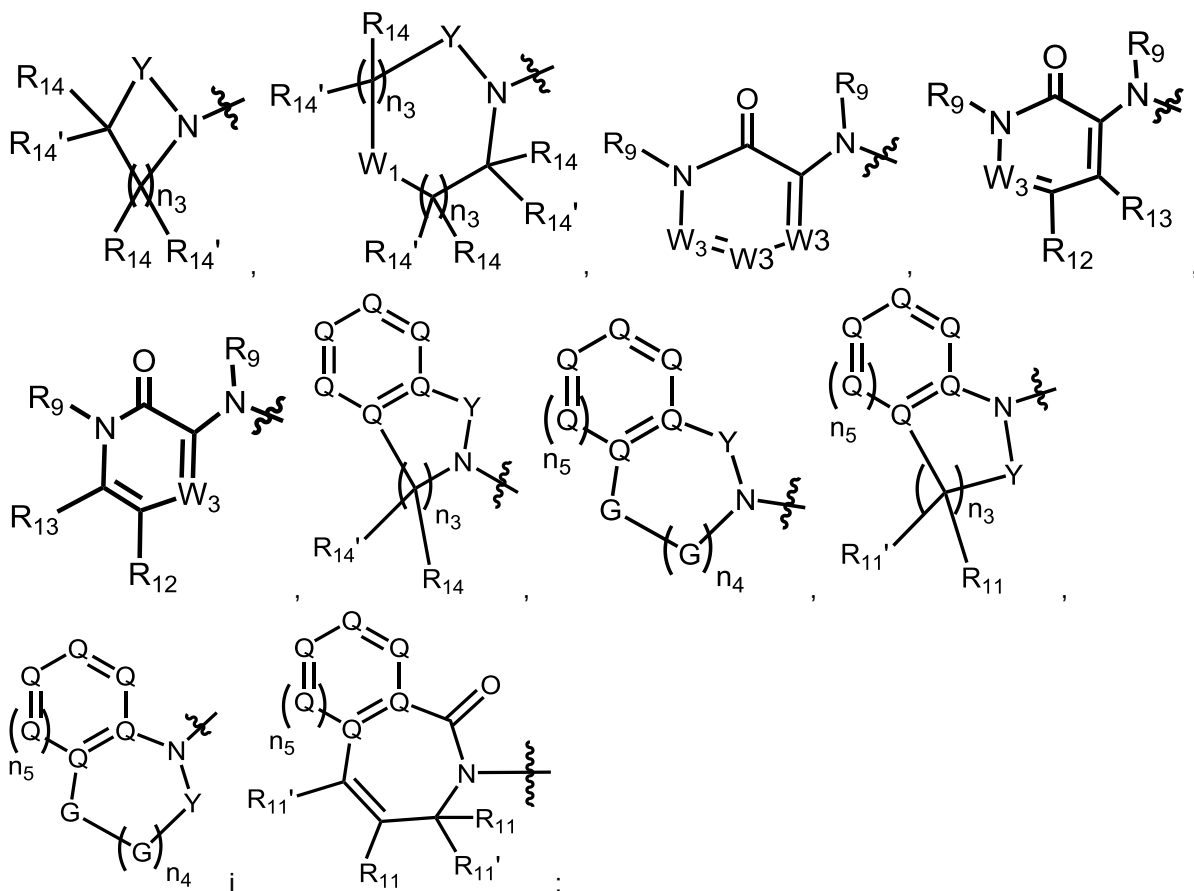


R₆ являє собою:



R₇ вибрано з групи, що складається з:





R₈ вибрано з групи, що складається з (C₆-C₁₀)арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де вказаний арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

кожен R₉ незалежно вибрано із групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

кожен із R₁₁ і R₁₁' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, галогену, ціано, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₂-C₆)алкенілу і (C₂-C₆)алкінілу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами; або

R₁₁ і R₁₁' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R₁₁ і R₁₁' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C=(O), або

R₁₁ і R₁₁', коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу; де зазначений циклоалкіл або гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

R₁₂ і R₁₃ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють (C₆-C₁₀)арил або моноциклічний або біциклічний 5-10-членний гетероарил, де зазначений арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

кожен із R₁₄ і R₁₄' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, галогену, ціано, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₂-C₆)алкенілу і (C₂-C₆)алкінілу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами; або

R_{14} і R_{14}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C_3 - C_7)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_{14} і R_{14}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C=O$, або

R_{14} і R_{14}' , коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C_3 - C_7)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу; де зазначений циклоалкіл або гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

за умови, що щонайменше один R_{14} і щонайменше один R_{14}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C=O$;

кожен R_{15} незалежно вибрано із групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гідрокси, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, галоалкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, алкієнілокси, алкінілокси, аміно, алкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоалкіламіно, ариламіно, гетероариламіно, аралкіламіно, N-алкіл-N-ариламіно, N-алкіл-N-гетероариламіно, N-алкіл-N-аралкіламіно, гідроксіалкілу, аміноалкілу, алкілтіо, галогеналкілтіо, алкілсульфонілу, галогеналкілсульфонілу, циклоалкілсульфонілу, гетероциклоалкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, циклоалкіламіносульфонілу, гетероциклоалкіламіносульфонілу, ариламіносульфонілу, гетероариламіносульфонілу, N-алкіл-N-ариламіносульфонілу, N-алкіл-N-гетероариламіносульфонілу, формілу, алкілкарбонілу, галогеналкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, алкінілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, аміно, алкілсульфоніламіно, галогеналкілсульфоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, аралкілсульфоніламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, циклоалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, гетероариламінокарбонілу, N-алкіл-N-ариламінокарбонілу, N-алкіл-N-гетероариламінокарбонілу, ціано, нітро, азидо, фосфінілу, фосфору, включаючи фосфіноксид і фосфонат, циклічного ацеталу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, який містить щонайменше один атом азоту та з'єднано за допомогою атому азоту, арилу, гетероарилу, і де два суміжні R_{15} разом із відповідними атомами, з якими кожен зв'язано, утворюють арил, гетероарил, 5-8-членний циклоалкіл або 5-8-членний гетероциклоалкіл;

R_{16} незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)галогеналкілу, (C_3 - C_7)циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C_6 - C_{10})арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, галогену, ціано, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкокси, (C_2 - C_6)алкенілу, (C_2 - C_6)алкінілу, і радикалу, який бере участь в утворенні одинарного зв'язку; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

кожен G незалежно вибрано з $C(R_{11})(R_{11}')$, NR_{11} і O , за умови, що щонайменше один G являє собою NR_{11} або O ;

W_1 вибрано з групи, що складається з $-O-$, $-S-$ і $-NR_{9-}$;

W_2 вибрано з групи, що складається з $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$ і $-NR_{9-}$;

кожен W_3 являє собою азот або CR_{16} ;

Y являє собою $-SO_2-$ або $-C(=O)-$;

кожен Q незалежно вибрано з C , $C(R_{16})$, $C=O$, O , S , N і NR_{16} ;

p_1 дорівнює 0, 1 або 2;

p_3 незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

p_4 незалежно дорівнює 1 або 2; і

p_5 незалежно дорівнює 0 або 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою I, де:

кожен із R_{1a} , R_{1b} , R_{1a}' і R_{1b}' являє собою водень;

кожен R_2 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, галогену та (C_1 - C_6)алкілу;

R_3 вибрано з групи, що складається з водню, аміно, гідроксилу, ціано, галогену, (C_1 - C_6)алкілу та (C_1 - C_6)галогеналкілу, де зазначений алкіл додатково необов'язково та незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами,

кожен із R_4 і R_4' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, гідроксилу, галогену, (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)галогеналкілу і (C_1 - C_6)гідроксіалкілу, де зазначений алкіл додатково необов'язково та незалежно заміщено одним або більше ідентичними або різними R_{15} групами, або

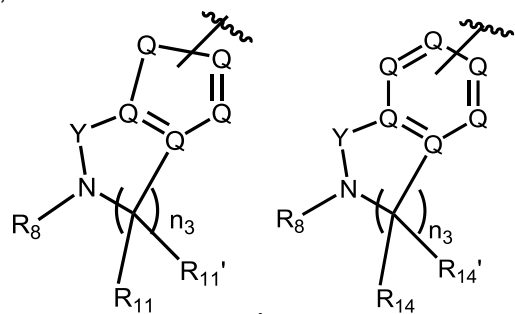
R_4 і R_4' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C_3 - C_7)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_4 і R_4' , коли вони розташовані на різних атомах вуглецю разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C_3 - C_7)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу;

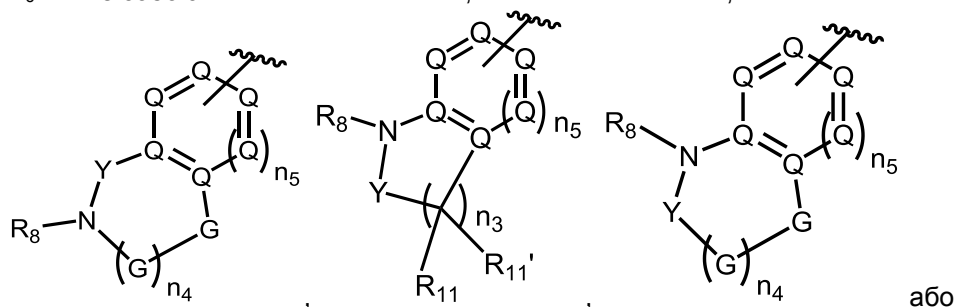
R_5 і R_5' незалежно являть собою водень або (C_1 - C_6)алкіл; де зазначений алкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

R_6 являє собою R_7 -заміщений арил або R_7 -заміщений гетероарил; де зазначений арил або

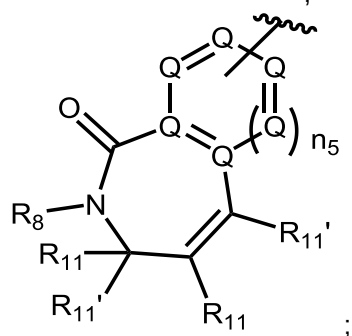
гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами, або



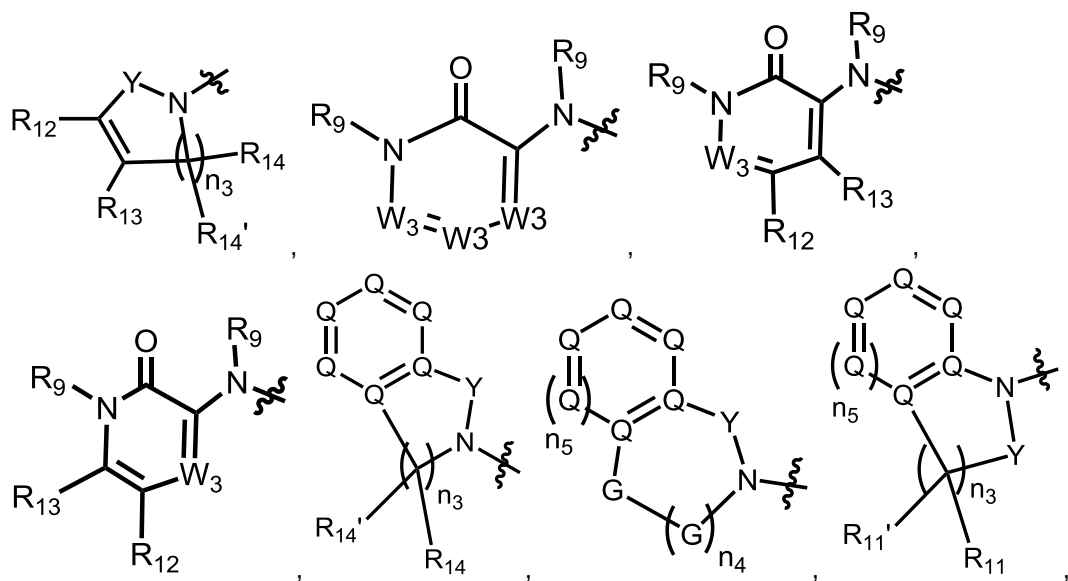
R_6 являє собою:

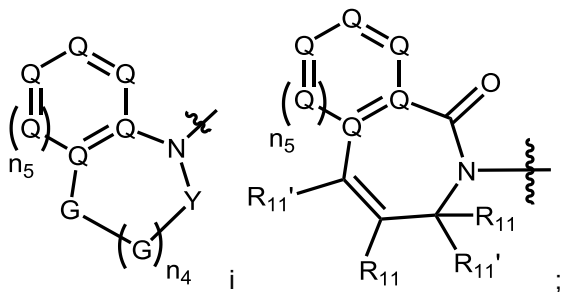


або



R_7 вибрано з групи, що складається з:





R_8 вибрано з групи, що складається з (C_6-C_{10}) арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де вказаний арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

кожен R_9 незалежно вибрано із групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

кожен із R_{11} і R_{11}' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, галогену, ціано, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_2-C_6) алкенілу і (C_2-C_6) алкінілу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами; або

R_{11} і R_{11}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро (C_3-C_7) циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_{11} і R_{11}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C=O$, або

R_{11} і R_{11}' , коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C_3-C_7) циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу; де зазначений циклоалкіл або гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

R_{12} і R_{13} разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють (C_6-C_{10}) арил або моноциклічний або біциклічний 5-10-членний гетероарил, де зазначений арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

кожен із R_{14} і R_{14}' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, галогену, ціано, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_2-C_6) алкенілу і (C_2-C_6) алкінілу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами; або

R_{14} і R_{14}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро (C_3-C_7) циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_{14} і R_{14}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C=O$, або

R_{14} і R_{14}' , коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C_3-C_7) циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу; де зазначений циклоалкіл або гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами,

за умови, що щонайменше один R_{14} і щонайменше один R_{14}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C=O$;

кожен R_{15} незалежно вибрано із групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гідрокси, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, галоалкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, алкієнілокси, алкінілокси, аміно, алкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоалкіламіно, ариламіно, гетероариламіно, аралкіламіно, N-алкіл-N-ариламіно, N-алкіл-N-гетероариламіно, N-алкіл-N-аралкіламіно, гідроксіалкілу, аміноалкілу, алкілтіо, галогеналкілтіо, алкілсульфонілу, галогеналкілсульфонілу, циклоалкілсульфонілу, гетероциклоалкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, циклоалкіламіносульфонілу, гетероциклоалкіламіносульфонілу, ариламіносульфонілу, гетероариламіносульфонілу, N-алкіл-N-ариламіносульфонілу, N-алкіл-N-гетероариламіносульфонілу, формілу, алкілкарбонілу, галогеналкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, алкінілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, аміно, алкілсульфоніламіно,

галогеналкілсульфоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, аралкілсульфоніламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, циклоалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, гетероариламінокарбонілу, N-алкіл-N-ариламінокарбонілу, N-алкіл-N-гетероариламінокарбонілу, ціано, нітро, азидо, фосфінілу, фосфорилу, включаючи фосфіноксид і фосфонат, циклічного ацеталу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, який містить щонайменше один атом азоту та з'єднано за допомогою атому азоту, арилу, гетероарилу, і де два суміжні R₁₅, взяті разом із відповідними атомами, з якими кожен зв'язано, утворюють арил, гетероарил, 5-8-членний циклоалкіл або 5-8-членний гетероциклоалкіл;

R₁₆ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, галогену, ціано, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, і радикалу, який бере участь в утворенні одинарного зв'язку; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

кожен G незалежно вибрано з C(R₁₁)(R_{11'}), NR₁₁ і O, за умови, що щонайменше один G являє собою NR₁₁ або O;

W₁ вибрано з групи, що складається з -O-, -S- і -NR₉-;

W₂ вибрано з групи, що складається з -O-, -S-, -SO₂-, -C(=O)- і -NR₉-;

кожен W₃ являє собою азот або CR₁₆;

Y являє собою -SO₂- або -C(=O)-;

кожен Q незалежно вибрано з C, C(R₁₆), C(=O), O, S, N і NR₁₆,

n₁ дорівнює 0, 1 або 2;

n₃ незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

n₄ незалежно дорівнює 1 або 2; і

n₅ незалежно дорівнює 0 або 1.

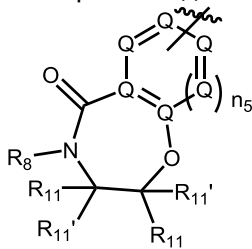
У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою I, де:

кожен R₂ являє собою водень;

R₃ являє собою водень або гідроксил;

кожен із R₄ і R_{4'} незалежно являє собою водень або (C₁-C₆)алкіл;

R₅ і R_{5'} незалежно вибрані з водню або (C₁-C₆)алкілу;



R₆ являє собою

кожен із R₁₁ і R_{11'} незалежно являє собою водень або (C₁-C₆)алкіл, де зазначений алкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами; або

R₁₁ і R_{11'} разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C₃-C₇)циклоалкілну групу або 4-7-членну гетероциклоалкілну групу, або

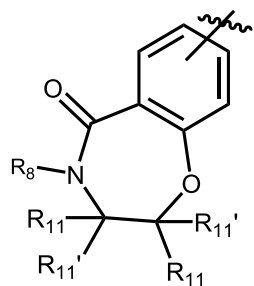
R₁₁ і R_{11'} разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O), або

R₁₁ і R_{11'}, коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C₃-C₇)циклоалкілну групу або 4-7-членну гетероциклоалкілну групу; де зазначений циклоалкіл або гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

R₁₆ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, галогену, ціано, -N(R₉)₂, -OR₉, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, і радикала, який бере участь в утворенні одинарного зв'язку; де зазначений алкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними групами R₁₅ групами; і

n₁ дорівнює 1.

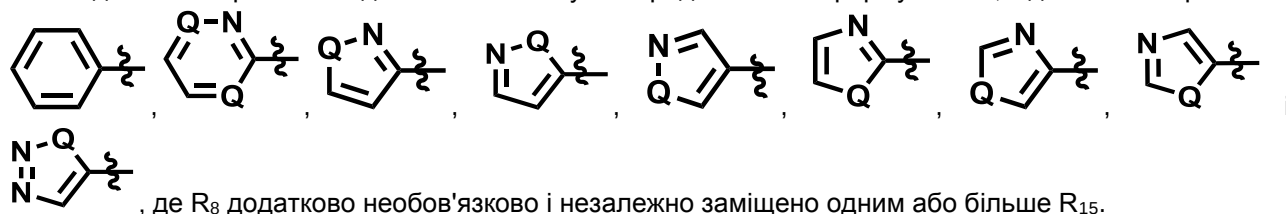
У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою I, де R₆ являє собою



, де R_6 додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше групами, вибраними з (C_1-C_6) алкілу, галогену та ціано; і

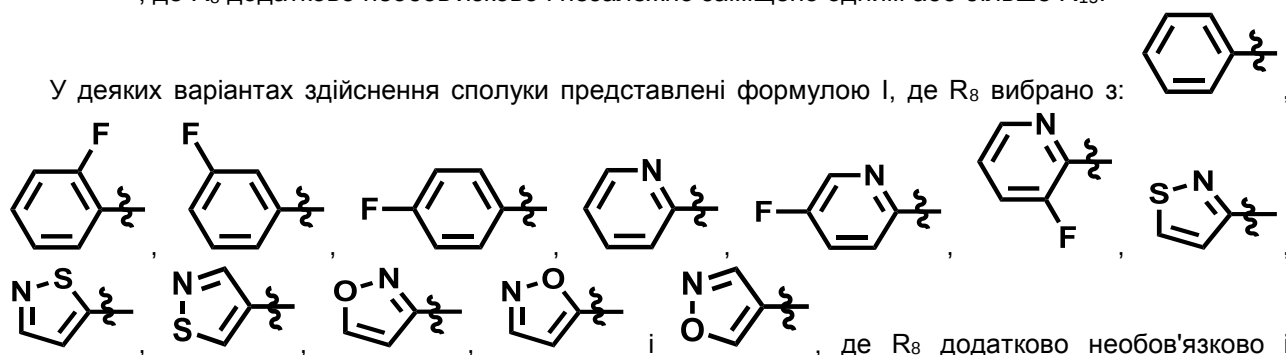
кожен із R_{11} і R_{11}' незалежно являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл.

У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою I, де R_8 вибрано з:



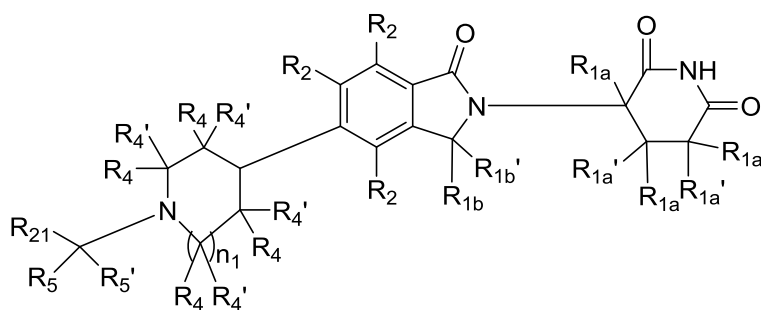
, де R_8 додатково необов'язково і незалежно заміщено одним або більше R_{15} .

У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою I, де R_8 вибрано з:



, де R_8 додатково необов'язково і незалежно заміщено одним або більше R_{15} .

Другий аспект даного винаходу спрямовано на сполуку, яка має структуру, представлену формулою (II):



(II)

або їх фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер, де:

кожен із R_{1a} , R_{1b} , R_{1a}' і R_{1b}' незалежно являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл, або

R_{1a} і R_{1a}' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C_3-C_7)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_{1a} і R_{1a}' , коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C_3-C_7) циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R_{1b} і R_{1b}' утворюють спіро(C_3-C_7)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу; де зазначений алкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

кожен R_2 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, гідрокси, аміно, ціано, галогену, (C_1-C_6) алкілу та (C_1-C_6) галогеналкілу;

кожен із R_4 і R_4' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, гідроксилу, аміно, амідю, карбонілу, ціано, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) гідроксіалкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-

членного гетероарилу, (C₂-C₆)алкенілу і (C₂-C₆)алкінілу; де зазначений алкіл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково та незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами, або

R₄ і R₄' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють спіро(C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

R₄ і R₄' разом з тим самим атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C=(O), або

R₄ і R₄', коли знаходяться на різних атомах вуглецю, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють (C₃-C₇)циклоалکیلну групу або 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, або

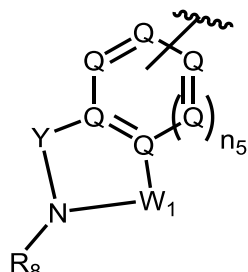
R₄ і R₄' разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють (C₆-C₁₀)арил або 5- або 6-членний гетероарил; де зазначений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

R₅ і R₅' незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)гідроксіалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

кожен R₁₅ незалежно вибрано із групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гідрокси, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, галоалкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, алкієнілокси, алкінілокси, аміно, алкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоалкіламіно, ариламіно, гетероариламіно, аралкіламіно, N-алкіл-N-ариламіно, N-алкіл-N-гетероариламіно, N-алкіл-N-аралкіламіно, гідроксіалкілу, аміноалкілу, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфонілу, галогеналкілсульфонілу, циклоалкілсульфонілу, гетероциклоалкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, циклоалкіламіносульфонілу, гетероциклоалкіламіносульфонілу, ариламіносульфонілу, гетероариламіносульфонілу, N-алкіл-N-ариламіносульфонілу, N-алкіл-N-гетероариламіносульфонілу, формілу, алкілкарбонілу, галогеналкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, алкінілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, аміно, алкілсульфоніламіно, галогеналкілсульфоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, аралкілсульфоніламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, циклоалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, гетероариламінокарбонілу, N-алкіл-N-ариламінокарбонілу, N-алкіл-N-гетероариламінокарбонілу, ціано, нітро, азидо, фосфінілу, фосфорилу, включаючи фосфіноксид і фосфонат, циклічного ацеталу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, який містить щонайменше один атом азоту та з'єднано за допомогою атому азоту, арилу, гетероарилу, і де два суміжні R₁₅, взяті разом із відповідними атомами, з якими кожен зв'язано, утворюють арил, гетероарил, 5-8-членний циклоалкіл або 5-8-членний гетероциклоалкіл;

R₂₁ являє собою заміщений C₆-арил, за умови, що зазначений арил заміщено щонайменше двома R₁₅, і за умови, що два з R₁₅, коли знаходяться на сусідніх атомах вуглецю, утворюють 5- або 6-членний гетероарил, який заміщено щонайменше одним (C₆-C₁₀)арилом або моноциклічним або біциклічним 5-10-членним гетероарилом; де зазначені арил і гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено одним або більше R₁₅, або

R₂₁ являє собою заміщений 5- або 6-членний гетероарил, за умови, що зазначений гетероарил заміщено щонайменше двома R₁₅, і за умови, що два з R₁₅, коли знаходяться на сусідніх атомах, утворюють C₆-арил або 5- або 6-членний гетероарил, який заміщено щонайменше одним (C₆-C₁₀)арилом або моноциклічним або біциклічним 5-10-членним гетероарилом; де зазначені арил і гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщені одним або більше R₁₅, або



R₂₁ являє собою R₈ ;

R₈ вибрано з групи, що складається з (C₆-C₁₀)арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де вказаний арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R₁₅ групами;

W₁ вибрано з групи, що складається з -O-, -S- і -NR₉-;

R₉ незалежно вибрано із групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-

членного гетероарилу; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

Y являє собою $-SO_2-$ або $-C(=O)-$;

кожен Q незалежно вибрано з C, $C(R_{16})$, $C(=O)$, O, S, N і NR_{16} ;

R_{16} незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, одного або більше 4-7-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу, моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу, галогену, ціано, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, і радикалу, який бере участь в утворенні одинарного зв'язку; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

n_1 дорівнює 0, 1 або 2; і

n_5 незалежно дорівнює 0 або 1.

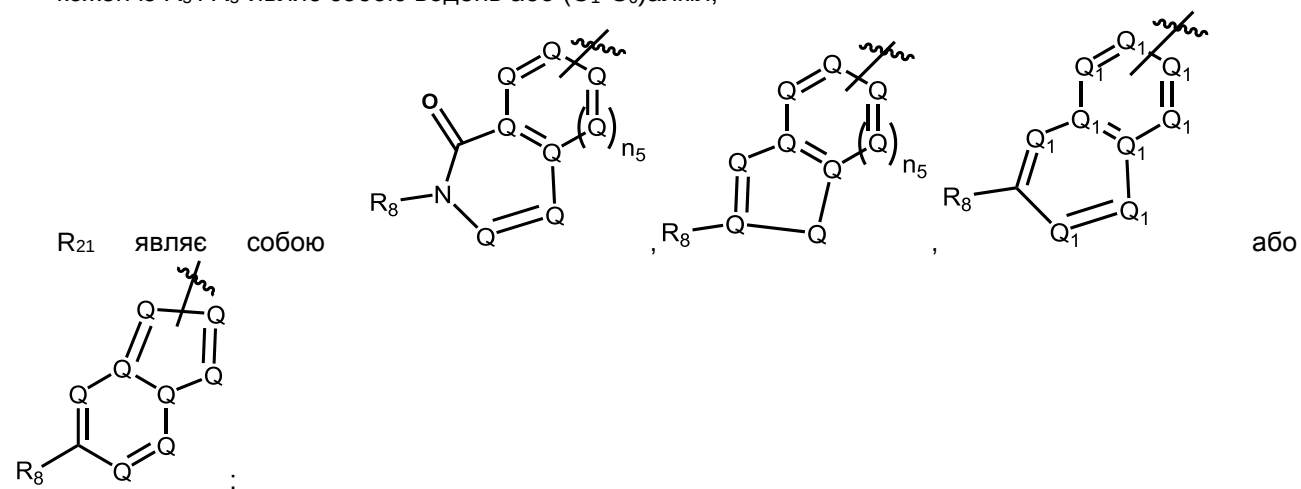
У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою II, де:

кожен із R_{1a} , R_{1b} , $R_{1a'}$ і $R_{1b'}$ являє собою водень;

кожен R_2 являє собою водень;

кожен із R_4 і R_4' незалежно являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл;

кожен із R_5 і R_5' являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл;

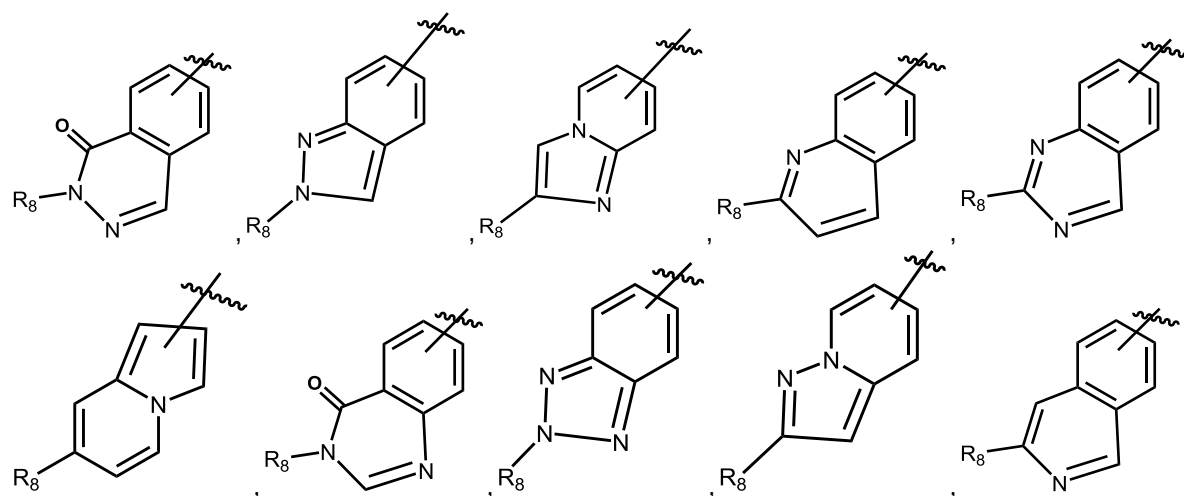


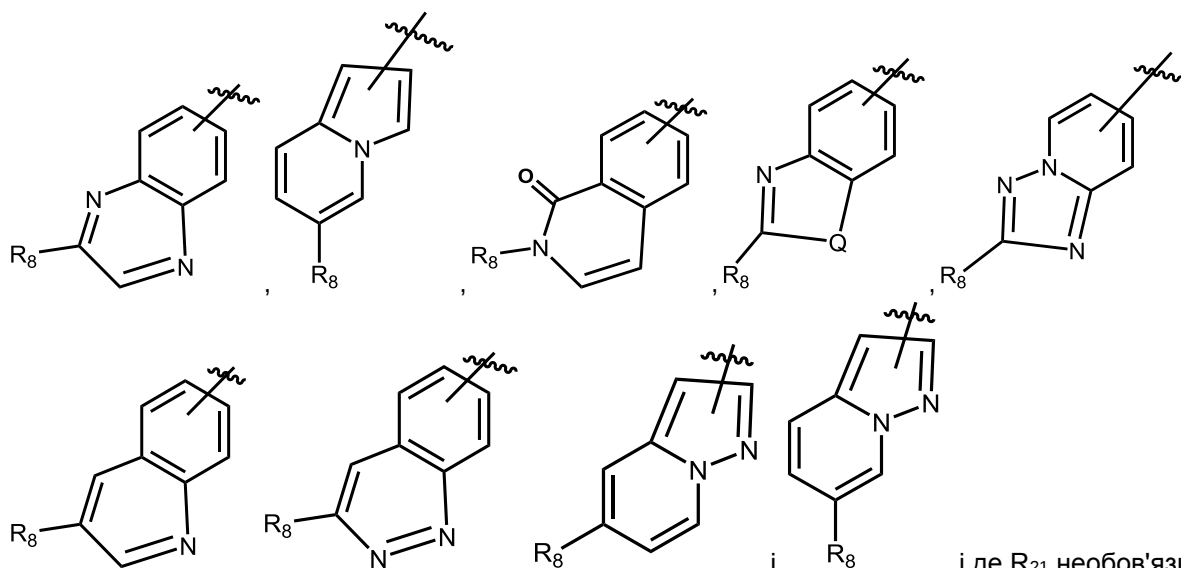
кожен Q_1 незалежно вибрано з C, $C(R_{16})$, $C(=O)$, O, S, N і NR_{16} , за умов, що щонайменше один Q_1 являє собою N;

R_{16} незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, галогену, ціано, $-N(R_9)_2$, $-OR_9$, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, і радикала, який бере участь в утворенні одинарного зв'язку; де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними групами R_{15} групами; і

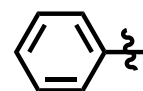
n_1 дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою II, де R_{21} вибрано з:

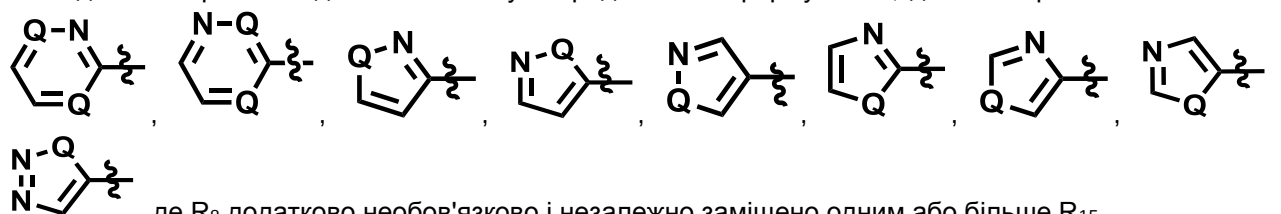




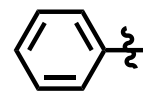
і де R₂₁ необов'язково і незалежно заміщено одним або декількома (C₁-C₆)алкілом, галогеном і ціано.



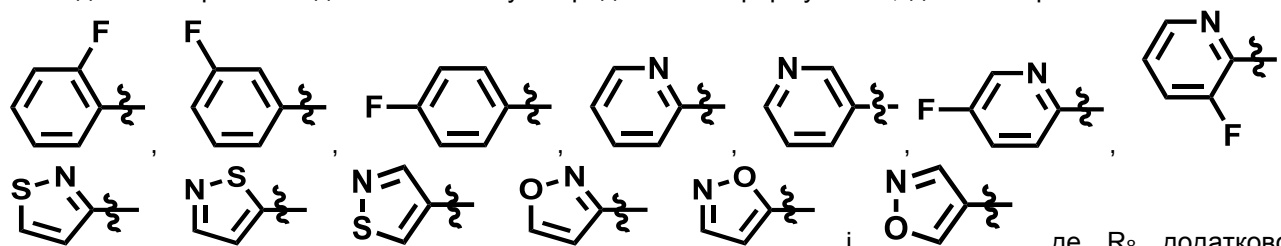
У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою II, де R₈ вибрано з:



де R₈ додатково необов'язково і незалежно заміщено одним або більше R₁₅.

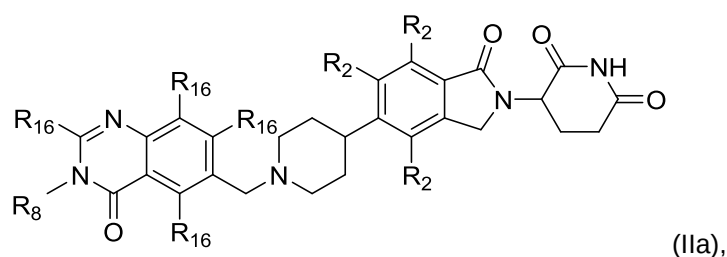


У деяких варіантах здійснення сполуки представлені формулою II, де R₈ вибрано з:

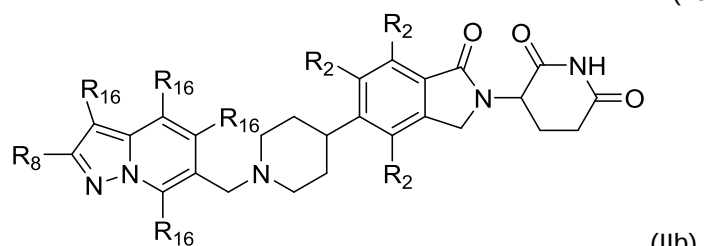


де R₈ додатково необов'язково і незалежно заміщено одним або більше R₁₅.

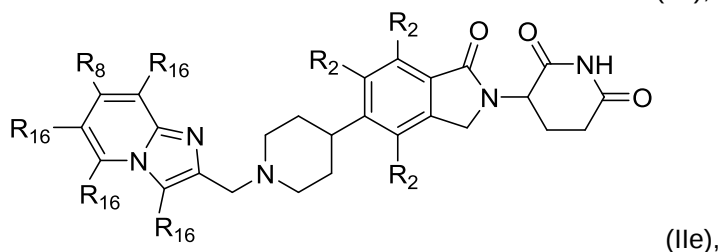
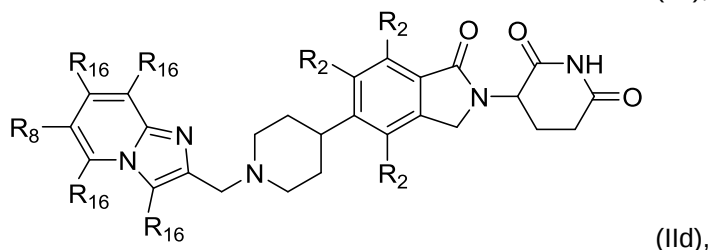
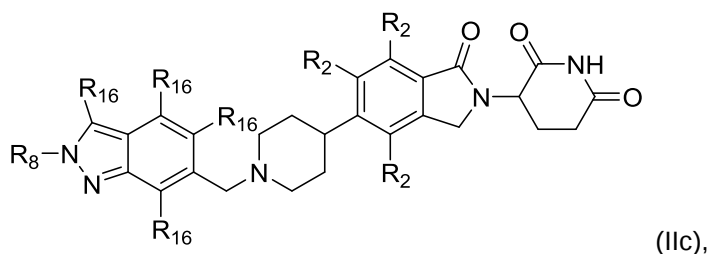
У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом представлені формулою IIa, IIb, IIc, IIд або IIe:



(IIa),



(IIb),



або їх фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, проліками, стереоізомером або таутомером,

де

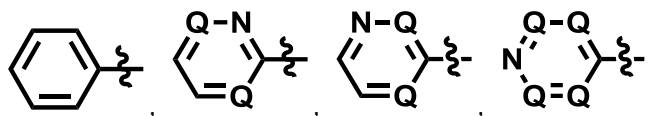
кожен R_2 незалежно вибрано з групи, що складається з водню і галогену;

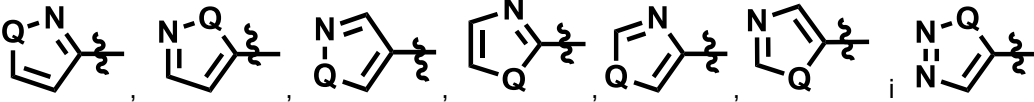
R_8 вибрано з групи, що складається з (C_6-C_{10}) арилу і моноциклічного і біциклічного 5-10-членного гетероарилу; де вказаний арил або гетероарил додатково необов'язково і незалежно заміщено однією або більше ідентичними або різними R_{15} групами;

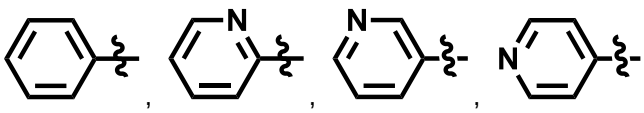
кожен R_{15} незалежно вибрано із групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гідрокси, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, галоалкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, алкієнілокси, алкінілокси, аміно, алкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоалкіламіно, ариламіно, гетероариламіно, аралкіламіно, N-алкіл-N-ариламіно, N-алкіл-N-гетероариламіно, N-алкіл-N-аралкіламіно, гідроксіалкілу, аміноалкілу, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфонілу, галогеналкілсульфонілу, циклоалкілсульфонілу, гетероциклоалкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, циклоалкіламіносульфонілу, гетероциклоалкіламіносульфонілу, ариламіносульфонілу, гетероариламіносульфонілу, N-алкіл-N-ариламіносульфонілу, N-алкіл-N-гетероариламіносульфонілу, формілу, алкілкарбонілу, галогеналкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, алкінілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, аміно, алкілсульфоніламіно, галогеналкілсульфоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, аралкілсульфоніламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, циклоалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, гетероариламінокарбонілу, N-алкіл-N-ариламінокарбонілу, N-алкіл-N-гетероариламінокарбонілу, ціано, нітро, азидо, фосфінілу, фосфорилу, включаючи фосфіноксид і фосфонат, циклічного ацеталу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, який містить щонайменше один атом азоту та з'єднано за допомогою атому азоту, арилу, гетероарилу, і де два суміжні R_{15} , взяті разом із відповідними атомами, з якими кожен зв'язано, утворюють арил, гетероарил, 5-8-членний циклоалкіл або 5-8-членний гетероциклоалкіл; і

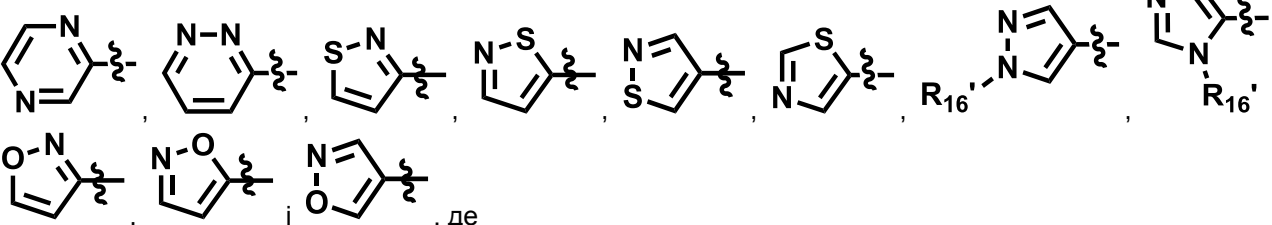
кожен R_{16} незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу і галогену.

У деяких варіантах здійснення R_8 вибрано з:




, де R_8 додатково не обов'язково і незалежно заміщено одним або більше R_{15} .

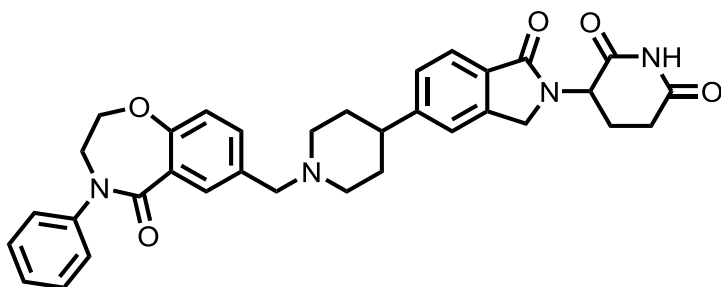
У деяких варіантах здійснення R_8 вибрано з:
 


, де

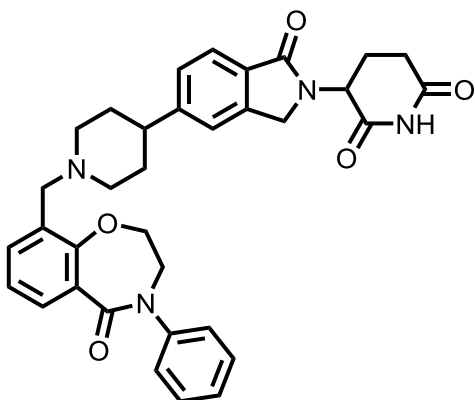
R_8 додатково не обов'язково і незалежно заміщено одним або більше (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_6) галогеналкілом, (C_1-C_6) алокси, ціано, галогеном і однією або декількома групами, вибраними з R_{15} ;

R_{16}' обрано з групи, що складається з водню та (C_1-C_6) алкілу.

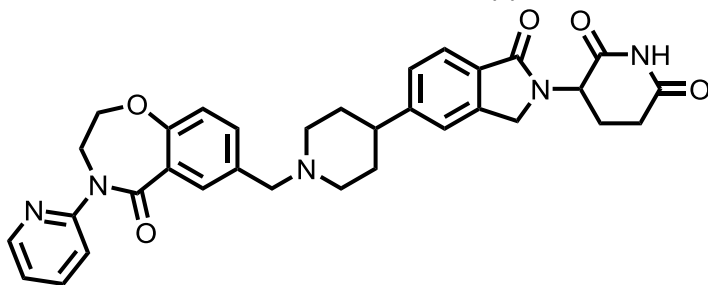
Типові сполуки за даним винаходом мають наступні структури:



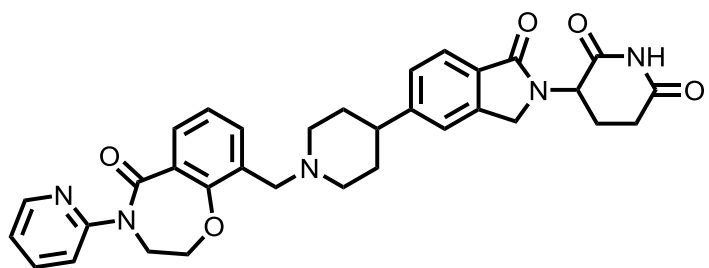
(1),



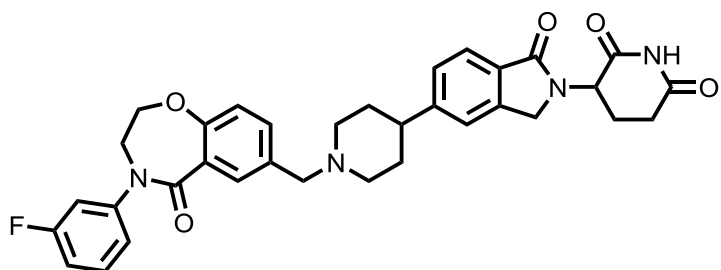
(2),



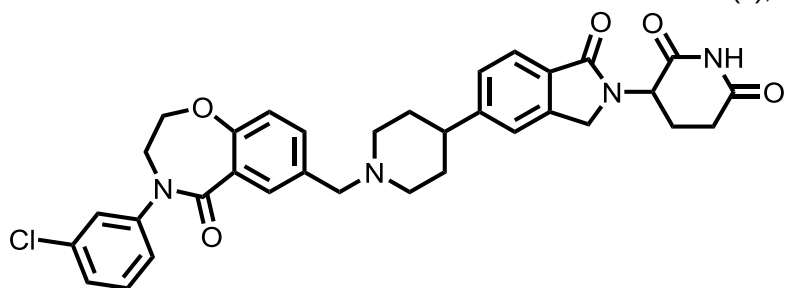
(3),



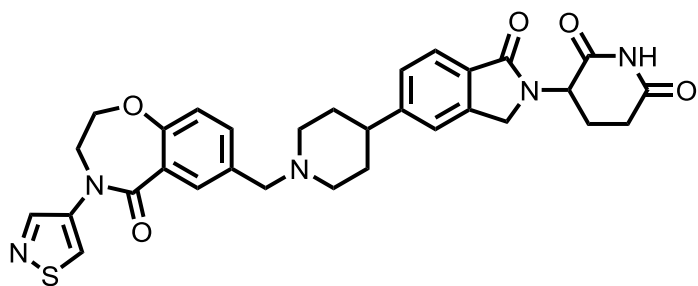
(4),



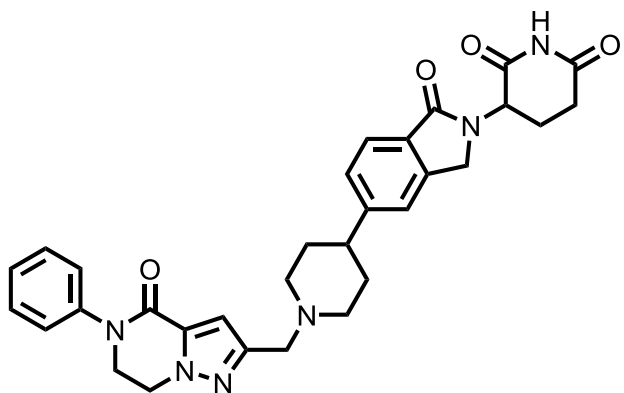
(5),



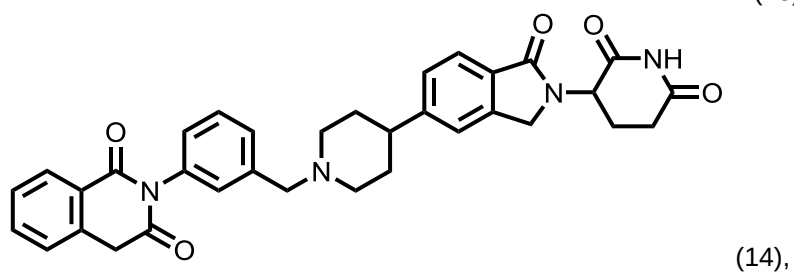
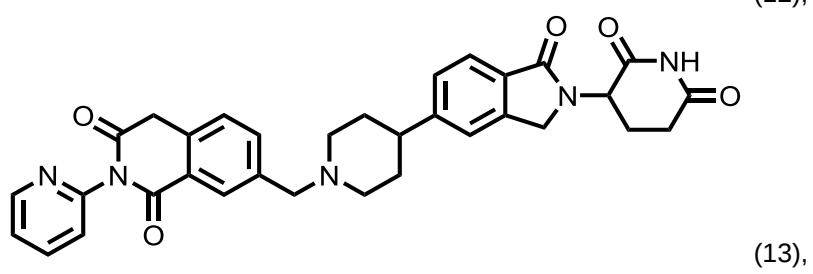
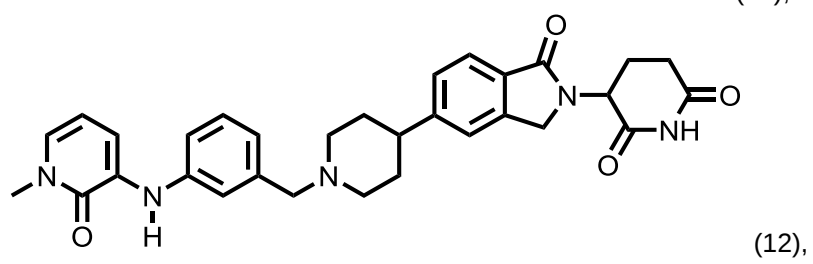
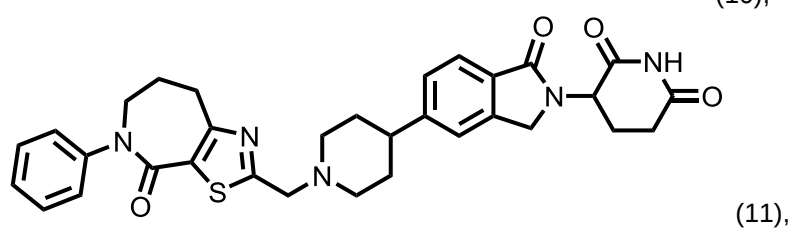
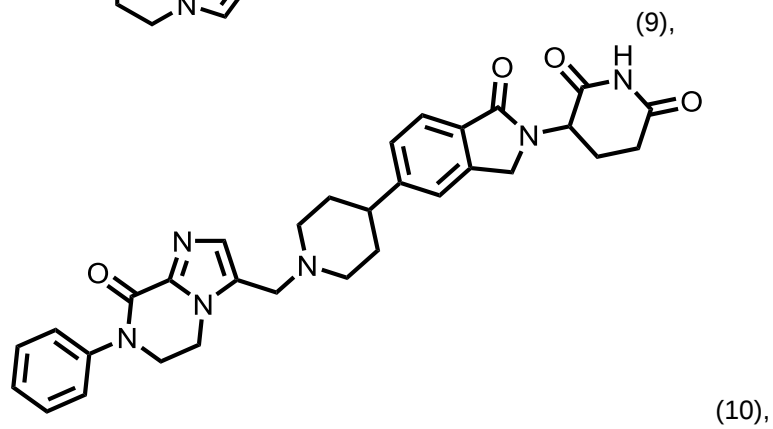
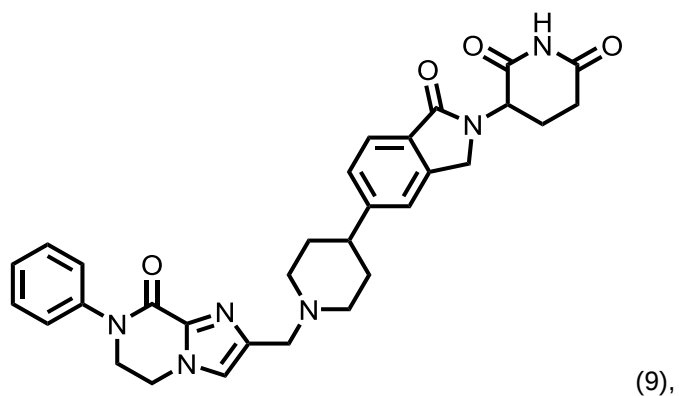
(6),

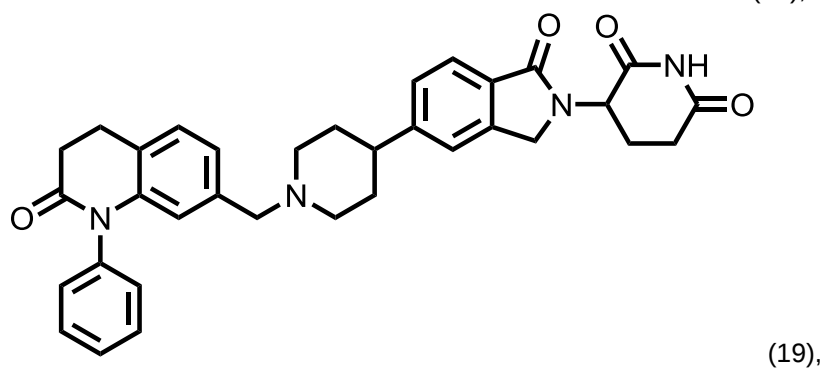
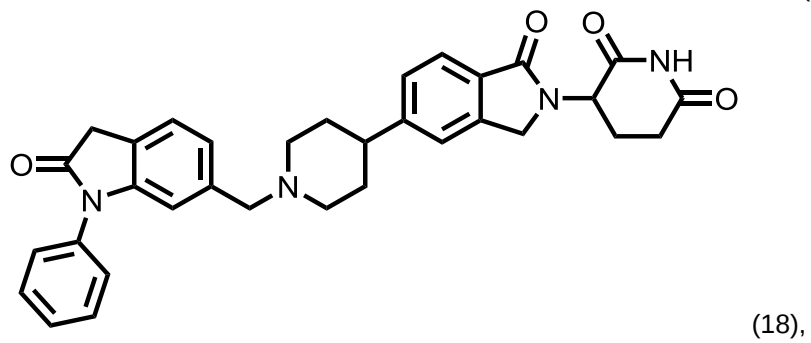
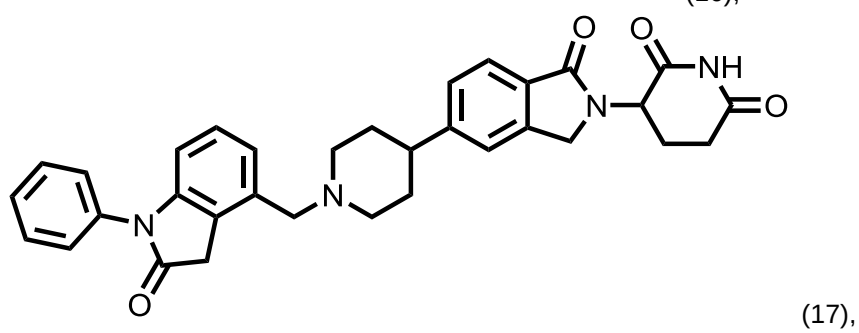
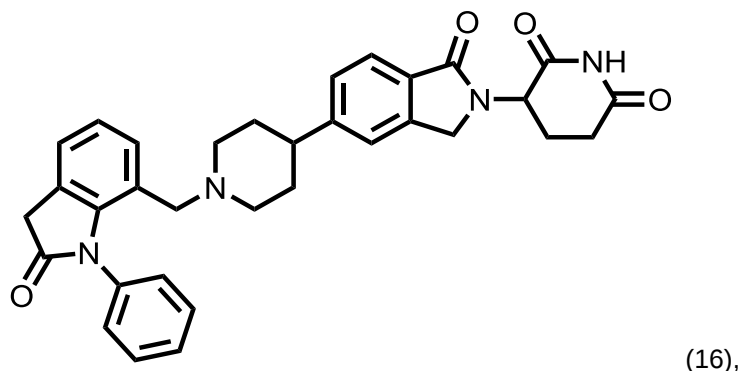
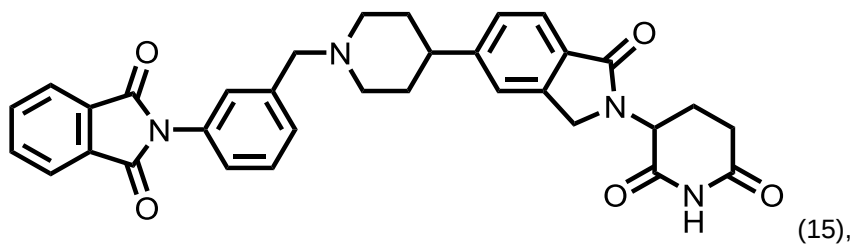


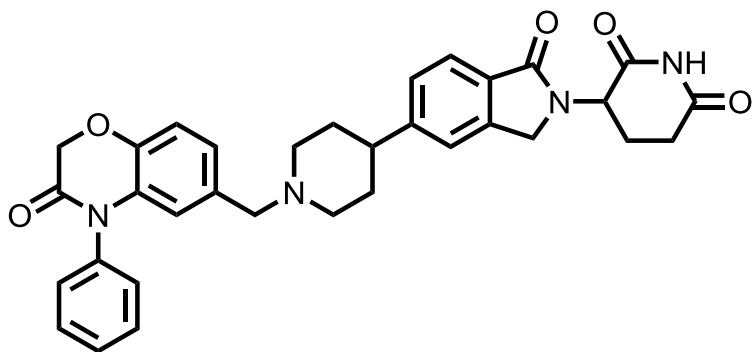
(7),



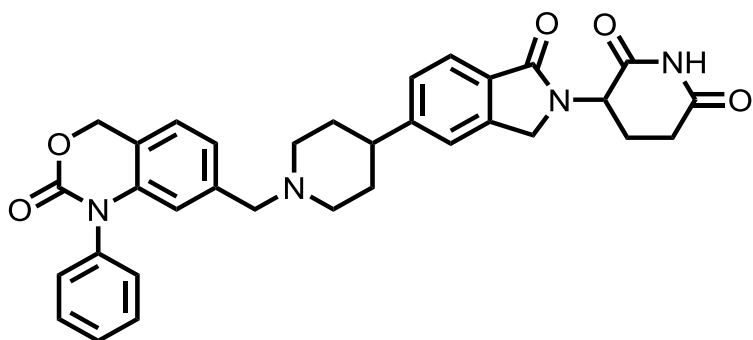
(8),



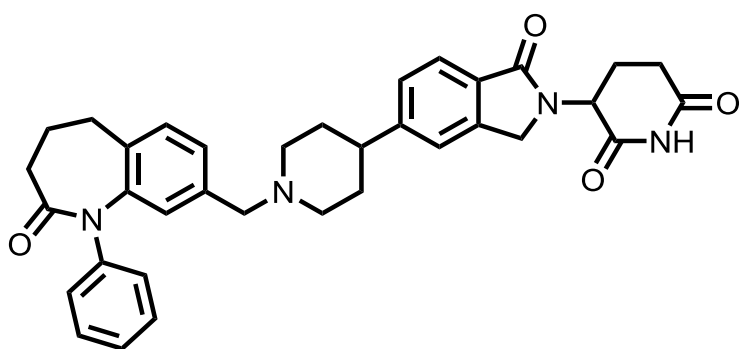




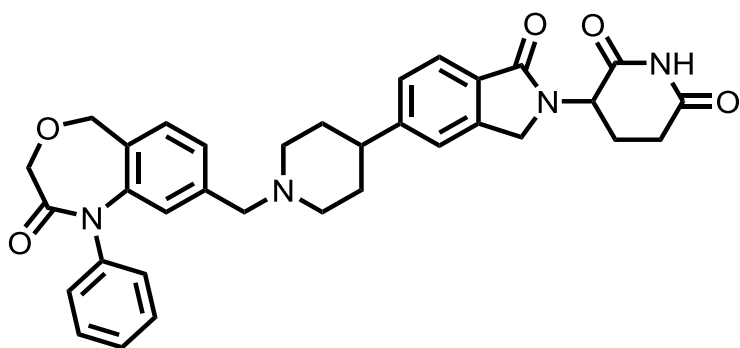
(20),



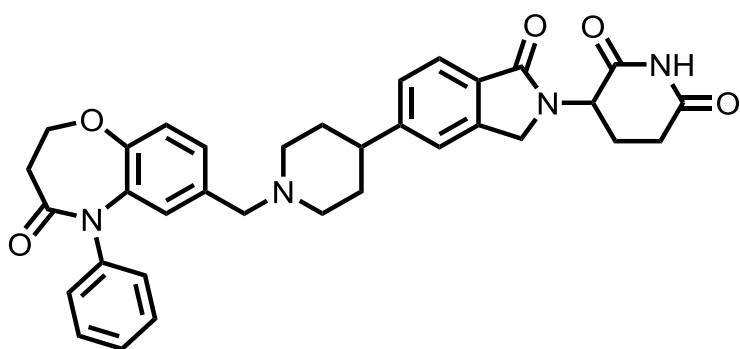
(21),



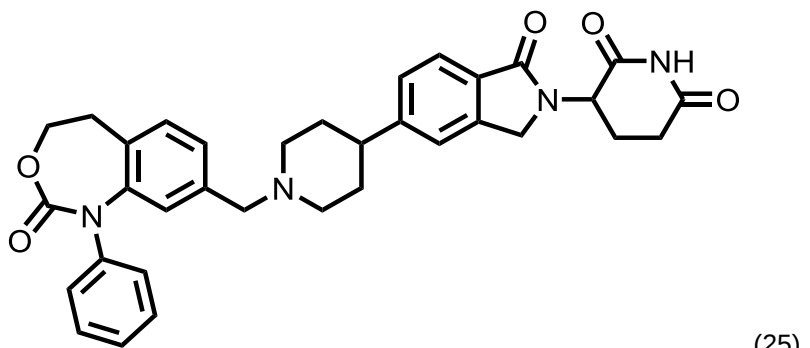
(22),



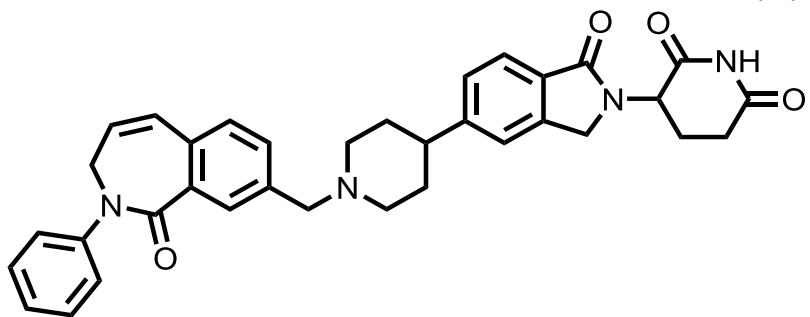
(23),



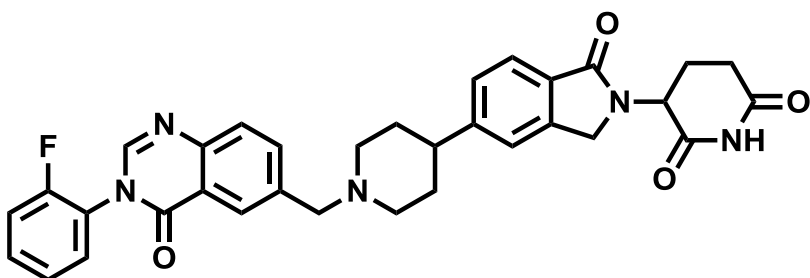
(24),



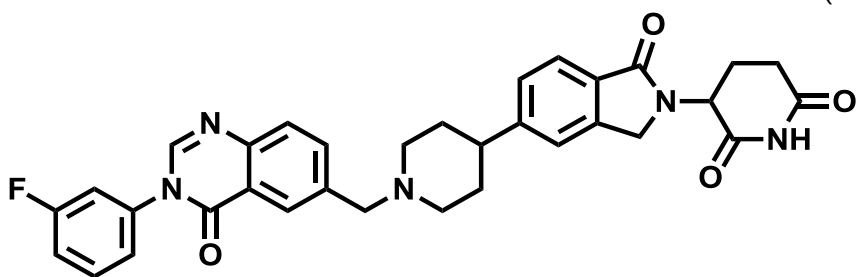
(25),



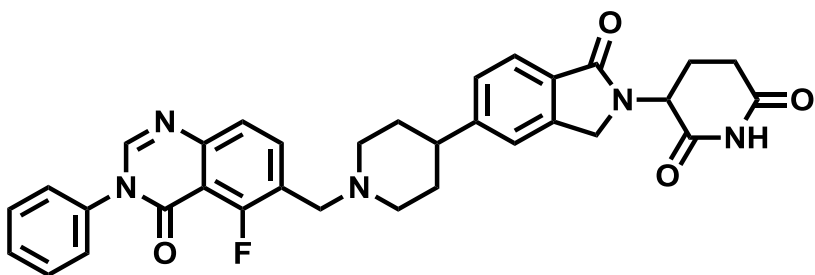
(26),



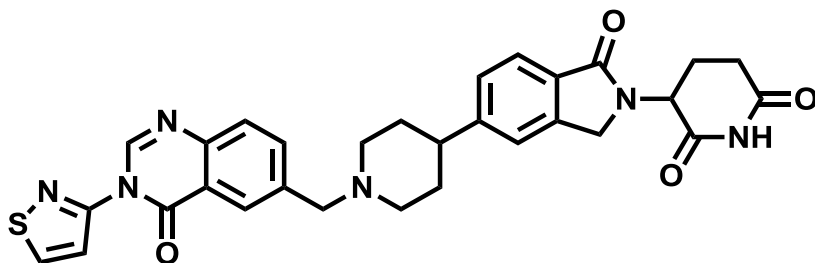
(27),



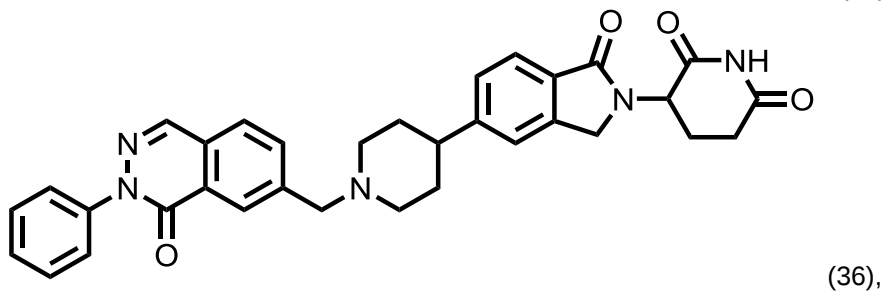
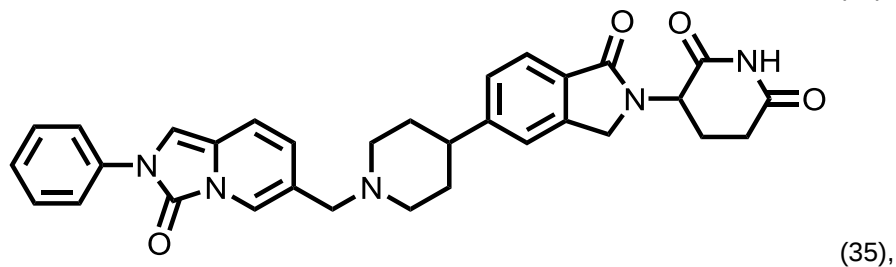
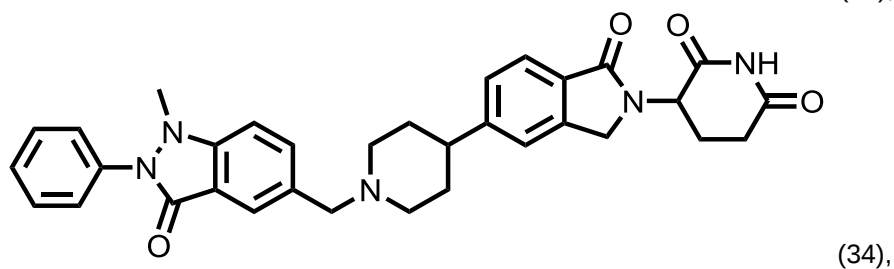
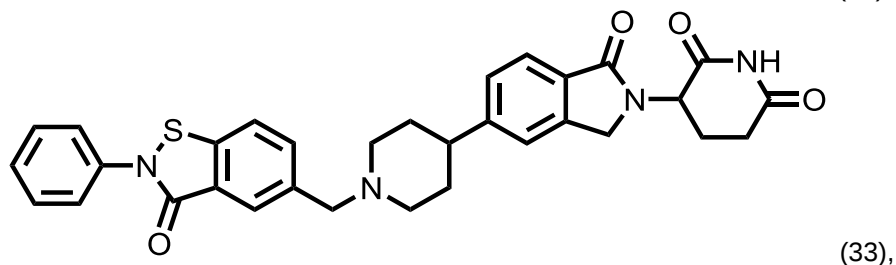
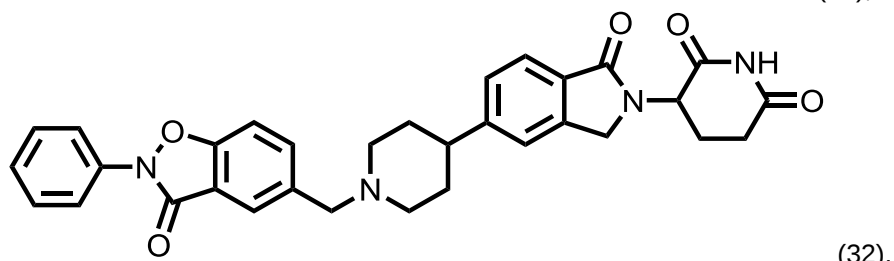
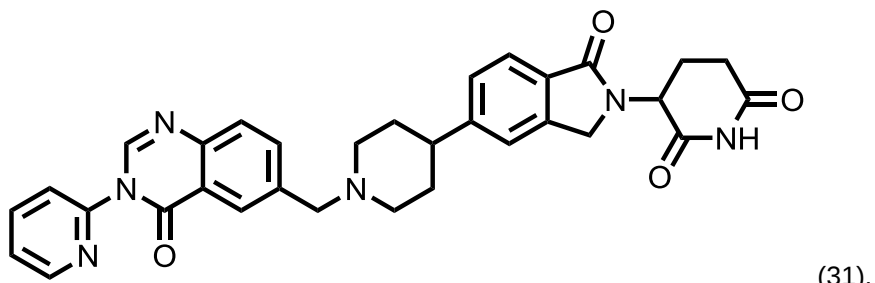
(28),

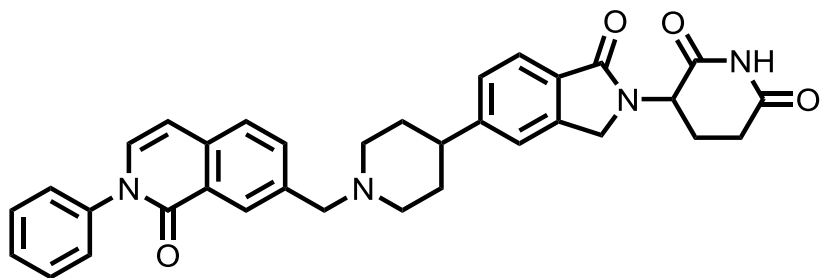


(29),

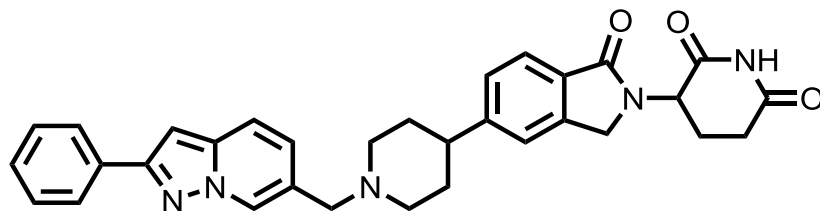


(30),

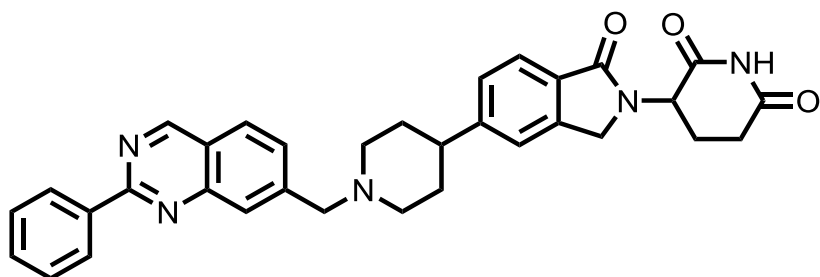




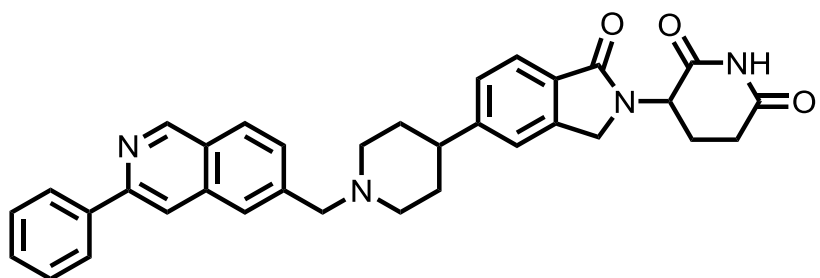
(37),



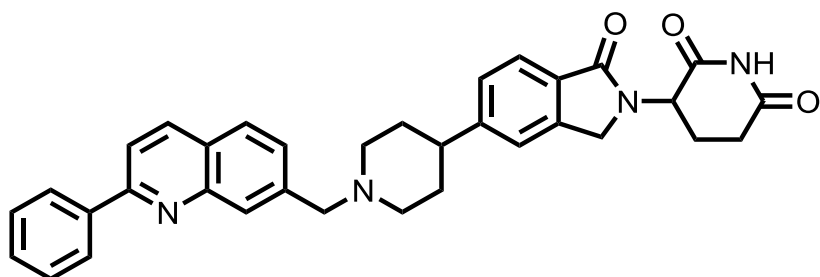
(38),



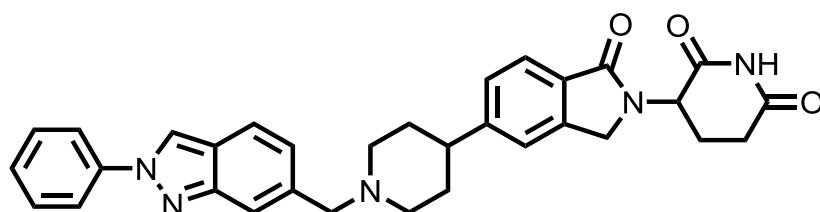
(39),



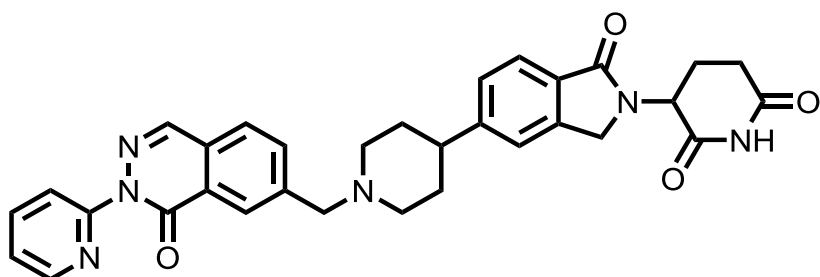
(40),



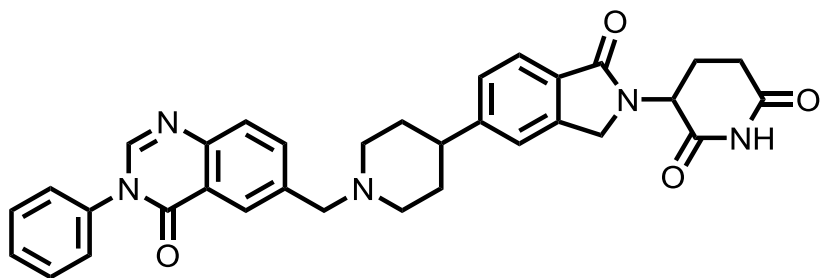
(41),



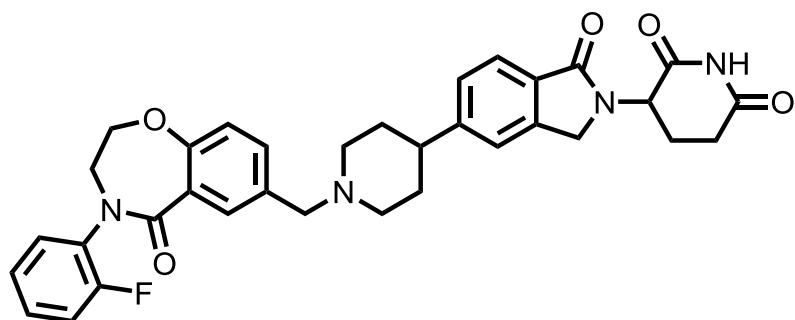
(42),



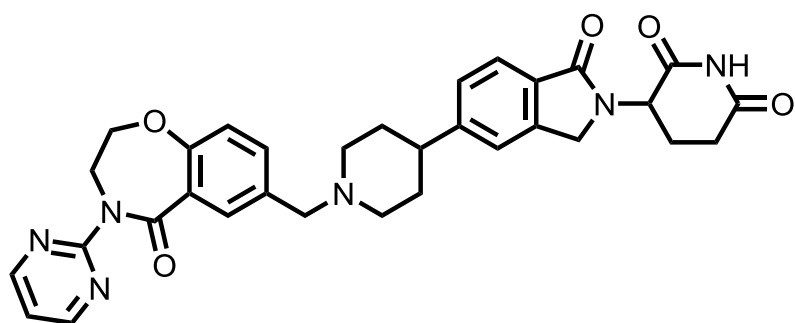
(43),



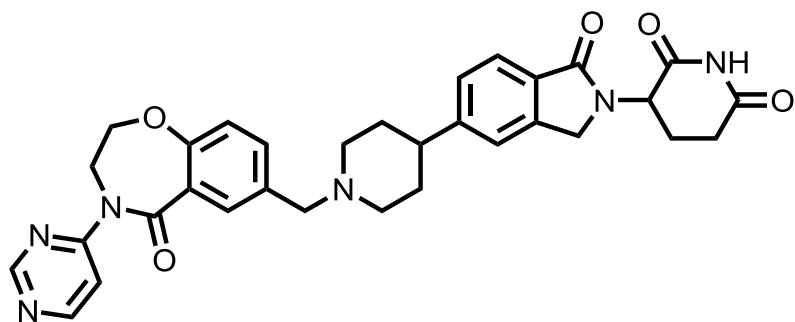
(44),



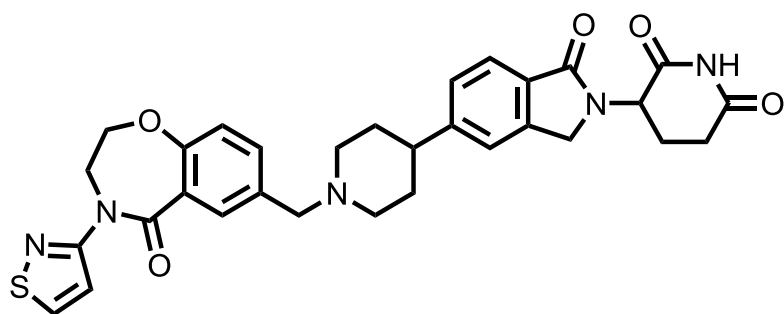
(45),



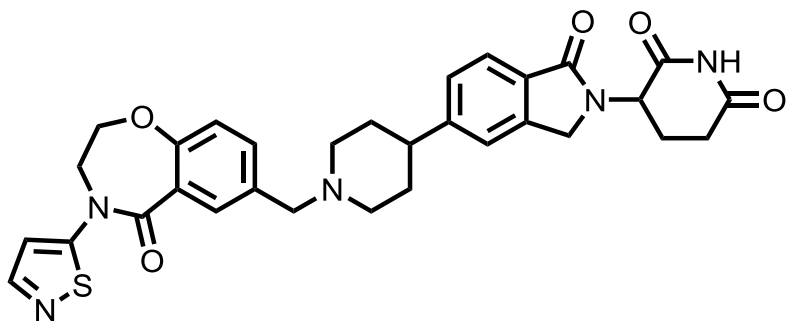
(46),



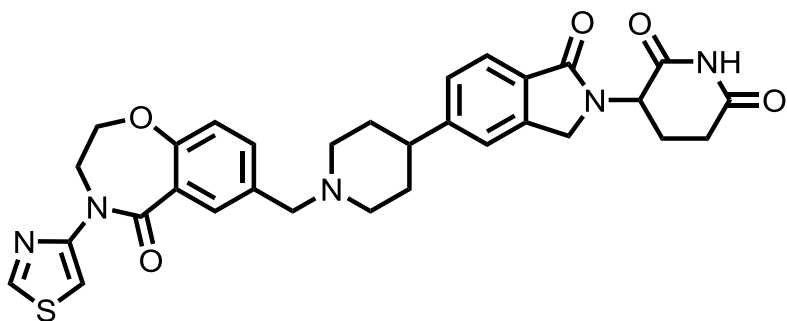
(47),



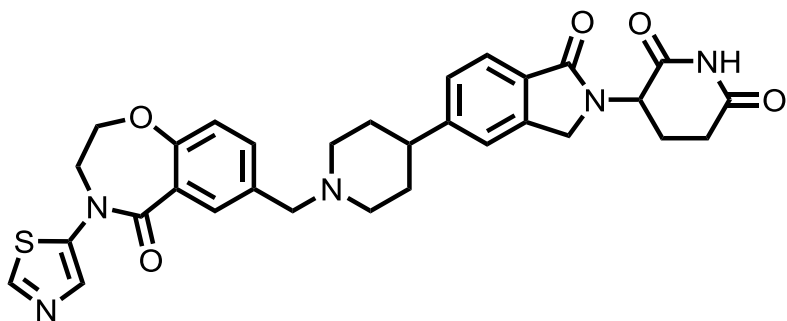
(48),



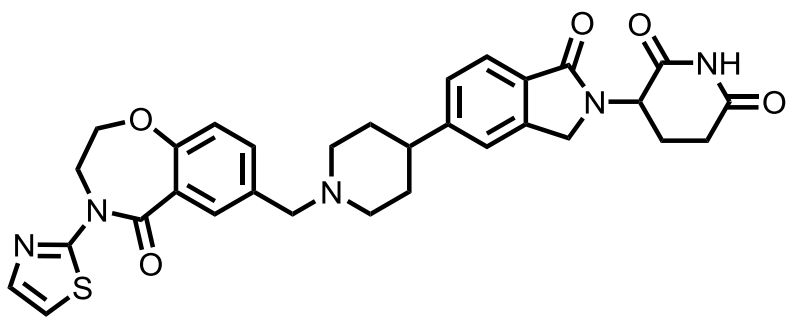
(49),



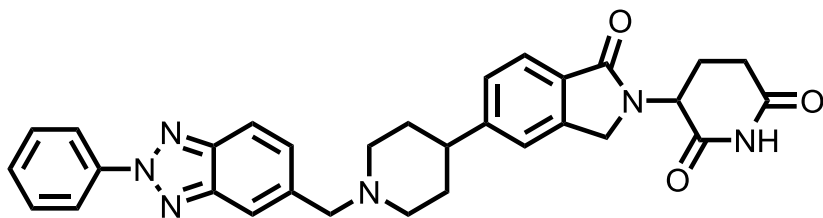
(50),



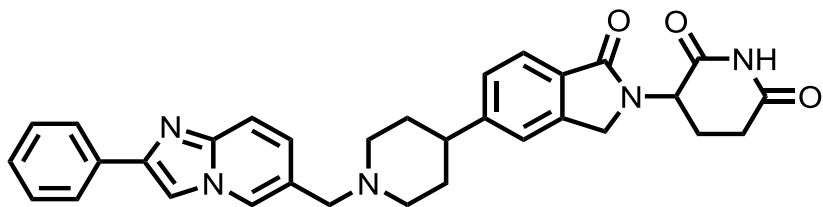
(51),



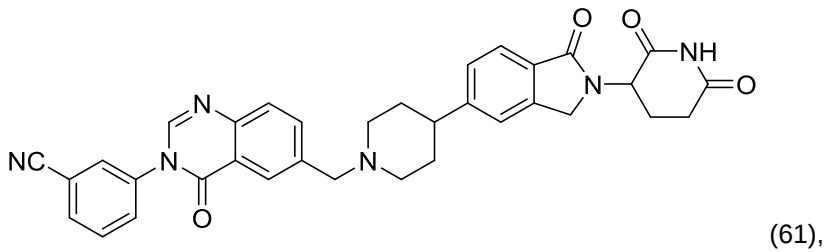
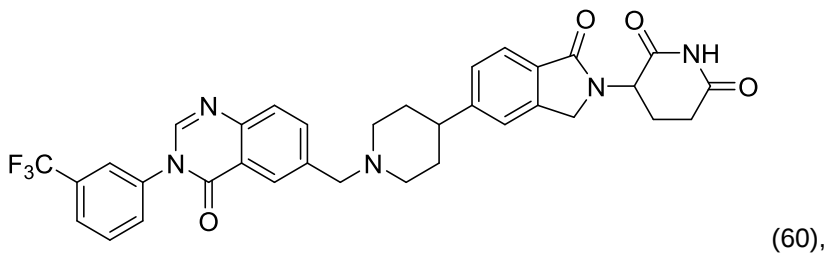
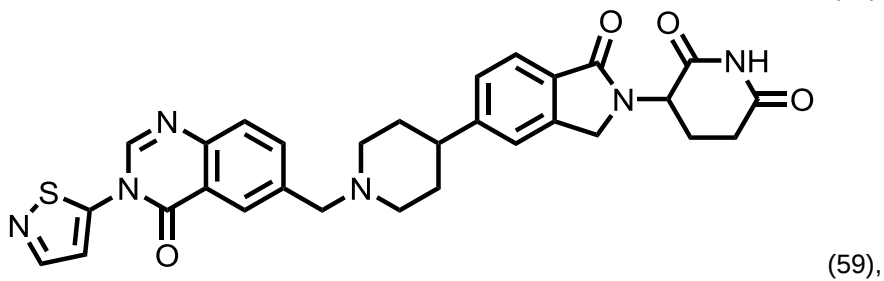
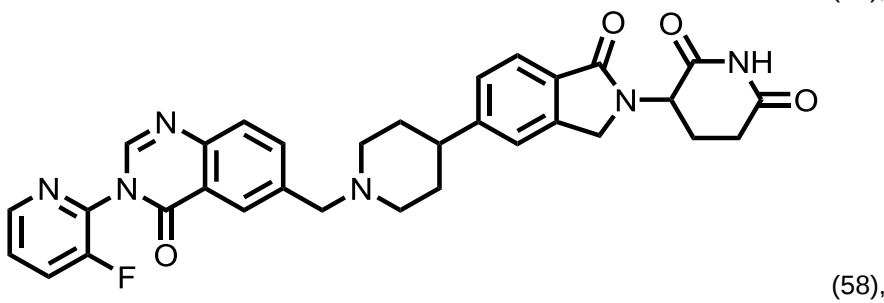
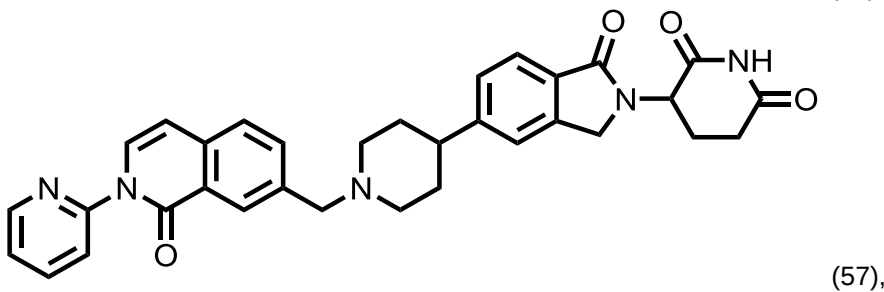
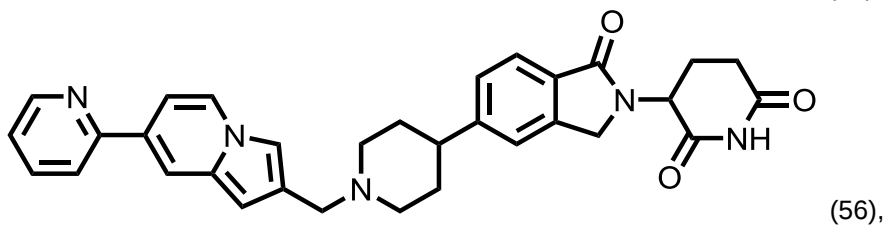
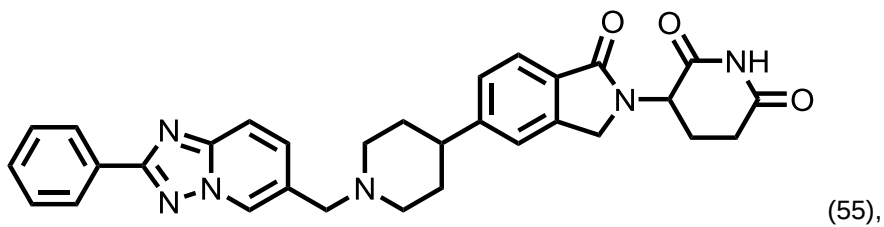
(52),

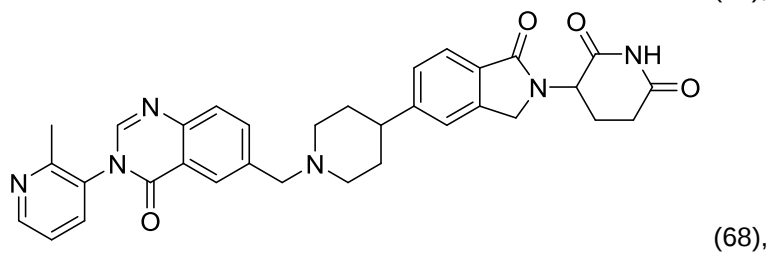
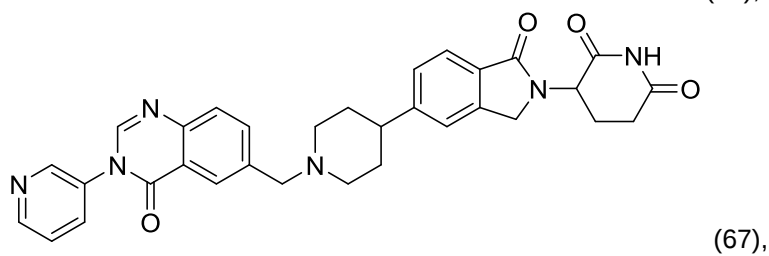
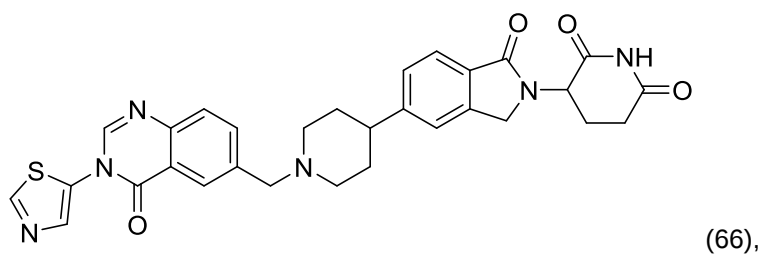
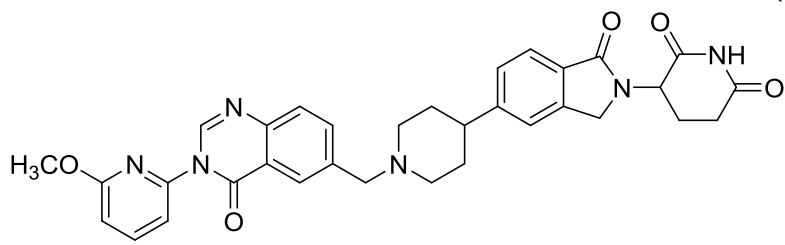
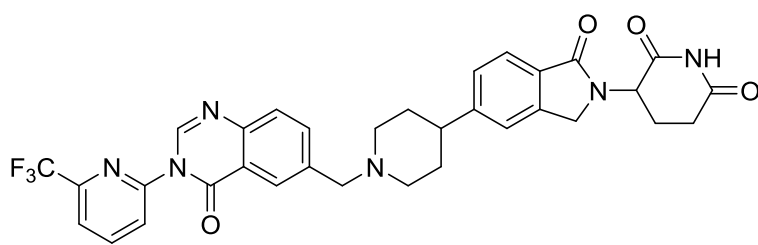
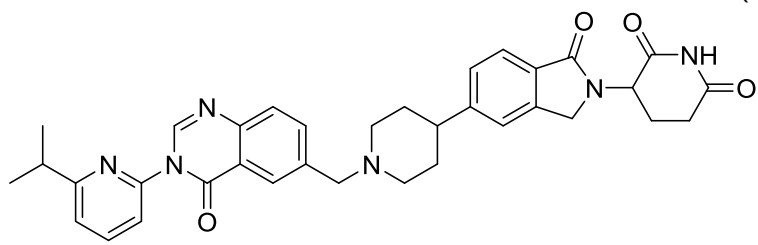
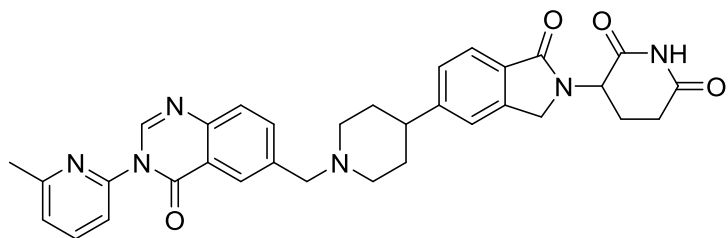


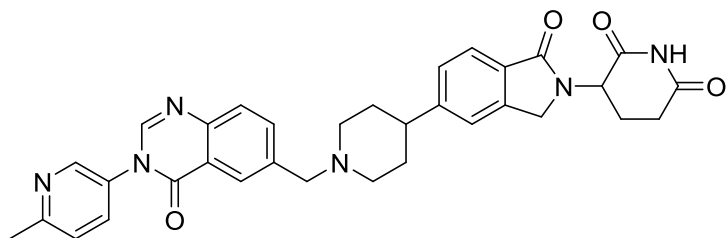
(53),



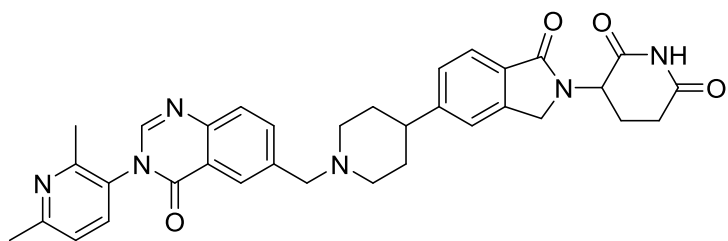
(54),



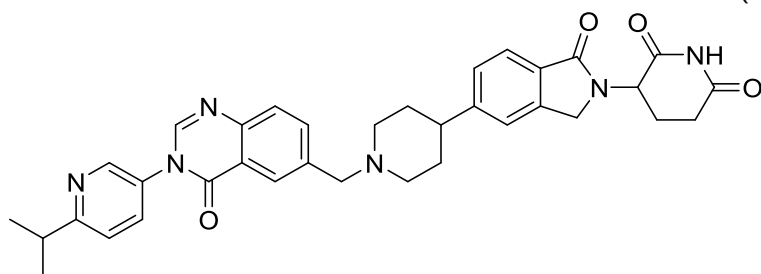




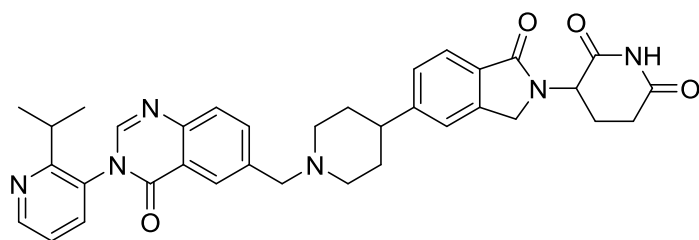
(69),



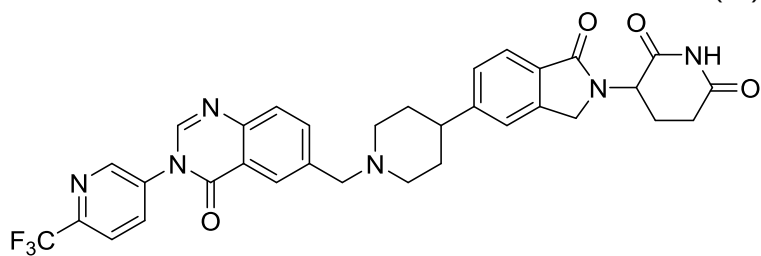
(70),



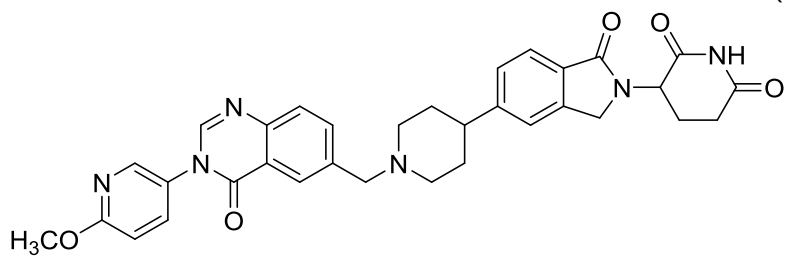
(71),



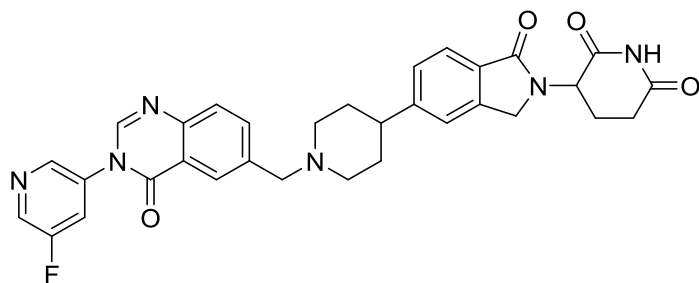
(72),



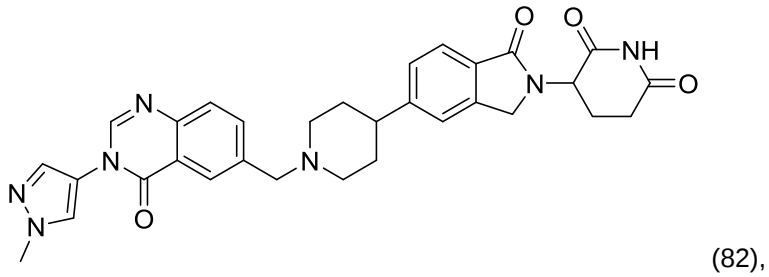
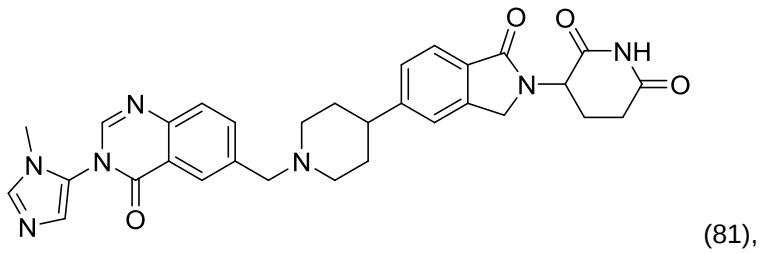
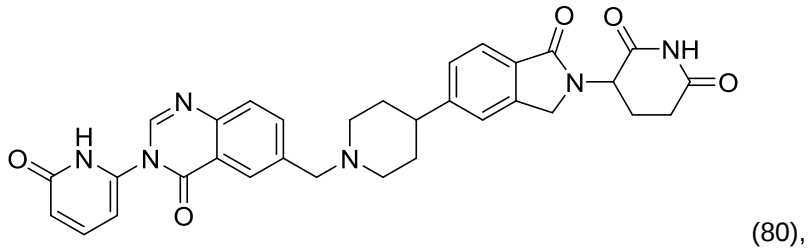
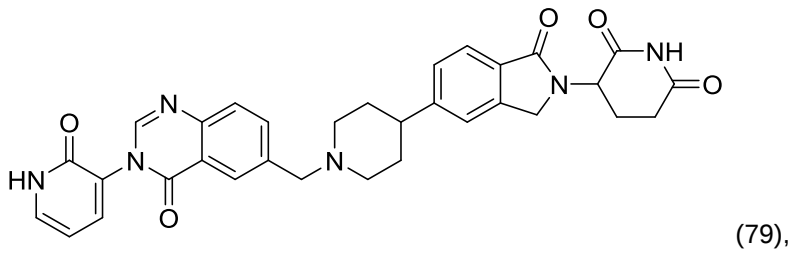
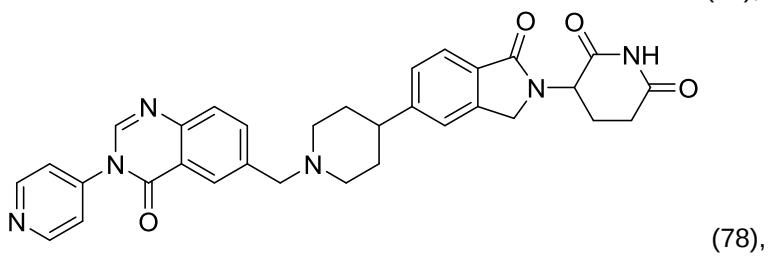
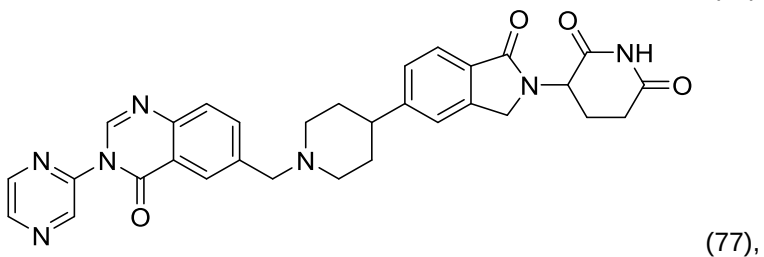
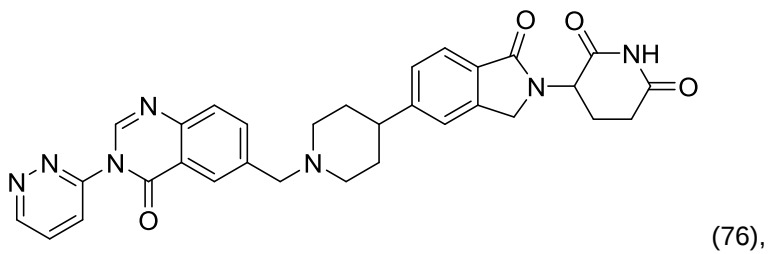
(73),

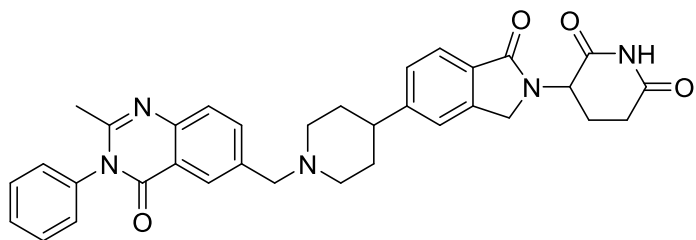


(74),

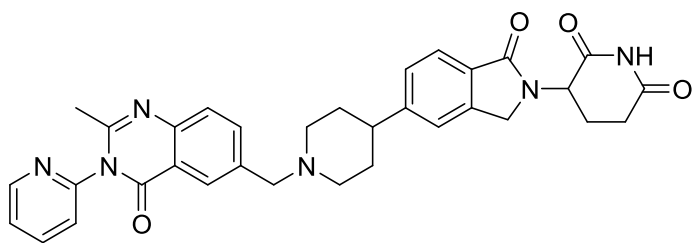


(75),

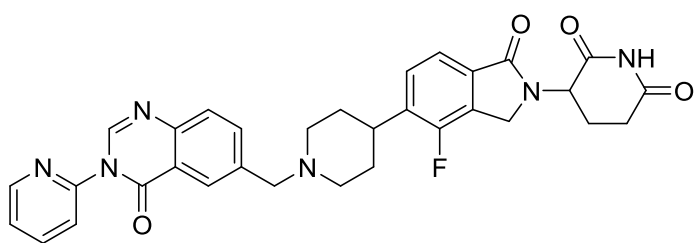




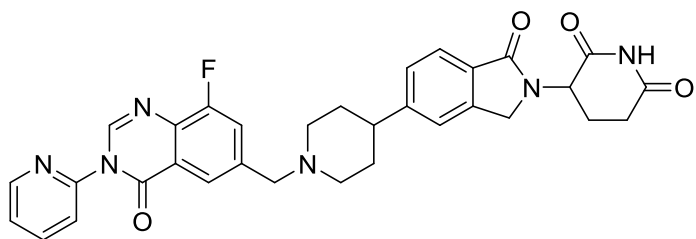
(83),



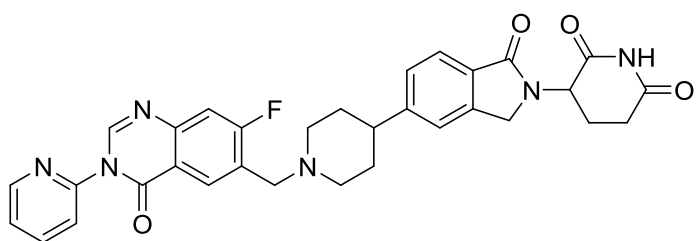
(84),



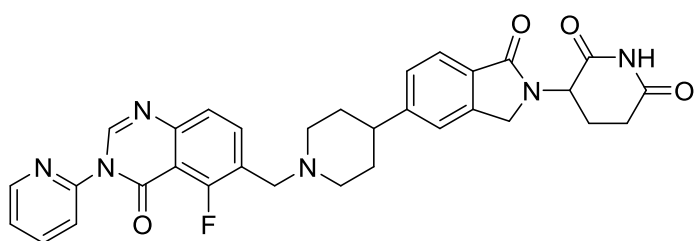
(85),



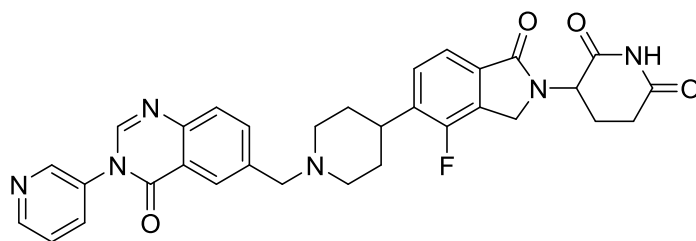
(86),



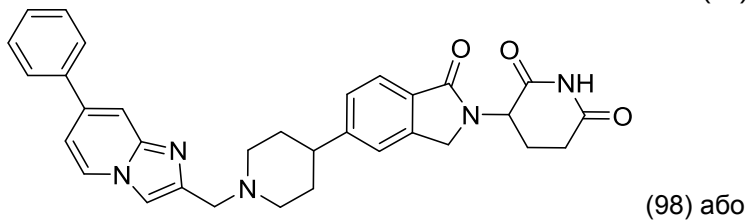
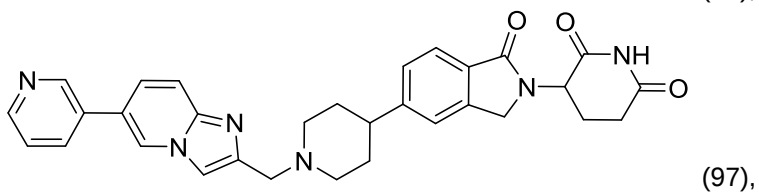
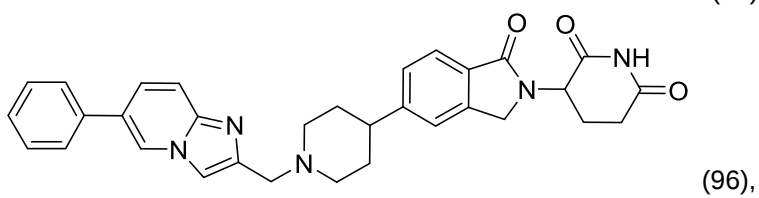
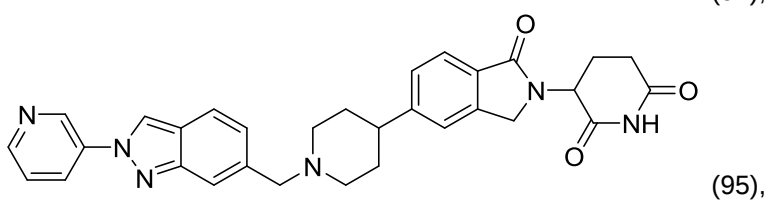
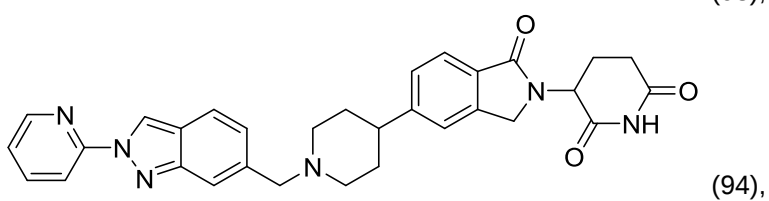
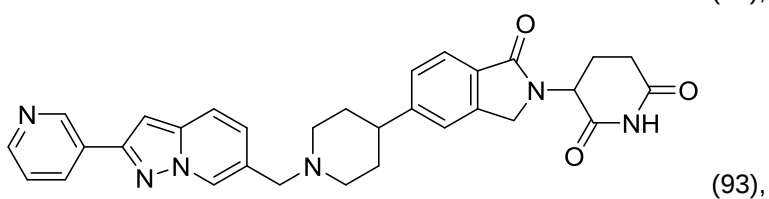
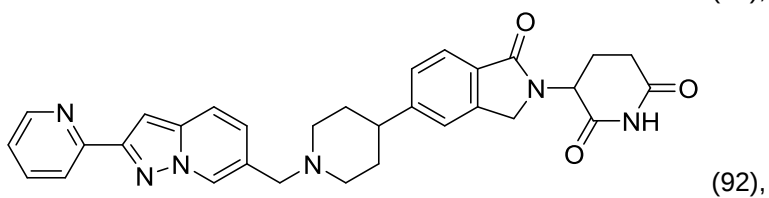
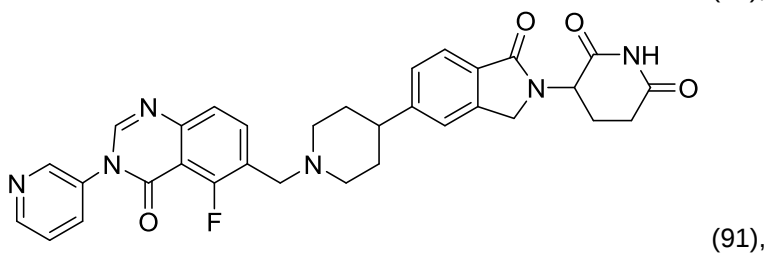
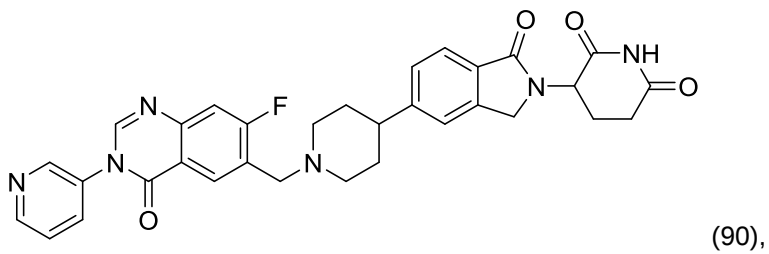
(87),

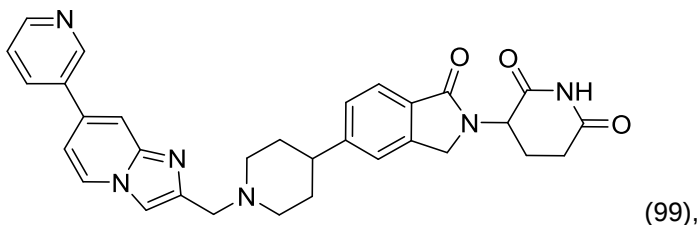


(88),



(89),





або їх фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер.

Сполуки 1-26, 32-34 і 45-52 охоплюються формулою I. Сполуки 27-31, 35-44 і 53-99 охоплюються формулою II.

Сполуки за даним винаходом (сполуки формул (I) і (II)) можуть знаходитися у формі вільної кислоти або вільної основи, або фармацевтично прийнятної солі. Як використовується в даному документі, термін "фармацевтично прийнятний" у контексті солі належить до солі сполуки, яка не скасовує біологічну активність або властивості сполуки та є відносно нетоксичною, тобто сполуку в формі солі можна вводити суб'єкту, не викликаючи небажаних біологічних ефектів (таких як запаморочення або розлад шлунка) або не взаємодіючи шкідливим чином з будь-яким іншим компонентом композиції, в якій він міститься. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" належить до продукту, отриманого за допомогою реакції сполуки за даним винаходом з відповідною кислотою або основою. Приклади фармацевтично прийнятних солей сполук за даним винаходом включають солі, отримані з відповідних неорганічних основ, таких як солі Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn і Mn. Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних кислотно-адитивних солей є солі аміногрупи, утворені неорганічними кислотами, такими як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, ізонікотинат, ацетат, лактат, саліцилат, цитрат, тартрат, пантотенат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, 4-метилбензолсульфонат або п-толуолсульфонат і т. п. Певні сполуки за даним винаходом можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними органічними основами, такими як лізин, аргінін, гуанідин, діетаноламін або метформін. Відповідні основні солі включають солі алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію або цинку.

Сполуки за даним винаходом можуть мати щонайменше один хіральний центр і, таким чином, можуть знаходитися в формі стереоізомеру, який, як використовується в даному документі, охоплює всі ізомери окремих сполук, які відрізняються лише орієнтацією своїх атомів у просторі. Термін стереоізомер включає дзеркальні ізомери (енантіомери, які включають (R-) або (S-) конфігурації сполук), суміші дзеркальних ізомерів (фізичні суміші енантіомерів і рацемати або рацемічні суміші) сполук, геометричні (цис/транс або E/Z, R/S) ізомери сполук та ізомери сполук з більш ніж одним хіральним центром, які не є дзеркальним відображенням один одного (діастереоізомери). Хіральні центри сполук можуть піддаватися епімеризації *in vivo*; таким чином, для цих сполук введення сполуки в її (R-) формі вважається еквівалентним введенню сполуки в її (S-) формі. Відповідно, сполуки за даним винаходом можуть бути виготовлені та використані у формі окремих ізомерів, і по суті такими, що не містять інших ізомерів, або у формі суміші різних ізомерів, наприклад, рацемічних сумішей стереоізомерів.

У деяких варіантах здійснення сполука являє собою ізотопне похідне, оскільки вона має щонайменше одне потрібне ізотопне заміщення атома в кількості, що перевищує природну поширеність ізотопу, тобто збагачена. В одному варіанті здійснення сполука містить дейтерій або кілька атомів дейтерію. Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечувати певні терапевтичні переваги внаслідок більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення періоду напівжиття *in vivo* або зменшення вимог до дози, і, отже, може бути переважними за деяких обставин.

Сполуки за даним винаходом також можуть знаходитися в формі N-оксидів, кристалічних форм (також відомих як поліморфи), активних метаболітів сполук, що мають такий же тип активності, проліків, таутомерів, і несольватованих, а також сольватованих (наприклад, гідратованих) форм з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т. п., сполук.

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані шляхом кристалізації за різних умов і можуть існувати як одна або комбінація поліморфів сполуки. Наприклад, різні поліморфи можуть бути ідентифіковані та/або отримані з використанням різних розчинників або різних сумішей розчинників для перекристалізації, шляхом проведення кристалізації при різних температурах або з використанням різних режимів охолодження, починаючи від дуже швидкого до дуже повільного охолодження під час кристалізації. Поліморфи також можна отримати шляхом нагрівання або плавлення сполуки з наступним поступовим або швидким охолодженням. Наявність поліморфів можна визначити за допомогою NMR-спектроскопії з твердим зондом, IR-спектроскопії, диференціальної

сканувальної калориметрії, порошкової рентгенівської дифрактограми та/або інших відомих методик.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить співкристал сполуки за даним винаходом. Термін "співкристал", як використовується в даному документі, належить до стехіометричної багатокомпонентної - системи, що містить сполуку за даним винаходом і утворювач співкристалів, де сполука за даним винаходом і утворювач співкристалів з'єднані за допомогою нековалентних взаємодій. Термін "утворювач співкристалів", як використовується в даному документі, належить до сполук, які можуть утворювати міжмолекулярні взаємодії зі сполукою за даним винаходом та співкристалізуватися з нею. Типовими прикладами утворювачів співкристалів є бензойна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, глутарова кислота, транс-корична кислота, 2,5-дигідроксибензойна кислота, гліколева кислота, транс-2-гексанова кислота, 2-гідроксикапронова кислота, молочна кислота, сорбінова кислота, винна кислота, ферулова кислота, суберінова кислота, піколінова кислота, саліцилова кислота, малеїнова кислота, сахарин, 4,4'-біпіридин-п-аміносаліцилова кислота, нікотинамід, сечовина, ізонікотинамід, метил-4-гідроксибензоат, адипінова кислота, терефталева кислота, резорцин, пірогалол, флороглюцин, гідроксихінол, ізоніазид, теофілін, аденін, теобромін, фенацетин, феназон, етофілін і фенобарбітал.

Способи синтезу

В іншому аспекті даний винахід спрямовано на спосіб одержання сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомера. Загалом, сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват, проліки, стереоізомер або таутомер можуть бути одержані за допомогою будь-якого способу, відомого як застосовний для отримання хімічно споріднених сполук. Сполуки за даним винаходом будуть краще зрозумілі у зв'язку зі схемами синтезу, які описано в різних робочих прикладах і які ілюструють необмежуючі способи, за допомогою яких можна одержати сполуки за даним винаходом.

Фармацевтичні композиції

Інший аспект даного винаходу спрямовано на фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомера, і фармацевтично прийнятний носій. Термін "фармацевтично прийнятний носій", як відомо в даній галузі техніки, належить до фармацевтично прийнятного матеріалу, композиції або носія, придатного для введення сполук за даним винаходом ссавцям. Відповідні носії можуть включати, наприклад, рідини (як водні, так і неводні, а також їх комбінації), тверді речовини, інкапсульовальні матеріали, гази та їх комбінації (наприклад, напівтверді речовини) і гази, які функціонують для перенесення або транспортування сполуки з одного органу або частини тіла в інший орган або частину тіла. Носій є "прийнятним" у тому сенсі, що він фізіологічно інертний і сумісний з іншими інгредієнтами композиції та не завдає шкоди суб'єкту або пацієнту. Залежно від типу складу, композиція також може містити один або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

Загалом, сполуки за даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери можуть бути складені в певний тип композиції відповідно до звичайної фармацевтичної практики, такої як звичайне змішування, розчинення, гранулювання, виготовлення драже, процеси легування, емульгування, інкапсуляції, захоплення та компресії (див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York). Тип складу залежить від способу введення, який може включати ентеральні (наприклад, пероральні, букальні, під'язикові і ректальні), парентеральні (наприклад, підшкірні (s.c.), внутрішньовенні (i.v.), внутрішньом'язові (i.m.) і інтратермальні ін'єкційні або інфузійні методики, внутрішньоочні, внутрішньоартеріальні, інтрамедулярні, інтратекальні, внутрішньошлункові, трансдермальні, міжшкірні, інтравагінальні, інтраперітонеальні, мукозальні, назальні шляхи введення, інтратрахеальну інстиляцію, бронхіальну інстиляцію та інгаляцію) і місцеві (наприклад, трансдермальні) шляхи введення. Загалом, найбільш відповідний шлях введення залежатиме від низки факторів, включаючи, наприклад, природу засобу (наприклад, його стабільність у середовищі шлунково-кишкового тракту) та/або стан суб'єкта (наприклад, чи здатний суб'єкт переносити пероральне введення). Наприклад, парентеральне (наприклад, внутрішньовенне) введення також може бути переважним у тому, що сполуку можна вводити відносно швидко, наприклад, у випадку лікування одноразовою дозою та/або гострого стану.

У деяких варіантах здійснення сполуки складені для перорального або внутрішньовенного введення (наприклад, системної внутрішньовенної ін'єкції).

Відповідно, сполуки за даним винаходом можуть бути складені у вигляді твердих композицій (наприклад, порошків, таблеток, диспергованих гранул, капсул, облаток і супозиторіїв), рідких композицій (наприклад, розчинів, у яких розчинена сполука, суспензій, у яких тверді частинки сполуки дисперговані, емульсій та розчинів, що містять ліпосоми, міцел або наночастинок, сиропів та еліксирів); напівтвердих композицій (наприклад, гелів, суспензій та кремів); і газів (наприклад, пропелентів для аерозольних композицій). Сполуки також можуть бути складені для швидкого,

проміжного або пролонгованого вивільнення.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука змішується з носієм, таким як цитрат натрію або дикальцій фосфат, і додатковим носієм або допоміжною речовиною, такими як а) наповнювачі або розширювачі, такі як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зв'язувальні речовини, такі як, наприклад, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідінон, сахароза та акація, с) зволожувачі, такі як гліцерин, d) розпушувачі, такі як зшиті полімери (наприклад, зшитий полівінілпіролідон (кросповідон), зшита натрійкарбоксиметилцелюлоза (кроскармелоза натрію), натрій крохмаль гліколат, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, певні силікати та карбонат натрію, е) засоби, що сповільнюють розчинення, такі як парафін, f) прискорювачі абсорбції, такі як сполуки четвертинного амонію, g) змочувальні засоби, такі як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину, h) абсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина, та і) мастильні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарська форма може також включати буферні засоби. Тверді композиції подібного типу можна також використовувати як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою і т. п. Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути виготовлені з покриттями та оболонками, такими як кишковорозчинні та інші покриття. Крім того, вони можуть містити замутнювач.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можуть бути складені у твердій або м'якій желатиновій капсулі. Типові допоміжні речовини, які можна використовувати, включають прежелатинізований крохмаль, стеарат магнію, маніт, стеарилфумарат натрію, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу та натрію кроскармелозу. Желатинові оболонки можуть містити желатин, діоксид титану, оксиди заліза та барвники.

Рідкі лікарські форми для перорального застосування включають розчини, суспензії, емульсії, мікроемульсії, сиропи та еліксири. На додаток до сполуки, рідкі лікарські форми можуть містити водний або неводний носій (залежно від розчинності сполук), який зазвичай використовується в даній галузі техніки, такий як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізатори та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародкова, оливкова, рицинова та кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколі та складні ефіри жирних кислот сорбітану та їх суміші. Композиції для перорального застосування можуть також містити наповнювачі, такі як зволожувальні засоби, суспендувальні засоби, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори та пахучі засоби.

Ін'єкційні препарати для парентерального введення можуть містити стерильні водні розчини або масляні суспензії. Вони можуть бути складені відповідно до стандартних методик з використанням відповідних диспергувальних або змочувальних засобів і суспендувальних засобів. Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний розчин для ін'єкцій, суспензію або емульсію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можна використовувати, є вода, розчин Рінгера, U.S.P. та ізотонічний розчин натрію хлориду. Крім того, стерильні нелеткі олії традиційно використовують як розчинник або суспендувальне середовище. Для цієї мети можна використовувати будь-яку м'яку нелетку олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, використовуються для приготування ін'єкційних препаратів. Композиції для ін'єкцій можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрації через фільтр, що утримує бактерії, або шляхом включення стерилізувальних засобів у формі стерильних твердих композицій, які можна розчинити або диспергувати в стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій перед використанням. Дія сполуки може бути продовжена шляхом уповільнення її абсорбції, що може бути досягнуто використанням рідкої суспензії або кристалічного або аморфного матеріалу зі слабкою розчинністю у воді. Пролонгована абсорбція сполуки з препарату для парентерального введення також може бути досягнута суспендуванням сполуки в масляному носії.

У певних варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можна вводити локально, а не системно, наприклад, шляхом ін'єкції кон'югату безпосередньо в орган, часто у вигляді депо-препарату або препарату з уповільненим вивільненням. У конкретних варіантах здійснення композиції тривалої дії вводять шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Депо-форми для ін'єкцій отримують шляхом утворення мікрокапсульних матриць сполуки в полімері, який біологічно розкладається, наприклад, полілактид-полігліколіди, полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Швидкість вивільнення сполуки можна контролювати шляхом зміни співвідношення сполуки до полімеру та природи конкретного полімеру, що використовується. Депо-композиції для ін'єкцій також готують шляхом захоплення сполуки в ліпосоми або мікроемульсії,

сумісні з тканинами організму. Крім того, в інших варіантах здійснення сполука доставляється в цільовій системі доставки лікарських засобів, наприклад, у ліпосомі, покритій органоспецифічним антитілом. У таких варіантах здійснення ліпосоми націлені на орган і вибірково поглинаються ним.

Композиції можуть бути складені для трансбуккального або сублінгвального введення, приклади яких включають таблетки, льодяники та гелі.

Сполуки за даним винаходом можуть бути складені для введення шляхом інгаляції. Різні форми, придатні для введення шляхом інгаляції, включають аерозолі, місти або порошки. Фармацевтичні композиції можна доставляти у формі аерозольного спрею з упаковок під тиском або розпилювача з використанням відповідного пропеленту (наприклад, дихлордифлюорметану, трихлорфлюорметану, дихлортетрафлюоретану, вуглекислого газу або іншого відповідного газу). У деяких варіантах здійснення одиницю дозування аерозолію під тиском можна визначити за допомогою клапана для доставки відмірюваної кількості. У деяких варіантах здійснення капсули та картриджі, що містять желатин, наприклад, для використання в інгаляторі або інсуфляторі, можуть бути складені так, що вони містять порошкову суміш сполуки та відповідної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

Сполуки за даним винаходом можуть бути складені для місцевого введення, що, як використовується в даному описі, належить до внутрішньошкірного введення за даним винаходом композиції в епідерміс. Ці типи композицій зазвичай мають форму мазей, паст, кремів, лосьйонів, гелів, розчинів і спреїв.

Типові приклади носіїв, придатних у складі сполук для місцевого застосування, включають розчинники (наприклад, спирти, поліспирти, воду), креми, лосьйони, мазі, олії, пластирі, ліпосоми, порошки, емульсії, мікроемульсії та буферні розчини (наприклад, гіпотонічний або буферний сольовий розчин). Креми, наприклад, можуть бути складені з використанням насичених або ненасичених жирних кислот, таких як стеаринова кислота, пальмітинова кислота, олеїнова кислота, пальміто-олеїнова кислота, цетиловий або олеїловий спирти. Креми також можуть містити неіонні поверхнево-активні речовини, такі як поліокси-40-стеарат.

У деяких варіантах здійснення композиції для місцевого застосування можуть також містити допоміжну речовину, прикладом якої є засіб, що підсилює проникнення. Ці засоби здатні транспортувати фармакологічно активну сполуку через *stratum corneum* і в епідерміс або дерму, переважно, з невеликою системною абсорбцією або без неї. Було оцінено велику різноманітність сполук щодо їх ефективності в підвищенні швидкості проникнення лікарських засобів через шкіру. Див., наприклад, *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), яка досліджує застосування та тестування різних підсилювачів проникнення через шкіру, і *Buyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). Типовими прикладами засобів, що підсилюють проникнення, є тригліцериди (наприклад, соєва олія), композиції алое (наприклад, гель алое вера), етиловий спирт, ізопропіловий спирт, октоліфенілполіетиленгліколь, олеїнова кислота, поліетиленгліколь 400, пропіленгліколь, N-децилметилсульфоксид, жирні складні ефіри кислот (наприклад, ізопропілміристат, метиллаурат, моноолеат гліцерину та моноолеат пропіленгліколю) і N-метилпіролідон.

Типові приклади ще одних допоміжних речовин, які можуть бути включені до складу для місцевого застосування, а також до інших типів композицій (якщо вони сумісні), включають консерванти, антиоксиданти, зволожувачі, пом'якшувачі, буферні засоби, солубілізатори, засоби захисту шкіри та поверхнево-активні речовини. Відповідні консерванти включають спирти, четвертинні аміни, органічні кислоти, парабени та феноли. Відповідні антиоксиданти включають аскорбінову кислоту та її складні ефіри, бісульфіт натрію, бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроксианізол, токоферолі та хелатоутворювачі, такі як EDTA і лимонну кислоту. Відповідні зволожувачі включають гліцерин, сорбіт, поліетиленгліколі, сечовину і пропіленгліколь. Відповідні буферні засоби включають лимонну, хлороводневу і молочну кислоти. Відповідні солубілізатори включають хлориди четвертинного амонію, циклодекстрини, бензилбензоат, лецитин і полісорбати. Відповідні засоби захисту шкіри включають масло вітаміну E, аллатоїн, диметикон, гліцерин, вазелін і оксид цинку.

Для трансдермальних композицій зазвичай використовують пристрої для трансдермальної доставки та пластирі для трансдермальної доставки, де сполука міститься у вигляді ліпофільних емульсій або буферених водних розчинів, розчинених та/або диспергованих у полімері або адгезиві. Пластирі можуть бути сконструйовані для безперервної, пульсуючої доставки або доставки фармацевтичних засобів за потребою. Трансдермальна доставка сполук може бути здійснена за допомогою іонофоретичного пластиру. Трансдермальні пластирі можуть забезпечувати контрольовану доставку сполук, де швидкість всмоктування сповільнюється за допомогою мембран, що контролюють швидкість, або за допомогою захоплення сполуки всередині полімерної матриці або гелю. Підсилювачі абсорбції можуть бути використані для збільшення абсорбції, приклади яких включають фармацевтично прийнятні розчинники, що абсорбуються, які сприяють проходженню через

шкіру.

Офтальмологічні склади включають очні краплі.

Композиції для ректального введення включають клізми, ректальні гелі, ректальні піни, ректальні аерозолі та утримувальні клізми, які можуть містити звичайні основи для супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди, а також синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, ПЕГ і т. п. Композиції для ректального або вагінального введення також можуть бути складені у вигляді супозиторіїв, які можуть бути виготовлені шляхом змішування сполуки з відповідними неподразнювальними носіями та допоміжними речовинами, такими як масло какао, суміші гліцеридів жирних кислот, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв та їх комбінації, усі з яких є твердими за температури навколишнього середовища, але рідкими за температури тіла, тому плавляться в прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільняють сполуку.

Кількості дози

Як використовується в даному документі, термін "терапевтично ефективна кількість" належить до кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліків, стереоізомерів або таутомерів, яка є ефективною для отримання необхідної терапевтичної відповіді у пацієнта, який страждає від захворювання або порушення, пов'язаного з IKZF2 (Helios), і буде отримувати користь від деградації IKZF2. Таким чином, термін "терапевтично ефективна кількість" включає кількість сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомера, яка при введенні індукує позитивну модифікацію захворювання або порушення, що підлягають лікуванню, або є достатньою, щоб запобігти розвитку або прогресуванню захворювання або порушення, або певною мірою полегшити один або більше симптомів захворювання або порушення, що підлягають лікуванню, у суб'єкта, або яка просто знищує або пригнічує ріст уражених клітин, або зменшує кількість IKZF2 в уражених клітинах.

Загальна добова доза сполук та їх застосування може бути визначена відповідно до стандартної медичної практики, наприклад, особистим лікарем із використанням обґрунтованого медичного висновку. Конкретна терапевтично ефективна доза для будь-якого конкретного суб'єкта залежатиме від ряду факторів, включаючи наступне: захворювання або порушення, що підлягають лікуванню, та їх тяжкість (наприклад, поточний стан); активність сполуки, що використовується; конкретна композиція, що застосовується; вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать і харчування суб'єкта; час введення, шлях введення та швидкість виведення сполуки, що використовується; тривалість лікування; лікарські засоби, що використовуються в комбінації або одночасно з конкретною сполукою, що використовується; і подібні фактори, добре відомі в медицині (див., наприклад, Hardman et al., eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition, McGraw-Hill Press, 155-173, 2001).

Сполуки за даним винаходом можуть бути ефективними в широкому діапазоні доз. У деяких варіантах здійснення загальна добова доза (наприклад, для дорослих людей) може варіювати від приблизно 0,001 до приблизно 1600 мг, від 0,01 до приблизно 1000 мг, від 0,01 до приблизно 500 мг, від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг, від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг, від 1 до приблизно 100-400 мг на день, від приблизно 1 до приблизно 50 мг на день, від приблизно 5 до приблизно 40 мг на день та в інших варіантах здійснення від приблизно 10 до приблизно 30 мг на день. Індивідуальні дози можуть бути складені так, щоб містити необхідну кількість дози залежно від кількості введень сполуки на день. Як приклад, капсули можуть складатися з від приблизно 1 до приблизно 200 мг сполуки (наприклад, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 150 і 200 мг). У деяких варіантах здійснення сполуку можна вводити в дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на день. У деяких варіантах здійснення доза від 0,1 до 100, наприклад, від 1 до 30 мг/кг на день в одній або декількох дозах на день може бути ефективною. Як приклад, придатна доза для перорального введення може знаходитися в діапазоні 1-30 мг/кг маси тіла на день, а придатна доза для внутрішньовенного введення може знаходитися в діапазоні 1-10 мг/кг маси тіла на день.

Способи застосування

У деяких аспектах даний винахід спрямовано на способи лікування захворювань або порушень, пов'язаних із IKZF2, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) та/або (II) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліки, стереоізомеру або таутомера суб'єкта, який потребує цього.

Загалом, захворювання або порушення, які можна лікувати сполуками за даним винаходом, включають IKZF2 або іншу функціонально аномальну активність IKZF2 відносно непатологічного стану. "Захворювання" зазвичай розглядається як стан здоров'я суб'єкта, при якому суб'єкт не може підтримувати гомеостаз, і при якому, якщо хвороба не покращується, здоров'я суб'єкта продовжує погіршуватися. На відміну від цього, "порушення" у суб'єкта являє собою стан здоров'я, за якого суб'єкт здатний підтримувати гомеостаз, але стан здоров'я суб'єкта є менш сприятливим, ніж це було б за відсутності порушення. Якщо порушення не лікувати, воно не обов'язково спричиняє подальше погіршення стану здоров'я суб'єкта. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) і (II) можуть

бути придатними при лікуванні клітинних проліферативних захворювань і порушень (наприклад, раку або доброякісних новоутворень). Як використовується в даному документі, термін "клітинне проліферативне захворювання або порушення" належить до станів, що характеризуються порушенням регуляції або аномальним ростом клітин, або тим і іншим, включаючи відмінні від ракових стани, такі як новоутворення, передракові стани, доброякісні пухлини, та рак.

Термін "суб'єкт" (або "пацієнт"), як використовується в даному документі, включає всіх представників тваринного світу, схильних або страждаючих від зазначеного захворювання або порушення. У деяких варіантах здійснення суб'єктом є ссавець, наприклад, людина або відмінний від людини ссавець. Ці способи також застосовуються до тварин-компаньйонів, таких як собаки та коти, а також до худоби, такої як корови, коні, вівці, кози, свині та інші домашні та дикі тварини. Суб'єкт, який "потребує" лікування відповідно до даного винаходу, може "страждати або підозрюватися, що страждає" на конкретне захворювання або порушення, які можуть бути позитивно діагностовані або іншим чином мають достатню кількість факторів ризику або достатню кількість або комбінацію ознак або симптомів, за якими медичний працівник міг би діагностувати або запідозрити, що суб'єкт страждає від захворювання або порушення. Таким чином, суб'єкти, які страждають на конкретне захворювання або порушення, або підозрюють, що вони страждають, не обов'язково є двома різними групами.

Приклади типів неракових (наприклад, клітинних проліферативних) захворювань або порушень, які можна піддавати лікуванню сполуками за даним винаходом, включають запальні захворювання та стани, аутоімунні захворювання, нейродегенеративні захворювання, хвороби серця, вірусні захворювання, хронічні та гострі захворювання нирок або пошкодження, захворювання обміну речовин, та також алергічні і генетичні захворювання.

Типовими прикладами конкретних неракових захворювань і порушень є ревматоїдний артрит, гніздова алопеція, лімфопроліферативні стани, аутоімунні гематологічні порушення (наприклад, гемолітична анемія, апластична анемія, ангідрозна ектодермальна дисплазія, вроджена еритроцитарна анемія та ідіопатична тромбоцитопенія), холецистит, акромегалію, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагру, склеродермію, сепсис, септичний шок, дакриoadеніт, кріопірин-асоційований періодичний синдром (CAPS), ендотоксичний шок, ендометрит, грамнегативний сепсис, сухий кератокон'юнктивіт, синдром токсичного шоку, астму, респіраторний дистрес-синдром дорослих, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічне запалення легень, хронічне відторгнення трансплантата, гнійний гідраденіт, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, синдром Бехчета, системний червоний вовчак, гломерулонефрит, розсіяний склероз, юнацький діабет, аутоімунний увеоретиніт, аутоімунний васкуліт, тиреоїдит, хворобу Аддісона, плоский лишай, апендицит, бульозну пухирчатку, звичайну пухирчатку, листясту пухирчатку, паранеопластичну пухирчатку, міастенію гравіс, нефропатію імуноглобуліну А, хворобу Хашимото, синдром Шегрена, вітіліго, гранулематоз Вегенера, гранулематозний орхіт, аутоімунний оофорит, саркоїдоз, ауто-ревматичний артрит, тромбоцитопенічну пурпуру, псоріаз, псоріатичний артрит, екзему, герпетиформний дерматит, виразковий коліт, фіброз підшлункової залози, гепатит, фіброз печінки, CD14-опосередкований сепсис, не-CD14-опосередкований сепсис, гостру та хронічну хворобу нирок, синдром подразненого кишечника, лихоманку, рестеноз, цервіцит, інсульт та ішемічне пошкодження, нервову травму, гострий і хронічний біль, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, хронічну серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гострий коронарний синдром, кахексію, малярію, лепру, лейшманіоз, хворобу Лайма, синдром Рейтера, гострий синовіт, дегенерацію м'язів, бурсит, тендиніт, теносиновіт, грижу, розрив або синдром пролапсу міжхребцевого диска, остеопетроз, риносинусит, тромбоз, силікоз, легеневий саркоїдоз, захворювання кісткової резорбції, такі як остеопороз, фіброміалгію, СНІД та інші вірусні захворювання, такі як герпес-зостер, вірус простого герпесу I або II, вірус грипу та цитомегаловірус, цукровий діабет I та II типу, ожиріння, резистентність до інсуліну та діабетичну ретинопатію, синдром делеції 22q11.2, синдром Ангельмана, хворобу Канавана, целиацію, хвороба Шарко-Марі-Тута, дальтонізм, синдром Дауна, кістозний фіброз, м'язову дистрофію Дюшенна, гемофілію, синдром Клайнфелтера, нейрофіброматоз, фенілкетонурію, синдром Прадера-Віллі, серповидно-клітинну анемію, хворобу Тея-Сакса, синдром Тернера, порушення циклу сечовини, таласемію, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флебіт, пневмоніт, увеїт, поліміозит, проктит, інтерстиціальний фіброз легень, дерматоміозит, атеросклероз, артеріосклероз, бічний аміотрофічний склероз, асоціальність, варикоз, вагініт, депресію та синдром раптової дитячої смерті.

В інших варіантах здійснення способи спрямовані на лікування суб'єктів, які мають рак. Загалом, сполуки за даним винаходом можуть бути ефективними при лікуванні карцином (солідних пухлин, включаючи як первинні, так і метастатичні пухлини), сарком, меланом і гематологічних ракових захворювань (ракових захворювань крові, включаючи лімфоцити, кістковий мозок та/або лімфатичні вузли), таких як лейкоз, лімфома та множинна мієлома. Включено пухлини/різні види раку дорослих і пухлини/різні види раку дітей. Ракові пухлини можуть бути васкуляризованими або ще не суттєво васкуляризованими, або не васкуляризованими пухлинами.

Типові приклади раку включають аденокортикальну карциному, рак, пов'язаний зі СНІДом (наприклад, лімфома Капоші та лімфома, пов'язана зі СНІДом), рак апендикса, ракові захворювання дітей (наприклад, астроцитом мазочка дітей, церебральна астроцитом дітей), базальноклітинний рак, рак шкіри (немеланомний), рак жовчних шляхів, рак позапечіноквих жовчних проток, рак внутрішньопечіноквих жовчних проток, рак сечового міхура, рак сечового міхура видільної системи, рак головного мозку (наприклад, гліоми та гліобластоми, такі як гліома стовбура мозку, гестаційна трофобластична гліома, астроцитом мазочка, астроцитом головного мозку/злаякісна гліома, епендимом, медулобластома, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, зоровий шлях, і гіпоталамічна гліома), рак молочної залози, аденоми/карциноїди бронхів, карциноїдну пухлину, рак нервової системи (наприклад, рак центральної нервової системи, лімфому центральної нервової системи), рак шийки матки, хронічні мієлопроліферативні захворювання, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки), вроджену поліцитемію, лімфоїдне новоутворення, грибоподібний мікоз, синдром Сезарі, рак ендометрію, рак стравоходу, екстракраніальну пухлину зародкових клітин, позагонадну пухлину зародкових клітин, рак позапечіноквих жовчних проток, рак ока, внутрішньоочну меланому, ретинобластома, рак жовчного міхура, рак шлунково-кишкового тракту (наприклад, рак шлунка, рак тонкого кишечника, шлунково-кишкову карциноїдну пухлину, шлунково-кишкову стромальну пухлину (GIST)), пухлину зародкових клітин, пухлину зародкових клітин яєчників, рак голови та шиї, лімфому Ходжкіна, лейкоз, лімфому, множинну мієлому, гепатоцелюлярну карциному, гіпофарингеальний рак, внутрішньоочну меланому, рак ока, пухлини острівцевих клітин (ендокринна частина підшлункової залози), рак нирок (наприклад, пухлина Вільмса, світлоклітинний нирково-клітинний рак), рак печінки, рак легенів (наприклад, недрібноклітинний рак легенів і дрібноклітинний рак легень), макроглобулінемію Вальденстрема, меланому, внутрішньоочну (очну) меланому, карциному клітин Меркеля, мезотеліому, метастатичний плоскоклітинний рак шиї з прихованою первинною формою, множинну ендокринну неоплазію (MEN), мієлодиспластичні синдроми, есенціальну тромбоцитемію, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання, рак носоглотки, нейробластома, рак порожнини рота (наприклад, рак ротової порожнини, рак губи, рак ротової порожнини, рак язика, рак ротоглотки, рак горла, рак гортані), рак яєчників (наприклад, епітеліальний рак яєчників, пухлину зародкових клітин яєчників, пухлину яєчників з низьким потенціалом злаякісності), рак підшлункової залози, острівцевий рак підшлункової залози, рак навколососисних пазух і порожнини носа, рак параситоподібної залози, рак статевого члена, рак глотки, феохромоцитому, пінеобластома, пухлину гіпофіза, новоутворення плазмоцитарних клітин, плевролегеневу бластома, рак передміхурової залози, ретинобластома, рабдоміосаркому, рак слинних залоз, рак матки (наприклад, рак ендометрію матки, саркому матки, рак тіла матки), плоскоклітинну карциному, рак яєчка, тимому, карциному тимуса, рак щитоподібної залози, перехідно-клітинний рак ниркової миски та сечоводу та інших сечовивідних органів, рак уретри, гестаційну трофобластичну пухлину, рак піхви та рак вульви.

Саркоми, які можна лікувати сполуками за даним винаходом, включають як різні види раку м'яких тканин, так і кісток, типові приклади яких включають остеосаркому або остеогенну саркому (кістки) (наприклад, саркому Юінга), хондросаркому (хрящі), лейоміосаркому (гладкі м'язи), рабдоміосаркому (скелетні м'язи), мезотеліальну саркому або мезотеліому (мембранозна оболонка порожнин тіла), фібросаркому (фіброзна тканина), ангіосаркому або гемангіоендотеліому (кровоносні судини), ліпосаркому (жирова тканина), гліому або астроцитому (нейрогенна сполучна тканина, виявлена в головному мозку), мікросаркому (примітивна ембріональна сполучна тканина) і мезенхімну або змішану мезодермальну пухлину (змішані типи сполучної тканини).

У деяких варіантах здійснення способи за даним винаходом передбачають лікування суб'єктів, які мають клітинні проліферативні захворювання або порушення гематологічної системи, печінки, головного мозку, легенів, товстої кишки, підшлункової залози, передміхурової залози, яєчників, молочної залози, шкіри та ендометрію.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення гематологічної системи" включає лімфому, лейкоз, мієлоїдні новоутворення, новоутворення опастистих клітин, мієлодисплазію, доброякісну моноклональну гаммопатію, лімфоматоїдний папульоз, вроджену поліцитемію, хронічний мієлоцитарний лейкоз, агногенну мієлоїдну метаплазію та есенціальну тромбоцитемію. Таким чином, типові приклади гематологічних видів раку можуть включати множинну мієлому, лімфому (включаючи Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому (дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), мантийно-клітинну лімфому (MCL) та ALK+ анапластичну великоклітинну лімфому (наприклад, В-клітинну неходжкінську лімфому, вибрану з дифузної великоклітинної В-лімфоми (наприклад, дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми зародкового центру або активованої дифузної великоклітинної В-клітинної В-лімфоми), лімфому/лейкоз Беркітта, лімфому клітин мантиї, великоклітинну В-клітинну лімфому середостіння (вилочкової залози), фолікулярну лімфому, лімфому маргінальної зони, лімфоплазмоцитарну лімфому/макроглобулінемію Вальденстрема, метастатичну аденокарциному підшлункової залози, рефрактерну В-клітинну неходжкінську лімфому та рецидивну

В-клітинну неходжкінську лімфому, лімфоми дітей та лімфоми лімфоцитарного та шкірного походження, наприклад, малу лімфоцитарну лімфому, лейкоз, включаючи лейкоз дітей, волосатоклітинний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, гострий мієлолейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз (наприклад, гострий моноцитарний лейкоз), хронічний лімфолейкоз, малий лімфолейкоз, хронічний мієлолейкоз, хронічний мієлолейкоз і лейкоз опасистих клітин, мієлоїдні новоутворення та новоутворення опасистих клітин.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення печінки" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають печінку. Клітинні проліферативні порушення печінки можуть включати рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярну карциному, внутрішньопечінкову холангіокарциному та гепатобластому), передрак або передраковий стан печінки, доброякісні новоутворення або ураження печінки та злоякісні новоутворення або ураження печінки та метастатичні ураження тканин і органів в організмі, крім печінки. Клітинні проліферативні порушення головного мозку можуть включати гіперплазію, метаплазію, дисплазію печінки, гепатоцелюлярну карциному, внутрішньопечінкову холангіокарциному (рак жовчних проток), ангіосаркому, гемангіосаркому, гепатобластому та вторинний рак печінки (метастатичний рак печінки).

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення головного мозку" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають головний мозок. Клітинні проліферативні порушення мозку можуть включати рак головного мозку (наприклад, гліоми, гліобластоми, менінгіоми, аденоми гіпофіза, вестибулярні шванноми та примітивні нейроектодермальні пухлини (медулобластоми)), передрак або передраковий стан головного мозку, доброякісні утворення або ураження головного мозку, злоякісні новоутворення або ураження головного мозку, а також метастатичні ураження тканин і органів тіла, крім головного мозку. Клітинні проліферативні порушення головного мозку можуть включати гіперплазію, метаплазію і дисплазію головного мозку.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення легенів" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають клітини легенів. Клітинні проліферативні порушення легенів включають рак легенів, передрак і передракові стани легенів, доброякісні новоутворення або ураження легенів, гіперплазію, метаплазію та дисплазію легень, а також метастатичні ураження тканин і органів тіла, крім легень. Рак легенів включає всі форми раку легенів, наприклад, злоякісні новоутворення легенів, карциноми *in situ*, типові карциноїдні пухлини та атипові карциноїдні пухлини. Рак легенів включає дрібноклітинний рак легенів ("SLCL"), недрібноклітинний рак легенів ("NSCLC"), плоскоклітинний рак, аденокарциному, дрібноклітинний рак, великоклітинний рак, плоскоклітинну карциному і мезотеліому. Рак легенів може включати "рубцеву карциному", бронхоальвеолярну карциному, гігантоклітинну карциному, веретенотітну карциному та великоклітинну нейроендокринну карциному. Рак легенів також включає новоутворення легень, що мають гістологічну та ультраструктурну гетерогенність (наприклад, змішані типи клітин). У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування неметастатичного або метастатичного раку легенів (наприклад, NSCLC, ALK-позитивного NSCLC, NSCLC, що має ROS1, аденокарциноми легенів і плоскоклітинного раку легенів).

Як використовується в даному документі, "клітинні проліферативні захворювання або порушення товстої кишки" включають усі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають клітини товстої кишки, включаючи рак товстої кишки, передрак або передракові стани товстої кишки, аденоматозні поліпи товстої кишки і метакронні ураження товстої кишки. Рак товстої кишки включає спорадичний і спадковий рак товстої кишки, злоякісні новоутворення товстої кишки, карциному *in situ*, типові карциноїдні пухлини та атипові карциноїдні пухлини, аденокарциному, плоскоклітинну карциному та плоскоклітинну карциному. Рак товстої кишки може бути асоційовано зі спадковим синдромом, таким як спадковий неполіпозний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз, поліпоз, асоційований з MYH, синдром Гарднера, синдром Пейтца-Єгерса, синдром Турко та ювенільний поліпоз. Клітинні проліферативні порушення товстої кишки також можуть характеризуватися гіперплазією, метаплазією або дисплазією товстої кишки.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення підшлункової залози" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають клітини підшлункової залози. Клітинні проліферативні порушення підшлункової залози можуть включати рак підшлункової залози, передрак або передраковий стан підшлункової залози, гіперплазію підшлункової залози, дисплазію підшлункової залози, доброякісні новоутворення або ураження підшлункової залози та злоякісні новоутворення або ураження підшлункової залози і метастатичні ураження в тканинах і органах тіла, крім підшлункової залози. Рак підшлункової залози включає всі форми раку підшлункової залози, включаючи протокову аденокарциному, аденосквамозну карциному, плеоморфну гігантоклітинну карциному, муцинозну аденокарциному, остеокластоподібну гігантоклітинну карциному, муцинозну цистаденокарциному, ацинарну карциному, некласифіковану великоклітинну карциному, дрібноклітинну карциному, панкреатобластому, папілярне новоутворення,

муцинозну цистаденому, папілярне кістозне новоутворення та серозну цистаденому, а також новоутворення підшлункової залози, що мають гістологічну та ультраструктурну гетерогенність (наприклад, змішані типи клітин).

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення передміхурової залози" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають передміхурову залозу. Клітинні проліферативні порушення передміхурової залози можуть включати рак передміхурової залози, передрак або передраковий стан передміхурової залози, доброякісні утворення або ураження передміхурової залози та злоякісні утворення або ураження передміхурової залози і метастатичні утворення в тканинах і органах тіла, крім передміхурової залози. Клітинні проліферативні порушення передміхурової залози можуть включати гіперплазію, метаплазію і дисплазію передміхурової залози.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення яєчників" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають клітини яєчників. Клітинні проліферативні порушення яєчників можуть включати передрак або передраковий стан яєчників, доброякісні новоутворення або ураження яєчників, рак яєчників і метастатичні ураження тканин і органів тіла, крім яєчників. Клітинні проліферативні порушення яєчників можуть включати гіперплазію, метаплазію і дисплазію яєчників.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення молочної залози" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають клітини молочної залози. Клітинні проліферативні порушення молочної залози можуть включати передрак або передраковий стан молочної залози, доброякісні новоутворення або ураження молочної залози і метастатичні ураження тканин і органів тіла, крім молочної залози. Клітинні проліферативні порушення молочної залози можуть включати гіперплазію, метаплазію і дисплазію молочної залози.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення шкіри" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають клітини шкіри. Клітинні проліферативні порушення шкіри можуть включати передрак або передраковий стан шкіри, доброякісні новоутворення або ураження шкіри, меланому, злоякісну меланому або інші злоякісні новоутворення або ураження шкіри і метастатичні ураження тканин і органів тіла, окрім шкіри. Проліферативні порушення шкіри можуть включати гіперплазію, метаплазію і дисплазію шкіри.

Як використовується в даному документі, термін "клітинні проліферативні захворювання або порушення ендометрію" включає всі форми клітинних проліферативних порушень, що вражають клітини ендометрію. Клітинні проліферативні порушення ендометрію можуть включати передрак або передраковий стан ендометрію, доброякісні новоутворення або ураження ендометрію, рак ендометрію і метастатичні ураження тканин і органів тіла, крім ендометрію. Проліферативні порушення ендометрію можуть включати гіперплазію, метаплазію і дисплазію ендометрію.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування Т-клітинного лейкозу або Т-клітинної лімфоми.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування лімфоми Ходжкіна або неходжкінської лімфоми.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування мієлоїдного лейкозу.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування недрібноклітинного раку легенів (NSCLC).

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування меланоми.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування тричі негативного раку молочної залози (TNBC).

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування раку носоглотки (NPC).

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування мікросателітно стабільного колоректального раку (mssCRC).

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування тимоми.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування карциноїду.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом можна використовувати для лікування стромальної пухлини шлунково-кишкового тракту (GIST).

Сполуки за даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі та стереоізмери можна вводити пацієнту, наприклад, хворому на рак, у вигляді монотерапії або шляхом комбінованої терапії. Терапія може бути "першою/першою лінією", тобто як початкове лікування у пацієнтів, які раніше не проходили жодних схем протиракового лікування, як окремо, так і в комбінації з іншими схемами лікування; або "другої лінії" як лікування у пацієнтів, які пройшли попередню схему лікування раку,

окремо або в комбінації з іншими засобами лікування; або як лікування "третьої лінії", "четвертої лінії" і т. д., окремо або в комбінації з іншими засобами лікування. Терапія також може бути призначена пацієнтам, які отримували попереднє лікування, яке було невдалим або частково успішним, але які не відповідали або не переносили певне лікування. Терапія також може застосовуватися як допоміжне лікування, тобто для запобігання повторного виникнення раку у пацієнтів, у яких захворювання в теперішній час не виявляється, або після хірургічного видалення пухлини. Таким чином, у деяких варіантах здійснення сполуку можна вводити пацієнту, який отримував попередню терапію, таку як хіміотерапія, радіоімунотерапія, хірургічна терапія, імунотерапія, променева терапія, таргетна терапія або будь-яка їх комбінація.

Способи за даним винаходом можуть включати введення пацієнту сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції в одній дозі або в декількох дозах (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20 або більше дозах). Наприклад, частота введення може знаходитися в діапазоні від одного разу на день до приблизно одного разу кожні вісім тижнів. У деяких варіантах здійснення частота введення знаходиться в діапазоні від приблизно одного разу на день протягом 1, 2, 3, 4, 5 або 6 тижнів, а в інших варіантах здійснення передбачає щонайменше один 28-денний цикл, який включає щоденне введення протягом 3 тижнів (21 днів) з подальшим 7-денним періодом перерви. В інших варіантах здійснення сполуку можна вводити двічі на день (BID) протягом двох з половиною днів (загалом 5 доз) або один раз на день (QD) протягом двох днів (загалом 2 дози). В інших варіантах здійснення сполуку можна вводити один раз на день (QD) протягом п'яти днів.

Комбінована терапія

Сполуки за даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, проліки, стереоізомери або таутомери можна використовувати в комбінації або одночасно з щонайменше одним іншим активним засобом, наприклад, протираковим засобом або схемою лікування захворювань і порушень. Терміни "в комбінації" та "одночасно" в цьому контексті означають, що засоби вводяться спільно, що включає, по суті одночасне введення, за допомогою тих самих або окремих лікарських форм, і за допомогою однакових або різних способів введення, або послідовно, наприклад, як частину тієї самої схеми лікування або шляхом послідовних схем лікування. Таким чином, якщо вводити послідовно, на початку введення другого засобу, перший із двох засобів у деяких випадках все ще можна виявити в ефективних концентраціях у місці лікування. Послідовність і часовий інтервал можуть бути визначені таким чином, щоб вони могли функціонувати разом (наприклад, синергетично, щоб забезпечити більшу користь, ніж якби їх вводили інакше). Наприклад, засоби можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку в різні часові точки; однак, якщо їх не вводити одночасно, вони можуть бути введені досить близько в часі, щоб забезпечити потрібний терапевтичний ефект, який може бути синергічним. Таким чином, терміни не обмежуються введенням активних засобів точно в один і той же час.

У деяких варіантах здійснення схема лікування може включати введення сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату, проліків, стереоізомеру або таутомеру в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, відомими для використання при лікуванні захворювання або порушення (наприклад, раку). Доза додаткового протипухлинного препарату може бути такою самою або навіть нижчою, ніж відомі або рекомендовані дози. Див., Hardman et al., eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; Physician's Desk Reference 60th ed., 2006. Наприклад, протиракові засоби, які можна використовувати в комбінації зі сполуками за даним винаходом, відомі в даній галузі техніки. Див., наприклад, патент США 9101622 (його розділ 5.2) і патент США 9345705 B2 (його стовпці 12-18). Типові приклади додаткових протиракових засобів і схем лікування включають променеву терапію, хіміотерапевтичні препарати (наприклад, інгібітори мітозу, інгібітори ангиогенезу, антигормони, інгібітори аутофагії, алкілювальні засоби, інтеркалювальні антибіотики, інгібітори фактора росту, антиандрогени, інгібітори шляху передачі сигналу, антимікротубулярні засоби, платинові координаційні комплекси, інгібітори HDAC, інгібітори протеасом та інгібітори топоізомерази), імуномодулятори, терапевтичні антитіла (наприклад, моноспецифічні та біспецифічні антитіла) і CAR-T терапію.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом і додатковий протипухлинний терапевтичний засіб можна вводити з інтервалом менше ніж 5 хвилин, з інтервалом менше ніж 30 хвилин, з інтервалом менше ніж 1 годину, з інтервалом менше приблизно 1 годину, з інтервалом від приблизно 1 до приблизно 2 годин, з інтервалом від приблизно 2 годин до приблизно 3 годин, з інтервалом від приблизно 3 годин до приблизно 4 годин, з інтервалом від приблизно 4 годин до приблизно 5 годин, з інтервалом від приблизно 5 годин до приблизно 6 годин, з інтервалом від приблизно 6 годин до приблизно 7 годин, з інтервалом від приблизно 7 годин до приблизно 8 годин, з інтервалом від приблизно 8 годин до приблизно 9 годин, з інтервалом від приблизно 9 годин до приблизно 10 годин, з інтервалом від приблизно 10 годин до приблизно 11 годин, з інтервалом від приблизно 11 годин до приблизно 12 годин, з інтервалом від приблизно 12 до 18 годин, з інтервалом від 18 годин до 24 годин, з інтервалом менше від 24 годин до 36 годин, з інтервалом менше від 36

годин до 48 годин, з інтервалом менше від 48 годин до 52 годин, з інтервалом менше від 52 годин до 60 годин, з інтервалом менше від 60 годин до 72 годин, з інтервалом менше від 72 до 84 годин, з інтервалом менше від 84 до 96 годин або з інтервалом менше від 96 до 120 годин. Два або більше протипухлинних терапевтичних засобів можна вводити під час одного візиту пацієнта.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом і додатковий терапевтичний засіб (наприклад, протираковий терапевтичний засіб) вводять циклічно. Наприклад, у контексті лікування раку циклічна терапія включає введення одного протипухлинного терапевтичного засобу протягом певного періоду часу, після чого введення другого протипухлинного терапевтичного засобу протягом певного періоду часу та повторення цього послідовного введення, тобто циклу, щоб зменшити розвиток резистентності до одного або обох протипухлинних терапевтичних засобів, щоб уникнути або зменшити побічні ефекти одного або обох протипухлинних терапевтичних засобів та/або покращити ефективність засобів терапії. В одному прикладі циклічна терапія включає введення першого протипухлинного терапевтичного засобу протягом певного періоду часу, після чого відбувається введення другого протипухлинного терапевтичного засобу протягом певного періоду часу, необов'язково з подальшим введенням третього протипухлинного терапевтичного засобу протягом періоду часу і так далі, і повторення цього послідовного введення, тобто циклу, щоб зменшити розвиток стійкості до одного з протипухлинних терапевтичних засобів, щоб уникнути або зменшити побічні ефекти одного з протипухлинних терапевтичних засобів та/або покращити ефективність протипухлинних препаратів.

У деяких варіантах здійснення і залежно від конкретного виду раку, що підлягає лікуванню, сполуку за даним винаходом можна використовувати в комбінації з щонайменше одним іншим протираковим засобом, таким як паклітаксел (наприклад, рак яєчників, рак молочної залози, рак легенів, саркома Капоші, рак шийки матки та рак підшлункової залози), топотекан (наприклад, рак яєчників та рак легенів), іринотекан (наприклад, рак товстої кишки та дрібноклітинний рак легенів), етопозид (наприклад, рак яєчок, рак легенів, лімфома та нелімфоцитарний лейкоз), вінкрисдин (наприклад, лейкоз), лейковорин (наприклад, рак товстої кишки), альтретамін (наприклад, рак яєчників), даунорубіцин (наприклад, гострий мієлоїдний лейкоз (AML), гострий лімфолейкоз (ALL), хронічний мієлолейкоз (CML) та саркома Капоші), трастузумаб (наприклад, рак молочної залози, рак шлунка і рак стравоходу), ритуксимаб (наприклад, неходжкінська лімфома), цетуксимаб (наприклад, колоректальний рак, метастатичний недрібноклітинний рак легенів та рак голови та шиї), пертузумаб (наприклад, метастатичний HER2-позитивний рак молочної залози), алемтузумаб (наприклад, хронічний лімфолейкоз (CLL), Т-клітинна лімфома шкіри (CTCL) і Т-клітинна лімфома), панітумумаб (наприклад, рак товстої та прямої кишки), тамоксифен (наприклад, рак молочної залози), фульвестрант (наприклад, рак молочної залози), летразол (наприклад, рак молочної залози), екземестан (наприклад, рак молочної залози), азацитидин (наприклад, мієлодиспластичний синдром), мітоміцин С (наприклад, рак шлунково-кишкового тракту, анальний рак і рак молочної залози), дактиномицин (наприклад, пухлина Вільмса, рабдіоміосаркома, саркома Юінга, трофобластне новоутворення, рак яєчок і рак яєчників), ерлотиніб (наприклад, недрібноклітинний рак легенів і рак підшлункової залози), сорафеніб (наприклад, рак нирок і рак печінки), темсіролімус (наприклад, рак нирок), бортезоміб (наприклад, множинна мієлома та лімфома клітин мантиї), пегаспаргаза (наприклад, гострий лімфобластний лейкоз), кабометикс (наприклад, гепатоцелюлярна карцинома, медулярний рак щитовидної залози та нирково-клітинна карцинома), пембролізумаб (наприклад, рак шийки матки, рак шлунка, гепатоцелюлярна карцинома, лімфома Ходжкіна, меланома, карцинома Меркеля, недрібноклітинний рак легенів, уротеліальна карцинома та плоскоклітинний рак голови та шиї), ніволумаб (наприклад, колоректальний рак, гепатоцелюлярна карцинома, меланома, недрібноклітинний рак легенів, нирково-клітинний рак, дрібноклітинний рак легенів і уротеліальна карцинома), регорафеніб (наприклад, колоректальний рак, шлунково-кишкова стромальна пухлина та гепатоцелюлярна карцинома), цеміплімаб (наприклад, плоскоклітинна карцинома шкіри (CSCC)), авелумаб (наприклад, карцинома клітин Меркеля, уротеліальна карцинома та нирково-клітинна карцинома), дурвалумаб (наприклад, рак сечового міхура та легенів), атезолізумаб (наприклад, уротеліальна карцинома, недрібноклітинний рак легенів (NSCLC), тричі негативний рак молочної залози (TNBC), дрібноклітинний рак легенів (SCLC) і гепатоцелюлярна карцинома (HCC)), а також іпіліліумаб (наприклад, меланома, недрібноклітинна карцинома легенів (NSCLC), дрібноклітинний рак легенів (SCLC), рак сечового міхура та рак передміхурової залози).

Фармацевтичні набори

Композиції за даним винаходом можуть бути зібрані в набори або фармацевтичні системи. Набори або фармацевтичні системи відповідно до цього аспекту даного винаходу включають носій або упаковку, таку як коробка, картонна коробка, туба або подібне, що містить один або більше контейнерів, таких як флакони, трубки, ампули або пляшки, що містять сполуку за даним винаходом або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку та фармацевтично прийнятний носій, де сполука та носій можуть бути розміщені в однакових або окремих контейнерах. Набори або фармацевтичні системи за даним винаходом можуть також включати друковані інструкції щодо використання сполук і

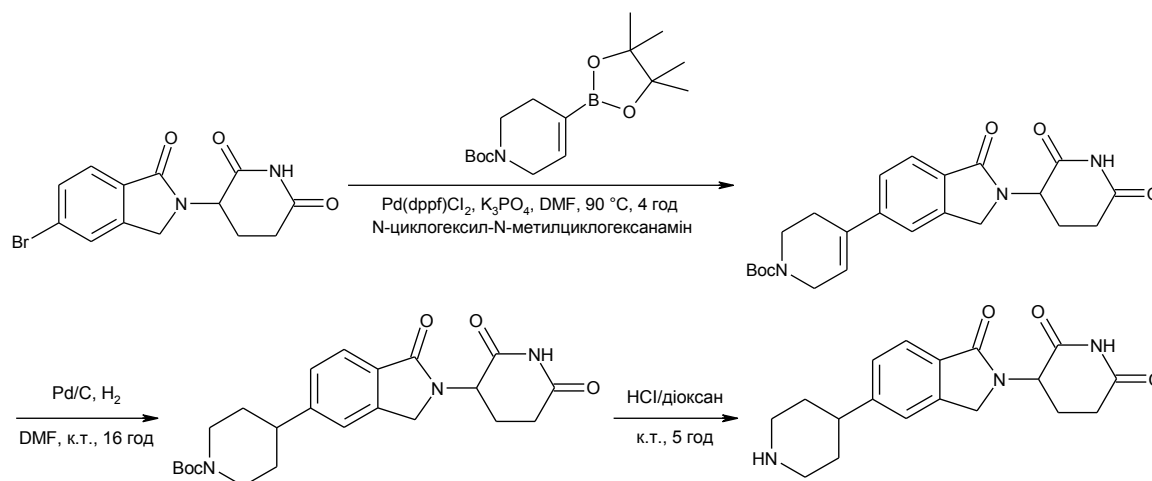
композицій.

Ці та інші аспекти даного винаходу будуть додатково оцінені після розгляду наступних прикладів, які призначені для ілюстрації певних конкретних варіантів здійснення винаходу, але не призначені для обмеження його обсягу, як визначено формулою винаходу.

ПРИКЛАДИ

Ці та інші аспекти даного винаходу будуть додатково оцінені після розгляду наступних прикладів, які призначені для ілюстрації певних конкретних варіантів здійснення винаходу, але не призначені для обмеження його обсягу, як визначено формулою винаходу.

Приклад 1: Синтез 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону



Трет-бутил-4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндолін-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

Суміш 3-(6-бром-3-оксо-1H-ізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (3,0 г, 9,3 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (11,5 г, 37,3 ммоль), фосфату калію (2,0 г, 9,3 ммоль), [1,1"-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (0,7 г, 1,9 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при 90 °C протягом 4 годин. Потім реакційну суміш концентрували з отриманням залишку, який розчиняли в етилацетаті (500 мл). Додавали воду (500 мл) і шари розділяли. До водного шару додавали твердий NaCl при інтенсивному перемішуванні до досягнення насичення NaCl. Нерозчинений NaCl видаляли фільтруванням, а водну фазу додатково екстрагували тетрагідрофураном (500 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (петролейний ефір/етилацетат = 1:1 до 100 % етилацетату) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,1 г, 36 %). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,3$.

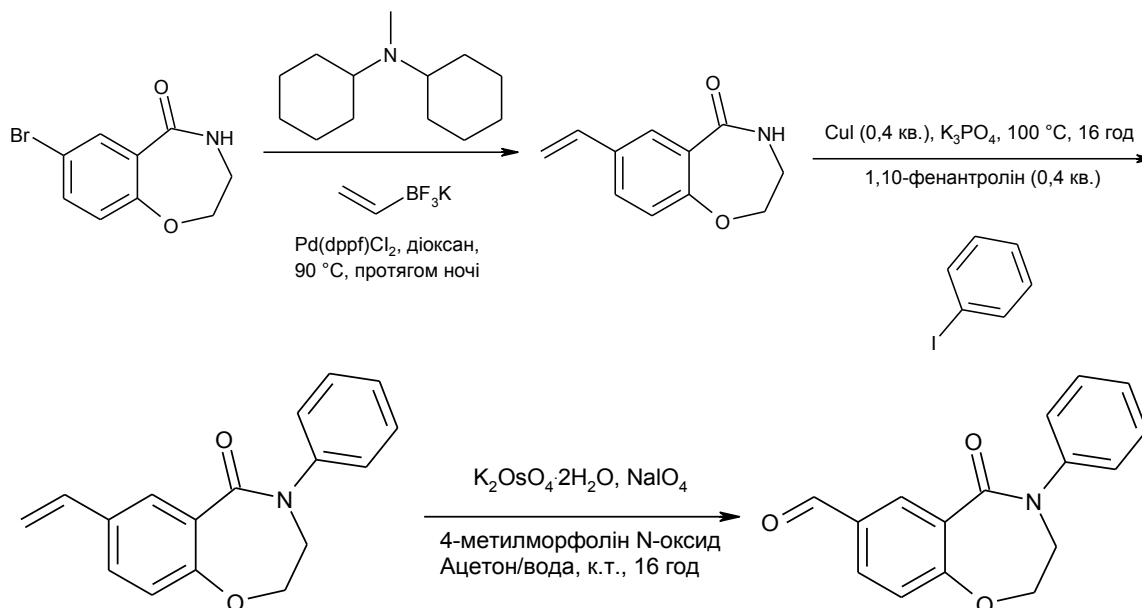
Трет-бутил 4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндолін-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

До суміші трет-бутил-4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндолін-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (1,0 г, 2,4 ммоль) і 10 % Pd/C (400 мг) додавали N,N-диметилформамід (10 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі (к.т.) протягом 16 годин в атмосфері водню. Потім реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, фільтрували та концентрували з отриманням вказаної титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,0 г, 91 %), яку використовували без подальшого очищення. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,3$.

3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон

До трет-бутил 4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндолін-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,3 ммоль) додавали 4,0 М HCl/діоксан (6 мл), реакційний посудину закривали і реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,0 г, 100 %), яку використовували без подальшого очищення. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328,3$.

Приклад 2: Синтез 5-оксо-4-феніл-2,3,4,5-тетрагідробензо[f][1,4]оксазепін-7-карбальдегіду



7-Вініл-3,4-дигідробензо[*f*][1,4]оксазепін-5(2H)-он

Суміш 7-бром-3,4-дигідробензо[*f*][1,4]оксазепін-5(2H)-ону (4,5 г, 18,7 ммоль), калієвої солі трифлюор(вініл)борану (5,0 г, 37,3 ммоль), N-циклогексил-N-метилциклогексанаміну (7,3 г, 37,3 ммоль), [1,1"-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (1,4 г, 1,9 ммоль) у 1,4-діоксані (30 мл) перемішували при 90 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли етилацетатом (500 мл). Органічний шар промивали водою (500 мл). Шари розділяли і NaCl додавали до водного шару до утворення насиченого розчину. Потім водний шар екстрагували тетрагідрофураном (500 мл × 2). Органічні шари об'єднували і сушили над MgSO₄, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали на колонці з силікагелем (елюючи сумішшю петролейний ефір/етилацетат = від 10:1 до 5:1) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,5 г, 71 %). MS [M+H]⁺ = 190,2.

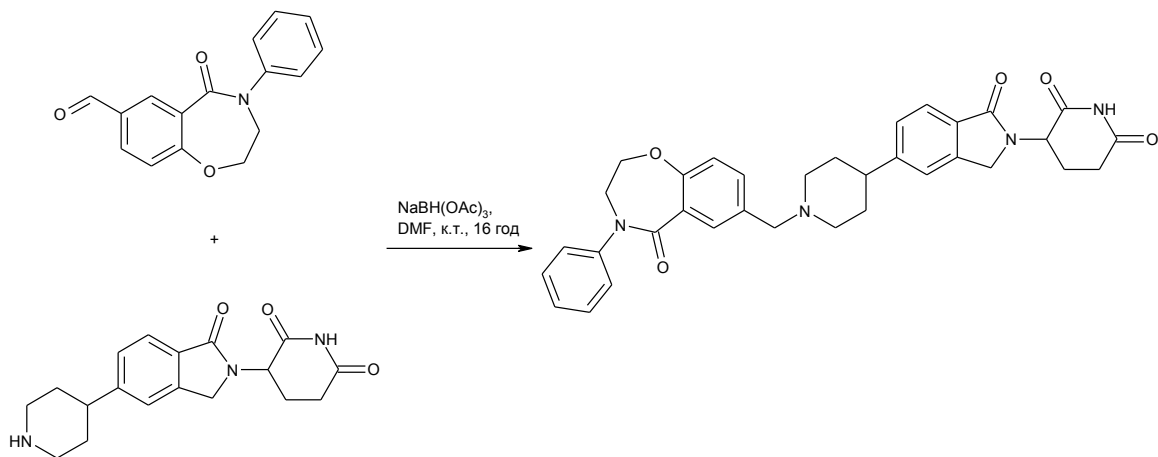
4-феніл-7-вініл-3,4-дигідробензо[*f*][1,4]оксазепін-5(2H)-он

Суміш 7-вініл-3,4-дигідробензо[*f*][1,4]оксазепін-5(2H)-ону (2,4 г, 12,7 ммоль), йодбензолу (2,6 г, 12,7 ммоль), фосфату калію (0,7 г, 3,2 ммоль), 1,10-фенантролін (0,9 г, 5,1 ммоль) і йодиду міді (I) (1,0 г, 5,1 ммоль) у толуолі (20 мл) перемішували при 110 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли етилацетатом (500 мл). Органічну фазу промивали водою (500 мл). До водного шару додавали NaCl до утворення насиченого розчину та екстрагували тетрагідрофураном (500 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Неочищений продукт очищали на колонці з силікагелем (елюючи сумішшю петролейний ефір/етилацетат = від 10:1 до 5:1) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,9 г, 56 %). MS [M+H]⁺ = 266,2.

5-Оксо-4-феніл-2,3,4,5-тетрагідробензо[*f*][1,4]оксазепін-7-карбальдегід

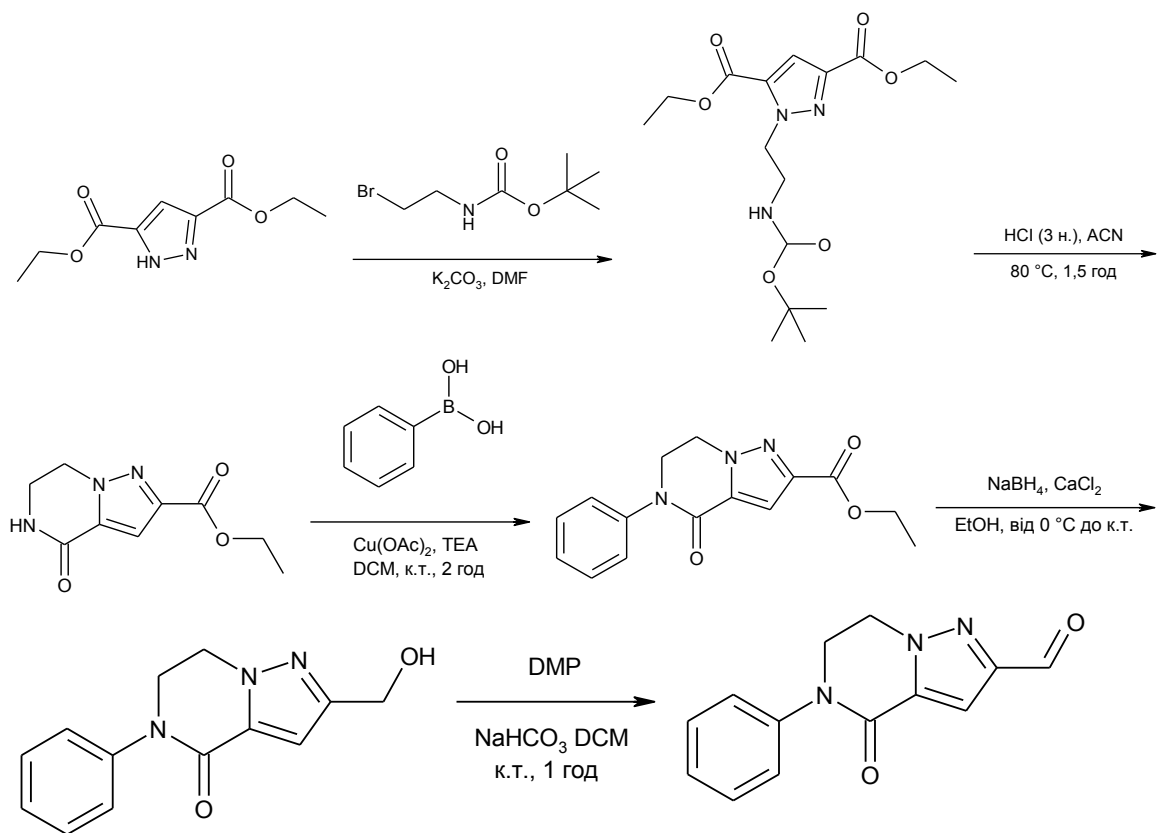
До розчину 4-феніл-7-вініл-3,4-дигідробензо[*f*][1,4]оксазепін-5(2H)-ону (600 мг, 2,3 ммоль), 4-метилморфолін N-оксиду (796 мг, 6,8 ммоль) і періодат натрію (963 мг, 4,5 ммоль) в суміші ацетон/вода (15 мл, 3:2) при к. т. додавали дигідрат осмату калію (VI) (40 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 16 годин. Потім додавали етилацетат (500 мл) і органічний шар промивали водою (500 мл). До водного шару додавали NaCl до утворення насиченого розчину. Водний шар екстрагували THF (500 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Неочищений продукт очищали на колонці з силікагелем (петролейний ефір/етилацетат = від 5:1 до 3:1) з отриманням титульної сполуки (300 мг, 50 %) у вигляді жовтої твердої речовини. MS [M+H]⁺ = 268,2.

Приклад 3: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((5-оксо-4-феніл-2,3,4,5-тетрагідробензо[*f*][1,4]оксазепін-7-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (1)



Суміш 5-оксо-4-феніл-2,3,4,5-тетрагідробензо[*f*][1,4]оксазепін-7-карбальдегіду (80 мг, 0,3 ммоль), 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (98 мг, 0,3 ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (191 мг, 0,9 ммоль) у DMF (5 мл) перемішували при к. т. протягом 16 годин. Суспензію концентрували та очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням титульної сполуки (29,9 мг, 17 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,55 - 7,39 (m, 8H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,09 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=13,3$, 5,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 3H), 4,30 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,92 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,97 (dd, $J=8,4$, 5,5 Гц, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,13 (t, $J=11,0$ Гц, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 4H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579,8$.

Приклад 4: Синтез 4-оксо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразин-2-карбальдегіду



Діетил-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилат

До перемішаного розчину діетил-1H-піразол-3,5-дикарбоксилату (2,0 г, 9,43 ммоль) і трет-бутил-(2-брометил) карбамату (2,7 г, 12,2 ммоль) у DMF (20 мл) додавали K_2CO_3 (2,6 г, 18,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і водою (50 мл). Органічний шар промивали водою (50 мл $\times$ 3). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі

(дихлорметан/метанол = 20/1) з отриманням титильної сполуки (2,6 г, 78 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS $[M+H]^+ = 356,17$.

Етил 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-карбоксилат

До розчину діетил-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилату (2,6 г, 7,3 ммоль) у CH_3CN (20 мл) додавали водн. HCl (3 н., 5 мл) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1,5 години. Потім реакцію нейтралізували до $pH = 7$ за допомогою водн. $NaHCO_3$ і розбавляли водою (50 мл). Водн. шар екстрагували дихлорметаном (50 мл $\times$ 3). Органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску з отриманням залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол = 20/1) з отриманням титильної сполуки (1,15 г, 62 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS $[M+H]^+ = 210,08$.

Етил-4-оксо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-карбоксилат

В атмосфері азоту розчин етил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-карбоксилату (1,15 г, 5,5 ммоль), фенілборонової кислоти (1,05 г, 8,25 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (995 мг, 5,5 ммоль) і триетиламіну (1,1 г, 11,0 ммоль) у дихлорметані (DCM) (10 мл) перемішували при к. т. протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і органічний шар промивали водою (50 мл $\times$ 3). Органічний шар концентрували при зниженому тиску з отриманням залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол = 20/1) з отриманням титильної сполуки (700 мг, 44,6 %) у вигляді білої твердої речовини. MS $[M+H]^+ = 286,10$.

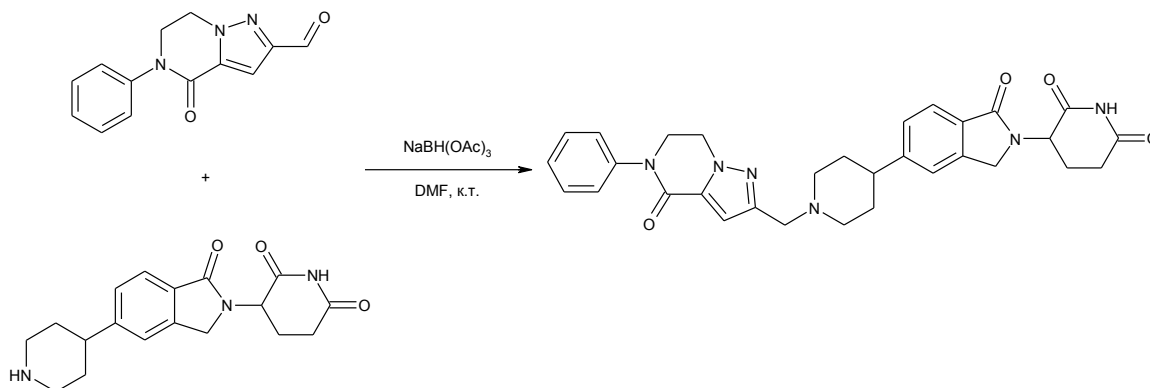
2-(Гідроксиметил)-5-феніл-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-он

Розчин етил-4-оксо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-карбоксилату (700 мг, 2,45 ммоль) і $CaCl_2$ (430 мг, 3,8 ммоль) у EtOH (10 мл) перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин. Додавали твердий $NaBH_4$ (280 мг, 7,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем з отриманням титильної сполуки (250 мг, 84 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS $[M+H]^+ = 244,10$.

4-Оксо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-карбальдегід

Суспензію 2-(гідроксиметил)-5-феніл-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-ону (250 мг, 1,0 ммоль), $NaHCO_3$ (864 мг, 10 ммоль), і періодату Десса-Мартіна (DMP, 875 мг, 2,0 ммоль) у DCM (25 мл) перемішували при к. т. протягом 1 години. Потім додавали воду (20 мл) і водн. фазу екстрагували етилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням залишку, який очищали на колонці з силікагелем (дихлорметан/метанол = 15:1) з отриманням титильної сполуки (150 мг, 62 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS $[M+H]^+ = 242,10$.

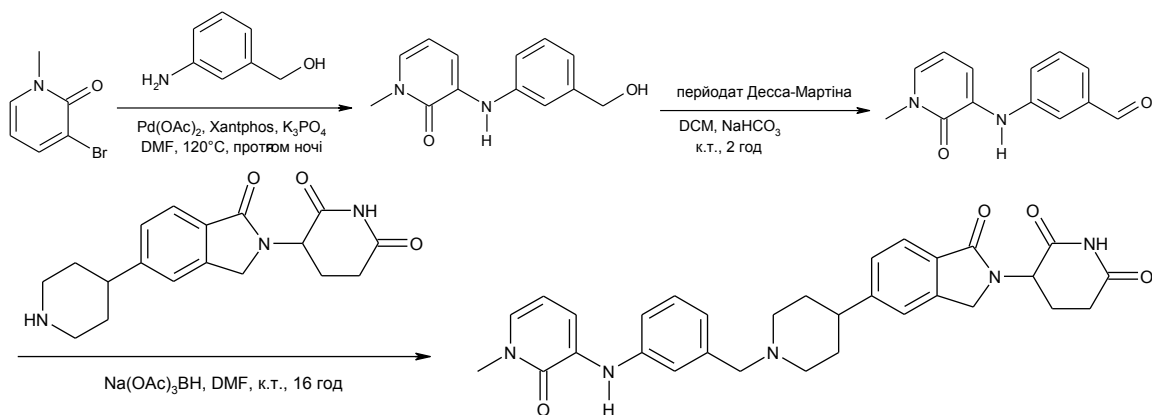
Приклад 5: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5а]піразин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (8)



Розчин 4-оксо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-карбальдегіду (150 мг, 0,62 ммоль), 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (203 мг, 0,62 ммоль) і $NaBH(OAc)_3$ (254 мг, 1,2 ммоль) у DMF (5 мл) перемішували при к. т. протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органічні шари об'єднували і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням титильної сполуки (12 мг, 3,5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. 1H NMR (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 5H), 7,29 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,54 - 4,14 (m, 7H), 3,09 - 2,85 (m, 3H), 2,65 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,23 - 1,94 (m, 3H), 1,91 - 1,59 (m, 4H). MS $[M+H]^+ = 553,20$.

Приклад 6: Синтез 3-(5-(1-(3-((1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)аміно)бензил)піперидин-4-іл)-

1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (12)



3-((3-(Гідроксиметил)феніл)аміно)-1-метилпіридин-2(1H)-он

Розчин 3-бром-1-метилпіперидин-2(1H)-ону (400 мг, 2,2 ммоль) у 10 мл безводного DMF в атмосфері азоту обробляли (3-амінофеніл)метанолом (320 мг, 2,6 ммоль), Pd(OAc)₂ (24 мг, 0,11 ммоль), Xantphos (64 мг, 0,11 ммоль) і K₃PO₄ (552 мг, 2,6 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 16 годин. Після завершення реакційну суміш екстрагували етилацетатом (EtOAc) (50 мл) і шари розділяли. Органічну фазу концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною вискоєфективною рідинною хроматографією (HPLC) з отриманням титульної сполуки (30 мг, 6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS [M+H]⁺ = 231,0.

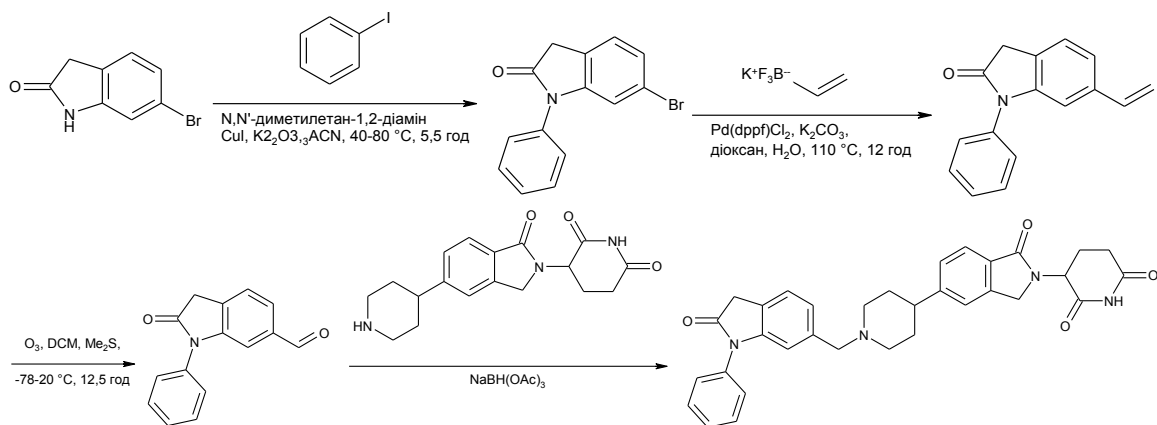
3-((1-Метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)аміно)бензальдегід

До розчину 3-((3-(гідроксиметил)феніл)аміно)-1-метилпіридин-2(1H)-ону (20 мг, 0,09 ммоль) у DCM (2 мл) додавали періодат Десса-Мартіна (74 мг, 0,17 ммоль) і NaHCO₃ (34 мг, 0,40 ммоль). Суміш перемішували при к. т. протягом 2 годин. Потім суспензію фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням неочищеної титульної сполуки (10 мг, 49 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували без подальшого очищення. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,71 (dt, J=2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (dd, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=6,8, 1,6 Гц, 1H), 6,18 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H).

3-(5-(1-(3-((1-Метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)аміно)бензил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон (12)

До розчину 3-((1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)аміно)бензальдегіду (10 мг, 0,04 ммоль) і 3-(1-оксо-5-(піридин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піридин-2,6-діону (14 мг, 0,04 ммоль) у DMF (1 мл) додавали Na(OAc)₃BH (17 мг, 0,08 ммоль). Суміш перемішували при к. т. протягом 2 годин. Потім суміш фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням неочищеного залишку, який очищали препаративною HPLC з отриманням сполуки 12 (3,3 мг, 15 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 6,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,17 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=13,4, 5,0 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=17,2, 2,6 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=17,4, 2,8 Гц, 1H), 3,80 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,68 (m, 4H). MS [M+H]⁺ = 540,3.

Приклад 7: Синтез 3-[1-оксо-5-[1-[(2-оксо-1-феніл-індолін-6-іл)метил]-4-піперидил]ізоіндолін-2-іл]піперидин-2,6-діону (18)



6-Бром-1-феніл-індолін-2-он

Йодбензол (5,53 г, 27,12 ммоль) додавали до суспензії 6-броміндолін-2-ону (5 г, 23,58 ммоль) в ацетонітрилі (ACN, 75 мл) в атмосфері азоту. Постійний потік азоту пропускали через суспензію, коли її нагрівали до 40 °С і перемішували протягом 30 хвилин. Додавали K₂CO₃ (7,17 г, 51,88 ммоль), CuI (449,08 мг, 2,36 ммоль) і N,N'-диметилетан-1,2-діамін (415,72 мг, 4,72 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 5 годин в атмосфері азоту. Після завершення реакції реакційній суміші давали охолонути до к. т., додавали 1 М HCl (100 мл) і розчин екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли *in vacuo*. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: 0~50 % етилацетат/петролейний ефір) з отриманням титрульної сполуки (3,3 г, 49 % вихід) у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору. MS [M+H]⁺ = 288,0.

Феніл-6-вініл-індолін-2-он

До розчину 6-бром-1-феніл-індолін-2-ону (2,8 г, 9,72 ммоль) у діоксані (32 мл) і H₂O (4 мл) додавали калій вінілтрифлюорборат (2,60 г, 19,44 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (711,04 мг, 0,972 ммоль) і K₂CO₃ (4,03 г, 29,15 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 12 годин. Після завершення реакції її охолоджували до к. т., виливали в H₂O (40 мл) і екстрагували EtOAc (40 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (40 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку. Залишок очищали за допомогою MPLC (SiO₂, петролейний ефір: EtOAc = від 10/1 до 1/1) з отриманням титрульної сполуки (1,5 г, вихід 66 %) у вигляді твердої речовини червоного кольору. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,42 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,23-7,13 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 6,63-6,48 (m, 1H), 5,63-5,49 (m, 1H), 5,14 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,63 (s, 2H).

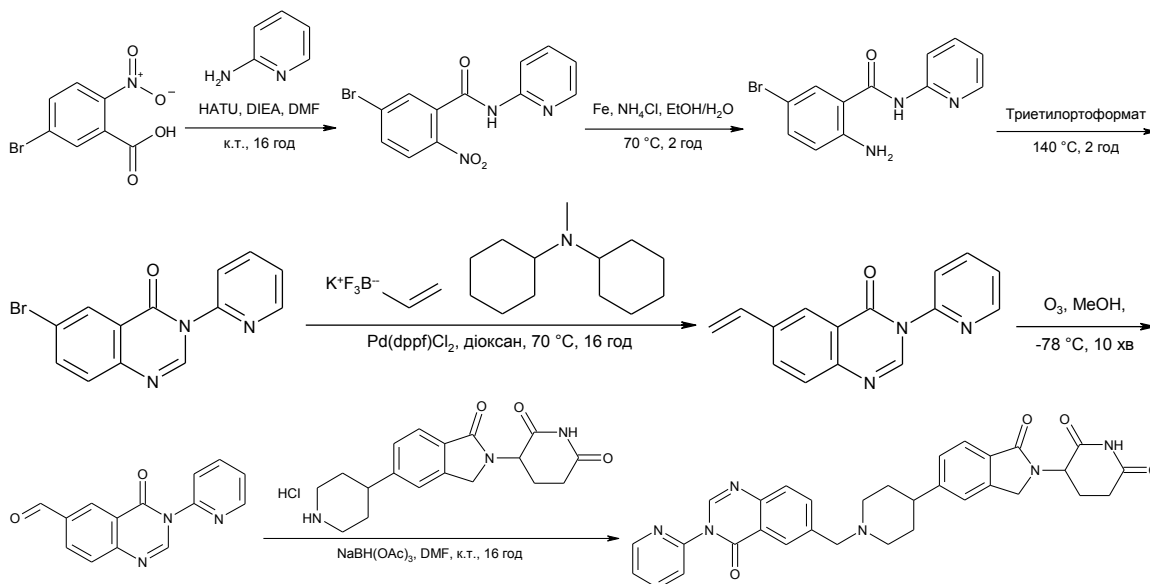
2-Оксо-1-феніл-індолін-6-карбальдегід

Озон барботували в розчин 1-феніл-6-вініліндолін-2-ону (1,5 г, 6,38 ммоль) у DCM (30 мл) при -78 °С протягом 30 хвилин. Після того, як надлишок O₃ продували за допомогою N₂, Me₂S (7,92 г, 127,51 ммоль) додавали при -78 °С. Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували *in vacuo* з отриманням неочищеного продукту. Залишок очищали за допомогою MPLC (SiO₂, петролейний ефір: EtOAc = від 10/1 до 1/1) з отриманням титрульної сполуки (370 г, вихід 25 %) у вигляді твердої речовини червоного кольору. MS [M+H]⁺ = 238,1.

3-[1-Оксо-5-[1-[(2-оксо-1-феніл-індолін-6-іл)метил]-4-піперидил]ізоіндолін-2-іл]піперидин-2,6-діон (18)

Сполуку 18 отримували подібно до сполуки 12 у прикладі 6. ¹H NMR: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07-10,93 (m, 1H), 8,23 (s, 0,5H), 7,64-7,53 (m, 3H), 7,50-7,22 (m, 6H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,47-4,20 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,44 (шир. s, 2H), 2,89 (шир. d, J=11,9 Гц, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 3H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H). MS [M+H]⁺ = 549,1.

Приклад 8: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (31)



5-Бром-2-нітро-N-(піридин-2-іл)бензамід

До розчину 5-бром-2-нітробензойної кислоти (5 г, 20,32 ммоль), піридин-2-аміну (1,91 г, 20,32 ммоль) і N,N-диізопропілетиламіну (7,88 г, 60,97 ммоль) у 50 мл DMF додавали НАТУ (9,3 г, 24,38 ммоль). Суміш перемішували при к. т. протягом 16 годин. Додавали H₂O (200 мл) і водну фазу екстрагували DCM (2 × 200 мл). Органічні фази об'єднували, концентрували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі (метанол (MeOH):DCM = від 1/100 до 3/100) з отриманням титульної сполуки (3,6 г, 55 %).

2-Аміно-5-бром-N-(піридин-2-іл)бензамід

Розчин 5-бром-2-нітро-N-(піридин-2-іл)бензаміду (2,60 г, 8,07 ммоль), NH₄Cl (2,16 г, 40,36 ммоль) в етанолі (EtOH)/H₂O (30 мл, об.:об. = 7/3) перемішували при 50 °С в атмосфері N₂ протягом 30 хвилин. Додавали Fe (2,25 г, 40,36 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 2 годин. Суспензію фільтрували з отриманням прозорої органічної фази, яку концентрували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH:DCM = від 1/100 до 5/100) з отриманням титульної сполуки (0,8 г, 33,9 %).

6-Бром-3-(піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-он

Розчин 2-аміно-5-бром-N-(піридин-2-іл)бензаміду (1,1 г, 3,77 ммоль) у триетилортоформаті (22 мл) перемішували при 140 °С протягом 2 годин. Потім суміш концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH:DCM = від 1/100 до 3/100) з отриманням титульної сполуки (800 мг, 70 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (ddd, J=4,9, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 0H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,86 (dt, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,0 Гц, 1H).

3-(Піридин-2-іл)-6-вінілхіназолін-4(3H)-он

До розчину 6-бром-3-(піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-ону (300 мг, 1,33 ммоль), калію вінілтрифлюорборату (357,13 мг, 2,67 ммоль) і N-циклогексил-N-метилциклогексаміну (520,83 мг, 2,67 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (97,1 мг, 0,13 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Потім суміш концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH:DCM = від 1/100 до 3/100) з отриманням титульної сполуки (180 мг, 73 %).

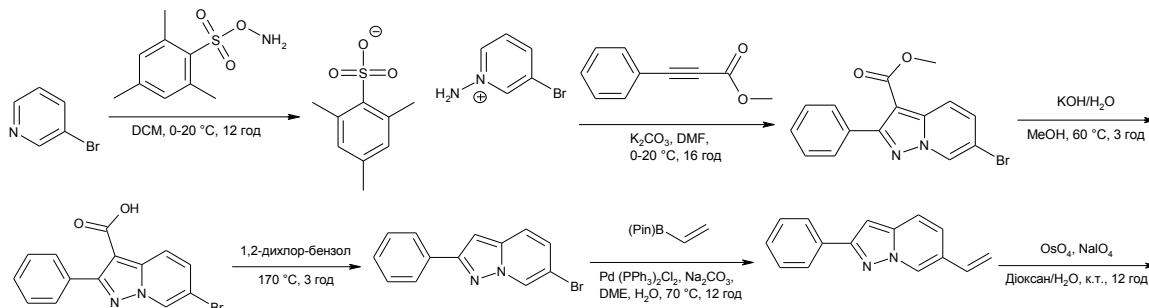
4-Оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-карбальдегід

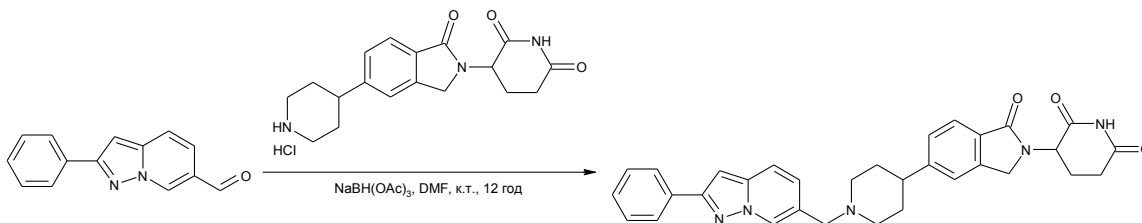
Розчин 3-(піридин-2-іл)-6-вінілхіназолін-4(3H)-ону (150 мг, 0,6 ммоль) у 6 мл MeOH перемішували при -78 °С протягом 5 хвилин, потім пропускали O₃ протягом 10 хвилин. Потім суміш концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки (60 мг, 40 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70 - 8,66 (m, 2H), 8,32 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,10 (td, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=7,0, 5,3 Гц, 1H).

3-(1-Оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон (31)

Сполуку 31 отримували подібно до сполуки 12 у прикладі 6 з виходом, що становить 13 %. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,67 (dd, J=4,9, 1,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,08 (td, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,28 (d, J=17,4 Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,97 (d, J=11,3 Гц, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,29 (m, 1H), 2,16 (t, J=10,0 Гц, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 3H). MS [M+H]⁺ = 563,0.

Приклад 9: Синтез 3-[1-оксо-5-[1-[(2-фенілпіразоло[1,5-a]піридин-6-іл)метил]-4-піперидил]ізоіндолін-2-іл]піперидин-2,6-діону (38)





Сіль 1-амінопіридинію

До суміші аміно-2,4,6-триметилбензолсульфонату (17,06 г, 79,27 ммоль) у DCM (200 мл) при 0 °С додавали по краплях розчин 3-бромпіридину (12 г, 75,95 ммоль) у DCM (150 мл). Суміш перемішували при 20 °С протягом 12 годин. Тверду речовину білого кольору збирали фільтруванням і промивали EtOAc (100 мл). Осад на фільтрі сушили *in vacuo* з отриманням титульної сполуки (23,3 г, 78,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували без додаткового очищення.

Метил 6-бром-2-феніл-піразоло[1,5-а]піридин-3-карбоксилат

До розчину солі 1-амінопіридинію (23,30 г, 62,43 ммоль) у диметилформаміді (DMF) (100 мл) додавали K₂CO₃ (21,57 г, 156,09 ммоль) і метил 3-фенілпроп-2-іноат (6,25 г, 39,02 ммоль) при 0 °С. Потім суміш перемішували при 20 °С протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали воду (300 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат = від 15/1 до 4/1) з отриманням титульної сполуки (5,2 г, 32 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

6-Бром-2-феніл-піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонова кислота

До розчину метил-6-бром-2-феніл-піразоло[1,5-а]піридин-3-карбоксилату (5,2 г, 15,70 ммоль) у H₂O (26 мл) і MeOH (50 мл) додавали KOH (4,41 г, 78,51 ммоль) в одній порції. Суміш перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Суміш концентрували *in vacuo*. Водну фазу підкислювали 1 н. HCl до pH=3, і тверду речовину білого кольору, що утворилася, фільтрували та промивали водою (20 мл). Осад на фільтрі сушили *in vacuo* з отриманням титульної сполуки (4,6 г) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували без додаткового очищення.

6-Бром-2-феніл-піразоло[1,5-а]піридин

Суспензію 6-бром-2-феніл-піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти (4,6 г, 14,50 ммоль) у 1,2-дихлорбензолі (30 мл) дегазували та тричі продували N₂, а потім суміш перемішували при 170 °С протягом 3 годин в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш охолоджували до к. т. і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат = від 1/0 до 10/1) з отриманням титульної сполуки (2,1 г, 53 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H NMR: (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (d, J=0,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,37-7,49 (m, 4H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,82 (s, 1H).

2-Феніл-6-вініл-піразоло[1,5-а]піридин

До розчину 6-бром-2-феніл-піразоло[1,5-а]піридину (200 мг, 0,73 ммоль) у диметоксиетані (1,6 мл) і H₂O (0,8 мл) додають 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (169,17 мг, 1,10 ммоль), Na₂CO₃ (256,12 мг, 2,42 ммоль) і Pd(PPh₃)₂Cl₂ (51,40 мг, 73 мкмоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 12 годин під N₂. Потім суміш розбавляли водою (15 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:EtOAc=4:1) з отриманням титульної сполуки (130 мг, 81 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H NMR: (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,64-6,72 (m, 1H), 5,76 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,33 (d, J=11,2 Гц, 1H).

2-Фенілпіразоло[1,5-а]піридин-6-карбальдегід

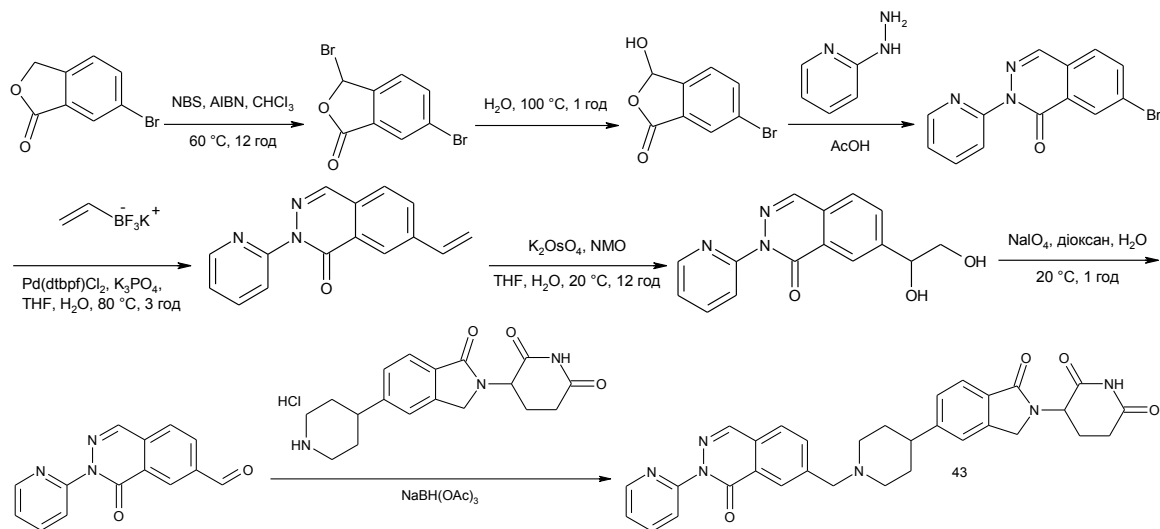
Розчин 2-феніл-6-вініл-піразоло[1,5-а]піридину (730 мг, 3,31 ммоль) у діоксані (20 мл) і H₂O (10 мл) обробляли NaIO₄ (1,77 г, 8,29 ммоль) та OsO₄ (42,13 мг, 166 мкмоль) при 20 °С протягом 12 годин. Суміш гасили насич. Na₂SO₃ (20 мл) і водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат = від 1/0 до 0/1) з отриманням титульної сполуки (200 мг, 27 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

3-[1-Оксо-5-[1-[(2-фенілпіразоло[1,5-а]піридин-6-іл)метил]-4-піперидил]ізоіндолін-2-іл]піперидин-2,6-діон (38)

Сполуку 38 отримували подібно до сполуки 12 у прикладі 6 з виходом, що становить 18 %, у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,08-5,13 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,28-4,33 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 3H), 2,86-3,01 (m, 3H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,69-2,12 (m, 6H). MS [M+H]⁺ = 534,3.

Приклад 10: Синтез 3-[1-оксо-5-[1-[[4-оксо-3-(2-піридил)фталазин-6-іл]метил]-4-

піперидилізоіндолін-2-іл]піперидин-2,6-діону (43)



3,6-Дібром-3Н-ізобензофуран-1-он

До розчину 6-бром-3Н-ізобензофуран-1-ону (5,7 г, 26,76 ммоль) у CHCl_3 (60 мл) додавали NBS (5,24 г, 29,46 ммоль) і AIBN (439,37 мг, 2,68 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували *in vacuo* з отриманням титульної сполуки (10 г) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували без подальшого очищення. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92-7,90 (m, 1H), 7,56 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H).

6-Бром-3-гідрокси-3Н-ізобензофуран-1-он

Суспензію 3,6-дібром-3Н-ізобензофуран-1-ону (5,7 г, 19,53 ммоль) у H_2O (30 мл) дегазували і додатково тричі продували N_2 , а потім суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години в атмосфері N_2 . Реакційну суміш виливали в H_2O (20 мл) і водну фазу екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували *in vacuo* з отриманням титульної сполуки (6,87 г) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (шир. s, 1H), 8,11-7,98 (m, 3H), 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (шир. s, 1H).

7-Бром-2-(2-піридил)фталазин-1-он

До розчину 6-бром-3-гідрокси-3Н-ізобензофуран-1-ону (1 г, 4,37 ммоль) в AcOH (30 мл) додавали 2-піридилгідразин (476,49 мг, 4,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 12 годин, потім концентрували *in vacuo* з отриманням неочищеного залишку, який суспендували в H_2O (50 мл) і EtOAc (50 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували *in vacuo* з отриманням титульної сполуки (0,94 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували без подальшого очищення. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62-8,58 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=2,0, 8,3$ Гц, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H).

2-(2-Піридил)-7-вінілфталазин-1-он

Суміш 7-бром-2-(2-піридил)фталазин-1-ону (0,84 г, 2,78 ммоль), вінілтрифлюорборату калію (558,63 мг, 4,17 ммоль), ді-трет-бутил(циклопентил)фосфану, дихлорпаладію заліза (181,20 мг, 278 мкмоль) і K_3PO_4 (1,18 г, 5,56 ммоль) в THF (16 мл) і H_2O (4 мл) дегазували і тричі продували N_2 . Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години в атмосфері N_2 . Реакційну суміш виливали в H_2O (50 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували *in vacuo* з отриманням неочищеного залишку. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (петролейний ефір/етилацетат = від 10/1 до 1/1) з отриманням титульної сполуки (0,5 г, 72 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, $J=1,1, 4,8$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (dd, $J=1,6, 8,2$ Гц, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=4,9, 7,3$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J=11,0, 17,6$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=11,0$ Гц, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250,2$.

7-(1,2-Дигідроксіетил)-2-(2-піридил)фталазин-1-он

До розчину 2-(2-піридил)-7-вінілфталазин-1-ону (0,3 г, 1,20 ммоль) у THF (3 мл) і H_2O (0,3 мл) додають $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (44,35 мг, 120 мкмоль) і NMO (422,98 мг, 3,61 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 12 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином Na_2SO_3 (20 мл) і водну фазу

екстрагували EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з отриманням титульної сполуки (0,27 г) у вигляді рідини жовтого кольору, яку використовували без додаткового очищення.

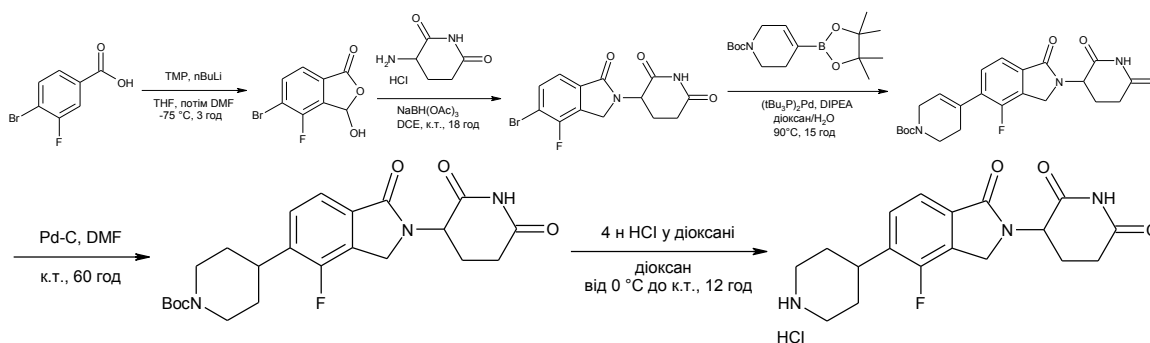
4-Оксо-3-(2-піридил)фталазин-6-карбальдегід

До розчину 7-(1,2-дигідроксіетил)-2-(2-піридил)фталазин-1-ону (0,27 г, 0,95 ммоль) у діоксані (4 мл) і H₂O (0,4 мл) додавали NaIO₄ (407,72 мг, 1,91 ммоль). Суміш перемішували при 20 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в H₂O (10 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували in vacuo з отриманням неочищеного залишку. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (петролейний ефір/етилацетат = від 10/1 до 1/1) з отриманням титульної сполуки (0,05 г, 21 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (dd, J=1,1, 4,7 Гц, 1H), 8,66-8,60 (m, 1H), 8,41 (dd, J=1,4, 8,1 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (dt, J=1,9, 7,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=5,0, 6,8 Гц, 1H). MS [M+H]⁺ = 252,1.

3-[1-Оксо-5-[1-[[4-оксо-3-(2-піридил)фталазин-6-іл]метил]-4-піперидил]ізоіндолін-2-іл]піперидин-2,6-діону (43)

Сполуку 43 отримували подібно до сполуки 12 у прикладі 6 з виходом, що становить 27 %. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,18 (шир. s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,66-8,59 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (dd, J=1,5, 8,1 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (dt, J=1,9, 7,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 13,1 Гц, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=5,0, 13,3 Гц, 1H), 4,61 (шир. d, J=4,8 Гц, 2H), 4,49-4,27 (m, 2H), 3,48 (шир. d, J=11,4 Гц, 2H), 3,21-3,06 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,59 (шир. d, J=16,9 Гц, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,15 (шир. d, J=12,9 Гц, 2H), 2,00 (шир. d, J=11,1 Гц, 3H). MS [M+H]⁺ = 563,1.

Приклад 11: Синтез 3-(4-флюор-1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону гідрохлориду



5-Бром-4-флюор-3-гідроксіізобензофуран-1(3H)-он

До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (48,4 г, 342 ммоль) у THF (150 мл) по краплях додавали n-BuLi (2 M у циклогексані, 137 мл, 274 ммоль) при -75 °C і суміш нагрівали до 0 °C і перемішували протягом 20 хв. Потім реакційну суміш охолоджували до -75 °C і по краплях додавали розчин 4-бром-3-флюорбензойної кислоти (15,0 г, 68,5 ммоль) у THF (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 40 хв, потім додавали по краплях DMF (10,0 г, 137 ммоль) у THF (15 мл) при -75 °C і отриману суміш перемішували протягом додаткових 2 год. Реакційну суміш гасили 5 M HCl (10 мл) і розбавляли сольовим розчином (50 мл). Отриману суміш екстрагували DCM (2 × 100 мл), а об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи EtOAc у гексанах (60-80 %) як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору (14,0 г, 71 %). MS [M-H]⁺ = 244,8.

3-(5-Бром-4-флюор-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон

До розчину 5-бром-4-флюор-3-гідроксіізобензофуран-1(3H)-ону (2,00 г, 8,10 ммоль) у 1,2-дихлоретані (DCE, 20 мл) додавали 3-амінопіперидин-2,6-діону гідрохлорид (2,00 г, 12,1 ммоль) при 25 °C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (5,15 г, 24,3 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 18 год. при к. т. Реакційну суміш гасили сольовим розчином (15 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який розчиняли в суміші ACN (5 мл)/метил-трет-бутиловий ефір (MTBE, 5 мл) і перемішували протягом 10 хв з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-блакитного кольору, яку виділяли фільтруванням, промивали надлишком MTBE і сушили у вакуумі (1,32 г, 48 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,20-10,76 (m, 1H), 7,88 (dd, J=6,1, 7,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=5,1, 13,4 Гц, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,44 (dd, J=4,4, 12,9 Гц, 1H), 2,01 (dtd, J=2,3, 5,2, 12,7

Гц, 1H). MS [M+H]⁺ = 340,9.

Трет-бутил 4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-флюор-1-оксоізоіндолін-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

До перемішаного розчину 3-(5-бром-4-флюор-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (1,32 г, 3,87 ммоль) у суміші діоксан (20 мл)/вода (2,2 мл) при к. т. додавали трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (2,39 г, 7,74 ммоль), N,N-диізопропілетиламін (DIPEA, 1,00 г, 7,74 ммоль) і Pd(tBu₃P)₂ (0,198 г, 0,387 ммоль) при безперервному барботуванні N₂ протягом 20 хв. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 15 год. Надлишок розчинника видаляли при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який розчиняли в ACN (5 мл)/MTBE (5 мл) і перемішували протягом 10 хв з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, яку виділяли фільтруванням, промивали надлишком MTBE і сушили у вакуумі (1,30 г, 72 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 7,80-7,35 (m, 2H), 6,11 (шир. s, 1H), 5,12 (dd, J=5,1, 13,3 Гц, 1H), 4,62-4,49 (m, 1H), 4,46-4,25 (m, 1H), 4,03 (шир. s, 2H), 3,56 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). MS [M+H]⁺ = 444,2.

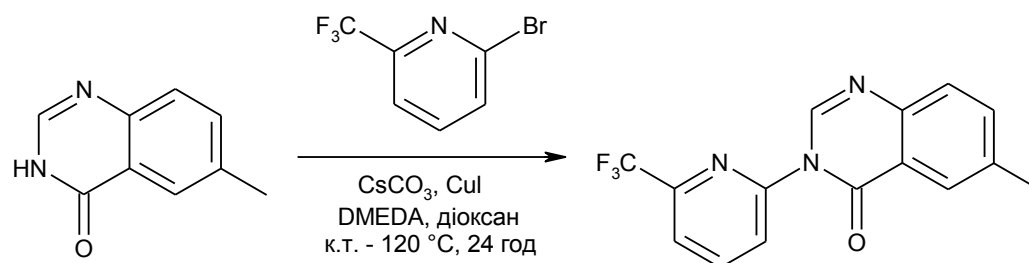
Трет-бутил 4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-флюор-1-оксоізоіндолін-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-флюор-1-оксоізоіндолін-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (0,500 г, 1,13 ммоль) у DMF (10 мл) додавали Pd/C (10-50 % вологості, 0,120 г, 0,113 ммоль) при к. т. в атмосфері N₂ і суміш перемішували протягом 60 год. в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і промивали THF (50 мл × 2). Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який розчиняли в ACN (5 мл)/MTBE (5 мл) і перемішували протягом 10 хв з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, яку виділяли фільтруванням, промивали надлишком MTBE і сушили у вакуумі (0,380 г, 73 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,55 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,10 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 3H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,44 (dd, J=4,6, 13,1 Гц, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). MS [M+H]⁺ = 444.

3-(4-Флюор-1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону гідрохлорид

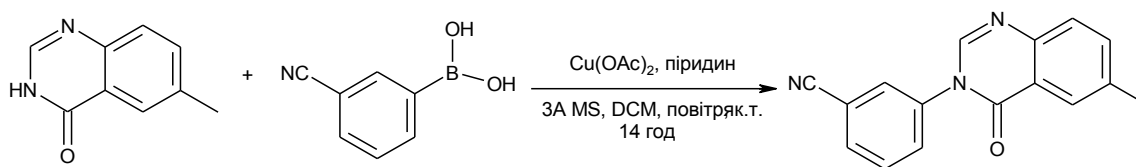
До розчину 0,45 г, 1,0 ммоль трет-бутил 4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-флюор-1-оксоізоіндолін-5-іл)піперидин-1-карбоксилату в 1,4-діоксані (2 мл) додавали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 5,0 мл, 20 ммоль) при 0 °C і суміш перемішували протягом 10 хв, потім нагрівали до к. т. протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який розчиняли в суміші ACN (5 мл)/MTBE (5 мл) і перемішували протягом 10 хв з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору, яку виділяли фільтруванням, промивали надлишком MTBE і сушили у вакуумі (0,32 г, 91 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35-10,61 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,19 (шир. s, 3H), 2,83 (шир. s, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 3H). MS [M+H]⁺ = 346.

Приклад 12: Синтез 6-метил-3-(6-(трифлюорметил)піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-ону



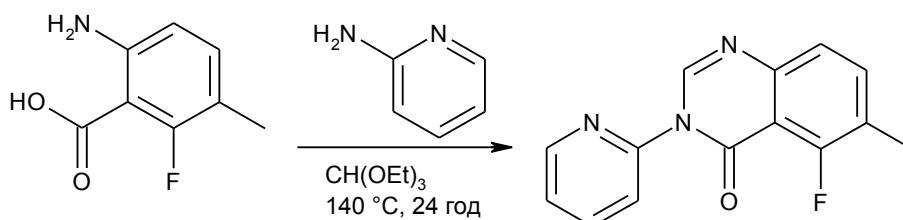
До перемішаного розчину 6-метилхіназолін-4(3H)-ону (0,500 г, 3,12 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 25 °C додавали 2-бром-6-(трифлюорметил)піридин (1,13 г, 4,99 ммоль), карбонат цезію (3,05 г, 9,36 ммоль) і 1,2-диметилетилендіамін (DMEDA, 0,549 г, 6,24 ммоль). Реакційну суміш дегазували N₂ протягом 10 хв перед додаванням йодиду міді (I) (0,297 г, 1,56 ммоль) при к. т., і реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т. і леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали шляхом очищення хроматографією з оберненою фазою, використовуючи 10 mM ацетату амонію у воді та ACN з подальшою ліофілізацією з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору (130 мг, 33 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,23-7,99 (m, 3H), 7,77-7,58 (m, 2H), 2,51 (шир. s, 3H). MS [M+H]⁺ = 306.

Приклад 13: Синтез 3-(6-метил-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)бензонітрилу



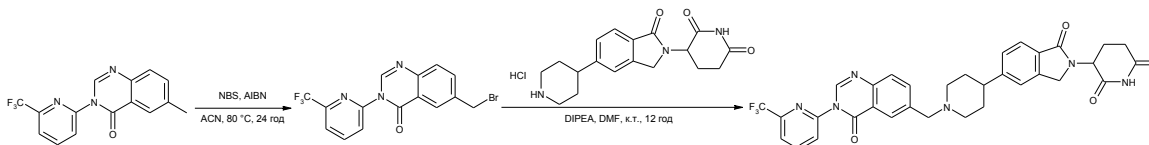
До розчину 6-метилхіназолін-4(3H)-ону (1,00 г, 6,24 ммоль) у DCM (20 мл) додавали молекулярні сита 3 А (2,00 г, 6,24 ммоль), (3-ціанопеніл)боронову кислоту (1,84 г, 12,5 ммоль), піридин (1,01 мл, 12,5 ммоль) і ацетат міді (II) (1,13 г, 6,24 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при к. т. під балоном, заповненим повітрям, протягом 14 год. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етилацетатом (50 мл). Фільтрат випарювали при зниженому тиску з отриманням твердої речовини (1,5 г), яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетат-гексан з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору (0,300 г, 17 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44-8,30 (m, 1H), 8,15 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,95 (ddd, J=1,1, 2,1, 8,1 Гц, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 1H), 2,53 (d, J=2,0 Гц, 3H). MS [M+H]⁺ = 262,1.

Приклад 14: Синтез 5-флюор-6-метил-3-(піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-ону



До розчину 6-аміно-2-флюор-3-метилбензойної кислоти (0,500 г, 2,96 ммоль) у триетилортоформаті (5 мл) додавали піридин-2-амін (0,278 г, 2,96 ммоль) при к. т. Отриману реакційну суміш перемішували при 140 °С протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної речовини, яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи EtOAc у гексані (30 %) як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору (0,150 г, 19 %). MS [M+H]⁺ = 256,4.

Приклад 15: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(6-(трифлюорметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (64)



6-(Бромметил)-3-(6-(трифлюорметил)піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-он

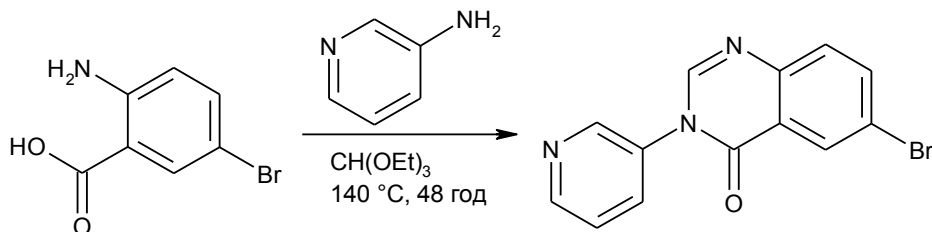
До перемішаного розчину 6-метил-3-(6-(трифлюорметил)піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-ону (0,250 г, 0,819 ммоль) в ACN (10 мл) додавали N-бромсукцинімід (NBS, 0,292 г, 1,64 ммоль) та азобісизобутиронітрил (AIBN, 0,067 г, 0,41 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Реакційну суміш випарювали при зниженому тиску з отриманням неочищеної речовини, яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 15 % етилацетат у гексанах з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (100 мг, 25 %). MS [M+H]⁺ = 384,2.

3-(1-Оксо-5-(1-((4-оксо-3-(6-(трифлюорметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон

До розчину гідрохлориду 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (90,0 мг, 0,246 ммоль) у DMF (2 мл) додавали DIPEA (0,209 мл, 1,23 ммоль) при 0 °С і суміш перемішували протягом 10 хв. Додавали 6-(бромметил)-3-(6-(трифлюорметил)піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-он (95,0 мг, 0,246 ммоль) і реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 12 год. Реакційну суміш випарювали при зниженому тиску, отримуючи неочищену тверду речовину, яку очищали препаративною HPLC [інформація про спосіб: колонка: X select (150 мм*19) 5 м, 0,1 % HCOOH H₂O:ACN, швидкість потоку: 15 мл/хв]. Чисті фракції ліофілізували з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору (5,8 мг, 4 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H),

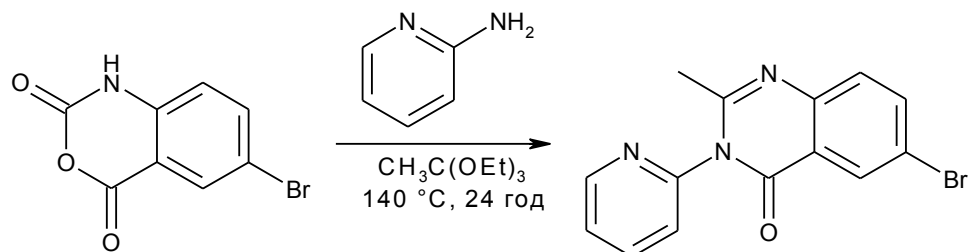
8,59 (шир. s, 1H), 8,46-8,34 (m, 1H), 8,19 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 8,01-7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,56-7,36 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,11 (dd, J=5,1, 13,3 Гц, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,92-3,64 (m, 1H), 3,17-2,84 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,39 (dd, J=4,3, 12,9 Гц, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 3H). MS [M+H]⁺ = 631,1.

Приклад 16: Синтез 6-бром-3-(піридин-3-іл)хіназолін-4(3H)-ону



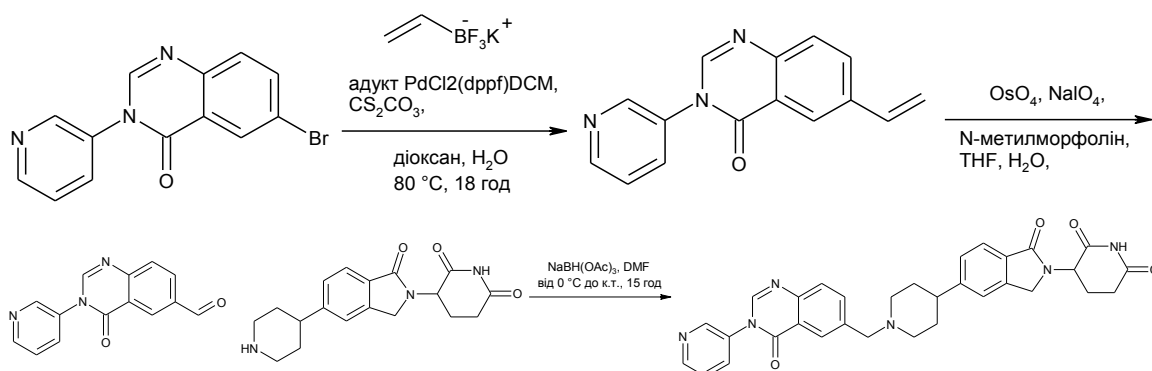
Розчин 2-аміно-5-бромбензойної кислоти (10,0 г, 46,3 ммоль) і піридин-3-аміну (4,36 г, 46,3 ммоль) у триетилортоформаті (100 мл, 600 ммоль) нагрівали при $140\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 48 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної твердої речовини. Неочищену тверду речовину промивали 2-пропанолом і тверді речовини фільтрували з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору (9,00 г, 52 %). ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,72 (dd, J=1,6, 3,6 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 2H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,66 - 8,63 (m, 1H). MS [M+H, M+2H]⁺ = 302,0, 304,0.

Приклад 17: Синтез 6-бром-2-метил-3-(піридин-2-іл)хіназолін-4(3H)-ону



Суміш 6-бром-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-діону (3,00 г, 12,4 ммоль), 2-амінопіридину (1,28 г, 13,6 ммоль) і триетилортоацетату (3,02 г, 18,6 ммоль) в атмосфері N_2 перемішували при $140\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т., а потім концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 50-90 % EtOAc у гексанах як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (1,80 г, 46 %). ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76-8,64 (m, 1H), 8,20 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,12 (dt, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,71-7,60 (m, 3H), 2,11 (s, 3H). MS [M+H, M+2H]⁺ = 316,2, 318,2.

Приклад 18: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піридин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (67)



3-(Піридин-3-іл)-6-вінілхіназолін-4(3H)-он

До розчину 6-бром-3-(піридин-3-іл)хіназолін-4(3H)-ону (700 мг, 2,32 ммоль) у 1,4-діоксані (8 мл) додавали вінілтрифлюорборат калію (310 мг, 2,32 ммоль), а потім розчин карбонату цезію (2 М у воді,

1,16 мл, 2,32 ммоль) і аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,89 г, 2,32 ммоль) при к. т. під безперервним барботуванням N_2 . Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 18 год. До реакційної суміші додавали етилацетат (50 мл) і суміш фільтрували через прокладку Celite®. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи етилацетат і гексан як елюенти з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтої речовини (475 мг, 71 %). ^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71 (dd, $J=1,2, 4,8$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,75 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,66 - 8,63 (m, 1H), 6,96 (dd, $J=11,0, 17,6$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,42 (d, $J=11,0$ Гц, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250,3$.

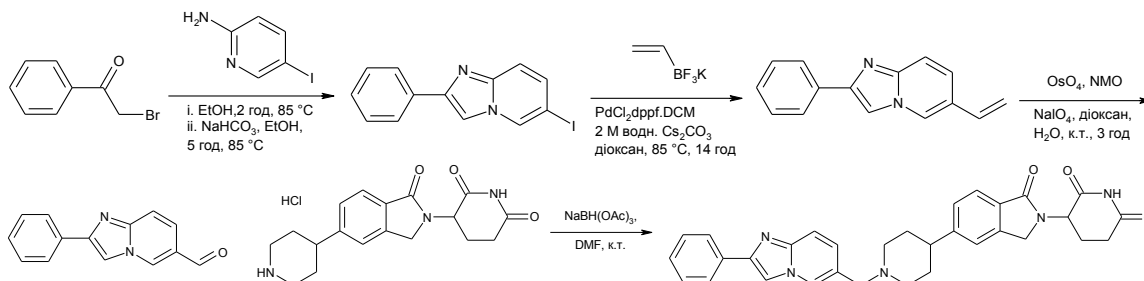
4-Оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-карбальдегід

До розчину 3-(піридин-3-іл)-6-вінілхіназолін-4(3H)-ону (475 мг, 1,91 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл) і воді (0,2 мл) при 0 °С додавали періодат натрію (815 мг, 3,81 ммоль) і 4-метилморфолін (0,105 мл, 0,953 ммоль) з подальшим додаванням по краплях оксиду осмію (VIII) (4 мас. % у воді, 1,50 мл, 0,191 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 3 год. Під час перебігу реакції спостерігалось утворення великої кількості твердої речовини. Реакційну суміш фільтрували і твердий залишок промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи етилацетат у гексані (45-95 %) як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (225 мг, 45 %). ^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 8,82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,73 (dd, $J=1,6, 4,8$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=2,0, 4,4$ Гц, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,92 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,68 - 6,65 (m, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252,1$.

3-(1-Оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон

Розчин 4-оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-карбальдегіду (121 мг, 0,481 ммоль) і 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону, HCl (175 мг, 0,481 ммоль) у DMF (3 мл) перемішували протягом 15 хв при к. т. До цієї реакційної суміші додавали триацетоксигідроборат натрію (255 мг, 1,20 ммоль) при к. т. під N_2 і реакційну суміш перемішували протягом 15 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної твердої речовини, яку розчиняли у суміші ACN:вода (1:1) і очищали колонковою хроматографією з оберненою фазою, використовуючи колонку C-18, елюючи 10-50 % ацетонітрилом у воді з 0,1 % мурашиною кислотою. Фракції ліофілізували з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору (40 мг, 14 %). Частину твердої речовини (6,3 мг, 11 мкмоль) розчиняли в ацетонітрилі (0,50 мл) і воді (0,50 мл). До суспензії додавали мурашину кислоту (5,0 мкл, 0,13 ммоль) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 10 хв при к. т., а потім ліофілізували з отриманням 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону форміату (6,0 мг, 9,9 мкмоль) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H NMR (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 8,78 (шир. s, 1H), 8,70 (шир. d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (шир. s, 1H), 8,05 (шир. d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,87 (шир. d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,75 (шир. d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,63 (шир. d, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,51 (шир. s, 1H), 7,41 (шир. d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,09 (шир. s, 1H), 4,24-4,51 (m, 2H), 3,70 (шир. s, 1H), 3,32 (шир. s, 3H), 2,84-3,04 (m, 3H), 2,56-2,72 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,15 (шир. t, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,93-2,06 (m, 1H), 1,67-1,85 (m, 3H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,2$.

Приклад 19: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (54)



6-Йод-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин

Суміш 2-бром-1-фенілетан-1-ону (5,00 г, 25,1 ммоль) і 5-йодпіридин-2-аміну (5,53 г, 25,1 ммоль) в етанолі (100 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год. Бікарбонат натрію (4,64 г, 55,3 ммоль) додавали до реакційної суміші при к. т. та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (300 мл) і суміш промивали водою (2 × 150 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку розтирали з гексаном, фільтрували та сушили під вакуумом,

отримуючи титульну сполуку у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору (5,70 г, 67 %). ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (dd, $J=0,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J=1,3, 8,3$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321$.

2-Феніл-6-вінілімідазо[1,2-а]піридин

До перемішаного розчину 6-йод-2-фенілімідазо[1,2-а]піридину (5,70 г, 17,8 ммоль) у 1,4-діоксані (57 мл) додавали вінілтрифлюороборат калію (2,39 г, 17,8 ммоль), Cs_2CO_3 (17,4 г, 53,4 ммоль) у воді (26,7 мл) з подальшим додаванням аддукту $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,45 г, 1,78 ммоль) при к. т. під безперервним барботуванням N_2 . Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 14 год. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над безводним Na_2SO_4 та фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору (3,50 г, 79 %). ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53-7,41 (m, 5H), 6,68 (dd, $J=11,0, 17,4$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J=11,0$ Гц, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$.

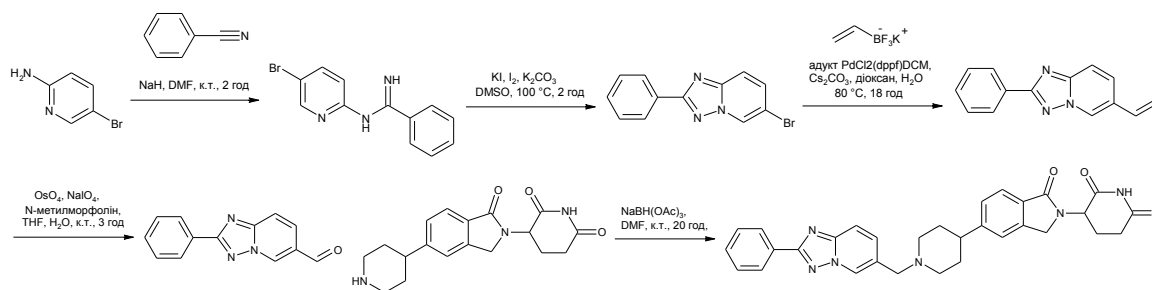
2-Фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбальдегід

Розчин 2-феніл-6-вінілімідазо[1,2-а]піридину (1,00 г, 4,54 ммоль) у 1,4-діоксані (12,5 мл)/воді (1,3 мл) охолоджували до 0 °С перед періодатом натрію. Додавали (1,94 г, 9,08 ммоль) і N-метилморфолін (0,230 г, 2,27 ммоль) з наступним додаванням по краплях чотириокису осмію (4 мас. % у воді, 2,89 г, 0,454 ммоль) при тій же температурі. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. Реакційну суміш гасили охолодженим сольовим розчином (100 мл), а потім екстрагували EtOAc (3 $\times$ 200 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 40-60 % етилацетат у гексані як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (250 мг, 25 %). ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,77-7,64 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 223$.

3-(1-Оксо-5-(1-((2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон

До перемішаного розчину 2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбальдегіду (100 мг, 0,450 ммоль) у DMF (2 мл) додавали 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону гідрохлорид (180 мг, 0,495 ммоль) при к. т. Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 30 хвилин, після чого додавали триацетоксигідроборат натрію (238 мг, 1,13 ммоль) при к. т., і суміш перемішували протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли холодною водою (2 $\times$ 30 мл) і екстрагували 10 % MeOH/DCM (2 $\times$ 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували, отримуючи неочищений залишок, який очищали препаративною HPLC [(колонка: X select (150 мм $\times$ 19) 5 мкм, рухома фаза A: 0,1 % HCOOH у H_2O , рухома фаза B: ацетонітрил, швидкість потоку: 15 мл/хв)]. ACN/воду видаляли ліофілізацією з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (51 мг, 21 %). ^1H NMR (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,26 (dd, $J=1,6, 9,3$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=5,1, 13,3$ Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,06-2,84 (m, 3H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,2$.

Приклад 20: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (55)



N-(5-бромпіридин-2-іл)бензімідамід

До перемішаного розчину 5-бромпіридин-2-аміну (2,00 г, 11,6 ммоль) у DMF (6 мл) додавали гідрид натрію (0,555 г, 13,9 ммоль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися при 0 °С протягом 30 хв, а потім додавали бензонітрил (1,43 г, 13,9 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися в атмосфері азоту при к. т. протягом 2 год. Додавали водний розчин бікарбонату натрію (5 %, 20,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (2 $\times$ 30 мл). Органічні шари сушили над

Na₂SO₄ і випаровували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат у гексані (8-10 %) як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1,00 г, 23 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (dd, J=0,4, 2,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 2H), 7,88 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H). MS [M+H]⁺ = 276,0, 278,0.

6-Бром-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

Суміш йодиду калію (0,812 г, 4,89 ммоль) і йоду (0,993 г, 3,91 ммоль) у DMSO (15 мл) перемішували при к. т. протягом 10 хв. N-(5-бромпіридин-2-іл)бензімідамід (0,900 г, 3,26 ммоль) і K₂CO₃ (1,35 г, 9,78 ммоль) додавали до суміші при к. т. Суміш нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 5 % водний розчин Na₂S₂O₃ (5 мл) і сольовий розчин (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2 × 40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат у гексані (4-6 %) як елюенти з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (0,580 г, 61 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (dd, J=0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=2,0, 9,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 3H). MS [M+H]⁺ = 273,8, 275,8.

2-Феніл-6-вініл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

До перемішаного розчину 6-бром-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (0,580 г, 2,12 ммоль) у 1,4-діоксані (8 мл) додавали вінілтрифлюороборат калію (0,850 г, 6,35 ммоль), карбонат цезію (2 М, 1,06 мл, 2,12 ммоль) і аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,173 г, 0,212 ммоль) при к. т. під безперервним барботуванням N₂. Отриману суміш залишали перемішуватися при 85 °C протягом 18 год. Суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи етилацетат у гексані (9-10 %) як елюенти з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (0,340 г, 72 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 6,75 (dd, J=11,2, 17,6 Гц, 1H), 5,85 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,46 (d, J=11,2 Гц, 1H). MS [M+H]⁺ = 222,3.

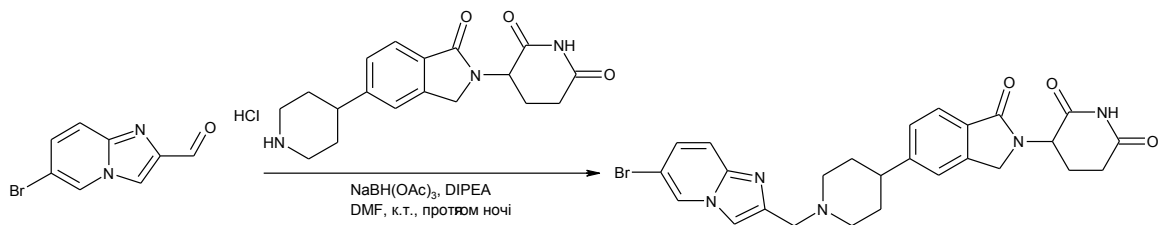
2-Феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-карбальдегід

До перемішаного розчину 2-феніл-6-вініл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (0,340 г, 1,54 ммоль) у суміші 1,4-діоксан (6 мл):вода (0,2 мл) додавали періодат натрію (0,657 г, 3,07 ммоль) і N-метилморфолін (0,084 мл, 0,768 ммоль) з наступним додаванням по краплях тетроксиду осмію (4 мас. % води, 1,21 мл, 0,154 ммоль) при 0 °C. Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися при к. т. температурі протягом 3 год. Реакційну суміш гасили охолодженим льодом сольовим розчином (20 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат у гексані (25-28 %) як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (0,120 г, 32 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,77 (dd, J=0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 2H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 3H). MS [M+H]⁺ = 224,2.

3-(1-Оксо-5-(1-((2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон

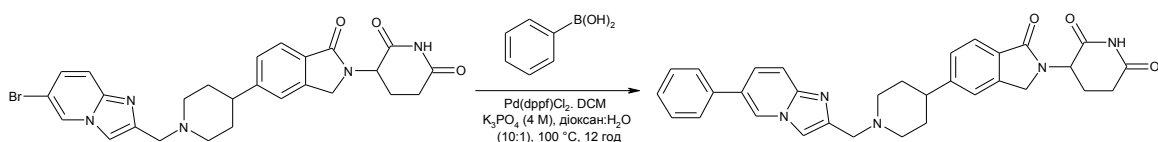
До перемішаного розчину гідрохлориду 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,160 г, 0,440 ммоль) у DMF (4 мл) додавали 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-карбальдегід (0,118 г, 0,528 ммоль) при к. т. Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 30 хв, потім її охолоджували до 0 °C і порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,242 г, 1,143 ммоль). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися в атмосфері азоту при к. т. протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії зі зворотною фазою, елюючи 0,1 % HCOOH у суміші вода:ацетонітрил. Суміш ацетонітрил/вода видаляли ліофілізацією з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (0,074 г, 30 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (шир. s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,20 (dd, J=1,6, 4,0 Гц, 2H), 7,84 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 4H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 5,10 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 2H), 4,43 (d, J=17,2 Гц, 2H), 4,29 (d, J=17,2 Гц, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,02 - 2,87 (m, 3H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,428 - 2,37 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 2H), 2,00 - 1,98 (m, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 2H). MS [M+H]⁺ = 535,2.

Приклад 21: Синтез 3-(5-(1-((6-бромомідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону



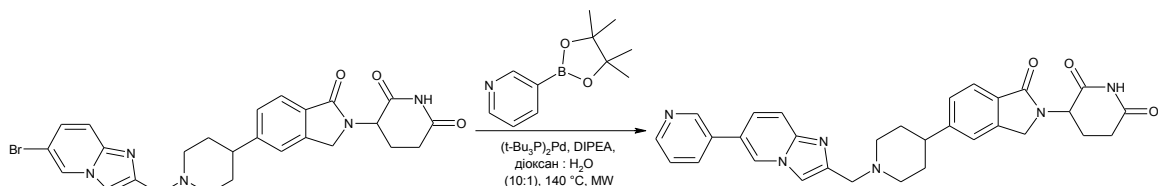
До перемішаного розчину 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону гідрохлориду (0,628 г, 1,73 ммоль) у DMF (5 мл) додавали 6-броміндолізін-2-карбальдегід (0,300 г, 1,15 ммоль) і DIPEA (0,603 мл, 3,45 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували протягом 10 хв. Триацетоксиборгідрид натрію (1,22 г, 5,76 ммоль) додавали порціями при 0 °С. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 25 °С протягом 18 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією з нормальною фазою з градієнтом 12 % IPA в DCM як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору (0,240 г). Частину виділеної сполуки (70 мг, 0,124 ммоль) додатково очищали за допомогою препаративної HPLC [інформація про спосіб: колонка: X select (150 мм × 19) 5 мкм, 0,1 % HCl у H₂O та ACN, швидкість потоку: 15 мл/хв]. Зібрану фракцію ліофілізували з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору (17 мг, 11 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,0 (s, 1H), 10,65 (шир. s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,55-4,35 (m, 3H), 4,32 (d, J=17,6 Гц, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 5H). MS [M+2H]⁺ = 538,1.

Приклад 22: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((6-фенілімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (96)



До перемішаного розчину 3-(5-(1-((6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (100 мг, 0,186 ммоль) у суміші 1,4-діоксан (3 мл)/вода (0,15 мл) додавали фенілборонову кислоту (34,1 мг, 0,280 ммоль) і триосновний K₃PO₄ у H₂O (4M, 0,140 мл, 0,559 ммоль), а потім аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (15 мг, 0,019 ммоль) при безперервному барботуванні N₂ протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішували в атмосфері N₂ при 100 °С протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією з нормальною фазою з градієнтом 16 % IPA в DCM як елюент з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого-коричневого кольору (80 мг). Цей матеріал додатково очищали препаративною HPLC [інформація про спосіб: колонка: X select (150 мм × 19) 5 мкм, 0,1 % HCl у H₂O та ACN, швидкість потоку: 15 мл/хв]. Зібрану фракцію ліофілізували з отриманням 3-(1-оксо-5-(1-((6-фенілімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону гідрохлориду у вигляді твердої речовини білуватого кольору (6,5 мг, 6,4 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,55 (шир. s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90-7,65 (m, 5H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 3H), 5,20-5,05 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,45 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,6 Гц, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,31-3,11 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 5H). MS [M+H]⁺ = 534,2.

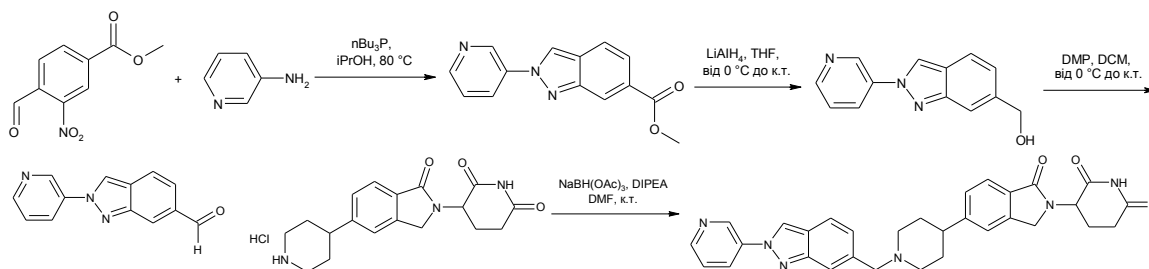
Приклад 23: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((6-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (97)



До перемішаного розчину 3-(5-(1-((6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,100 г, 0,186 ммоль) у 1,4-діоксані (3 мл)/воді (0,15 мл) додавали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (0,057 г, 0,28 ммоль) і DIPEA (0,072 г,

0,56 ммоль), а потім біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (9,50 мг, 0,019 ммоль) при безперервному барботуванні N₂ протягом 10 хв. Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовою пічкою при 140 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією зі зворотною фазою 4 % ACN у воді як елюент з отриманням титильної сполуки (30 мг). Виділену сполуку додатково очищали препаративною HPLC [інформація про спосіб: колонка: X select (150 мм × 19) 5 мкм, 0,1 % HCl у H₂O та ACN, швидкість потоку: 15 мл/хв]. Зібрану фракцію ліофілізували з отриманням 3-(1-оксо-5-(1-((6-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону гідрохлориду у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (6,1 мг, 6 %). ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (шир. s, 1H), 11,0 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,69-8,58 (m, 1H), 8,12-8,01 (m, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,19-5,06 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,46 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,6 Гц, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,30-3,11 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,23-1,90 (m, 5H). MS [M+H]⁺ = 535,3.

Приклад 24: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((2-(піридин-3-іл)-2H-індазол-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (95)



Метил 2-(піридин-3-іл)-2H-індазол-6-карбоксилат

До флакона з 4-(метоксикарбоніл)-2-нітробензальдегідом (500 мг, 2,39 ммоль) додають ізопропанол (6,0 мл), а потім 3-амінопіридин (247 мг, 2,63 ммоль). Флакон продували азотом і потім нагрівали до 80 °C. Через 4 год. суміш охолоджували до к. т., а потім додавали три-н-бутилфосфін (1,77 мл, 7,17 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80 °C протягом 16 год. протягом ночі. Суміш охолоджували до к. т., розбавляли етилацетатом (4 мл) і промивали нас. водн. розчином хлориду амонію і сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на колонці з оберненою фазою C18, елюючи 20-100 % ацетонітрилом у воді, що містить 0,1 % мурашиної кислоти. Фракції, що містять продукт, об'єднували та ліофілізували з отриманням метил 2-(піридин-3-іл)-2H-індазол-6-карбоксилату форміату у вигляді твердої речовини кольору засмаги (255 мг, 42 %). ¹H NMR (500 МГц, CDCl₃) δ 9,14-9,30 (m, 1H), 8,70 (dd, J=1,0, 4,8 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31-8,43 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,57 (dd, J=4,8, 8,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H). MS [M+H]⁺ = 254,1.

(2-(Піридин-3-іл)-2H-індазол-6-іл)метанол

Розчин метил 2-(піридин-3-іл)-2H-індазол-6-карбоксилату (255 мг, 1,01 ммоль) у THF (10 мл) охолоджували до 0 °C. До розчину додавали LiAlH₄ (1 M у THF, 3,00 мл, 3,00 ммоль) і суміш повільно нагрівали до к. т. Суміш гасили MeOH (додавання по краплях) і розчин перемішували протягом 30 хв при к. т. Суміш розбавляли етилацетатом і насич. розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли і водн. шар екстрагували етилацетатом 2 рази. Об'єднані органічні речовини промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, отримуючи неочищений залишок, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 40-100 % етилацетатом у гексанах, потім до 10 % метанолом в етилацетаті з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (78 мг, 34 %). ¹H NMR (500 МГц, метанол-d₄) δ 9,18-9,29 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,45 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (dd, J=4,9, 8,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H). MS [M+H]⁺ = 226,1.

2-(Піридин-3-іл)-2H-індазол-6-карбальдегід

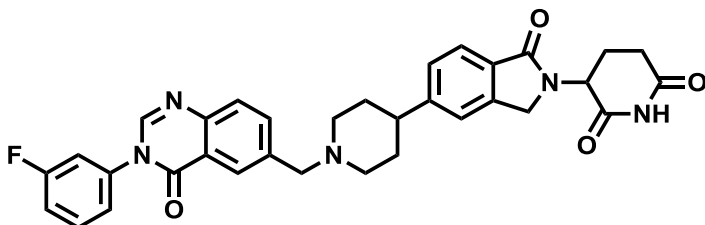
До розчину (2-(піридин-3-іл)-2H-індазол-6-іл)метанолу (75 мг, 0,33 ммоль) у DCM (1,7 мл) при к. т. додавали DMP (0,17 г, 0,40 ммоль). Після додавання DMP суміш представляла собою однорідний розчин помаранчевого кольору. Після перемішування протягом 30 хв розчин пропускали через шприцевий фільтр і очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 30-100 % етилацетатом у гексанах. Фракції, що містять продукт, об'єднують і концентрують з отриманням титильної сполуки (43 мг, 58 %). ¹H NMR (500 МГц, CDCl₃) δ 10,07-10,17 (m, 1H), 9,22 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,72 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,27-8,36 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=1,1, 8,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=4,7, 8,2 Гц, 1H). MS [M+H]⁺ = 224,1.

3-(1-Оксо-5-(1-((2-(піридин-3-іл)-2H-індазол-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-

діон

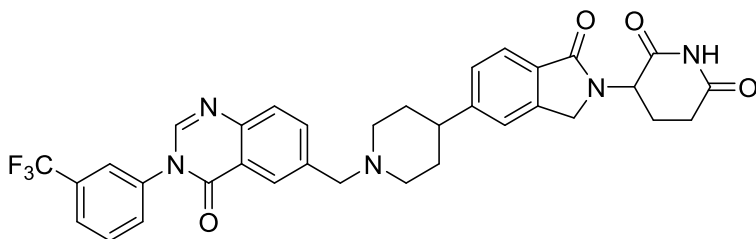
До розчину 3-(1-оксо-5-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (40 мг, 0,12 ммоль) і 2-(піридин-3-іл)-2Н-індазол-6-карбальдегіду (40 мг, 0,18 ммоль) у диметилацетаміді (DMA, 4 мл) при к. т. додавали триацетоксиборгідрид натрію (78 мг, 0,37 ммоль), а потім DIPEA (64 мкл, 0,37 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин суміш розбавляли водою (20 мл) і потім екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на колонці C18, елюючи 10-100 % ацетонітрилом у воді, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. MS $[M+H]^+ = 535,3$.

Приклад 25: Синтез 3-(5-(1-((3-(3-флюорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (28)



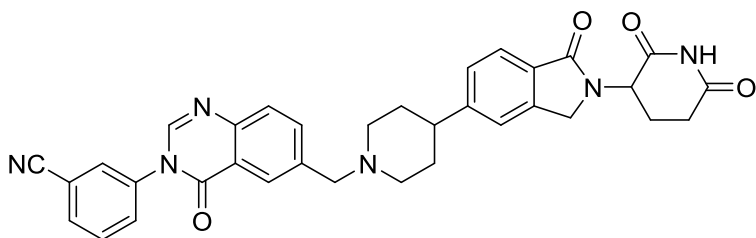
Сполуку 28 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 580,2$.

Приклад 26: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(3-(трифлюорметил)феніл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (60)



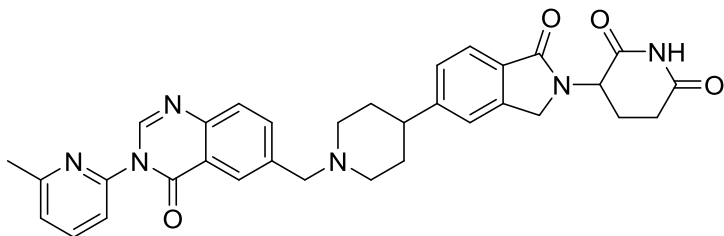
Сполуку 60 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 630,1$.

Приклад 27: Синтез 3-(6-((4-(2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндолін-5-іл)піперидин-1-іл)метил)-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)бензонітрилу (61)



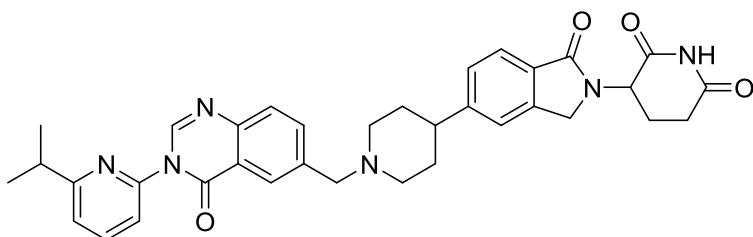
Сполуку 61 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 13 і 15. MS $[M+H]^+ = 587,2$.

Приклад 28: Синтез 3-(5-(1-((3-(6-метилпіридин-2-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (62)



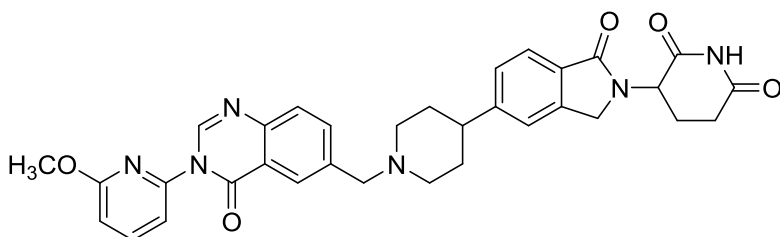
Сполуку 62 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 577,1$.

Приклад 29: Синтез 3-(5-(1-((3-(6-ізопропілпіридин-2-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (63)



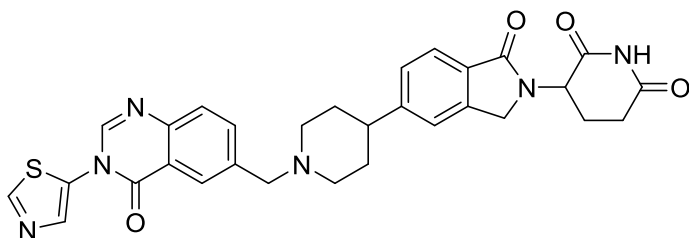
Сполуку 63 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 605,1$.

Приклад 30: Синтез 3-(5-(1-((3-(6-метоксипіридин-2-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (65)



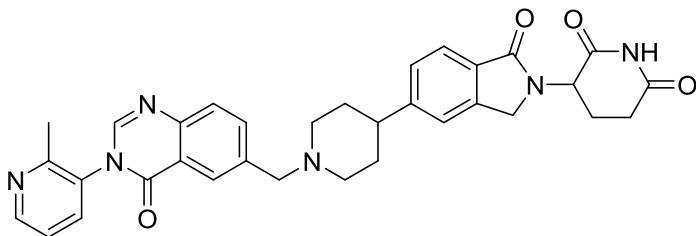
Сполуку 65 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 593,1$.

Приклад 31: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(тіазол-5-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (66)



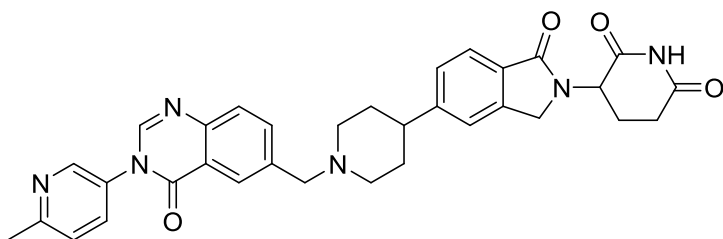
Сполуку 66 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 32: Синтез 3-(5-(1-((3-(2-метилпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (68)



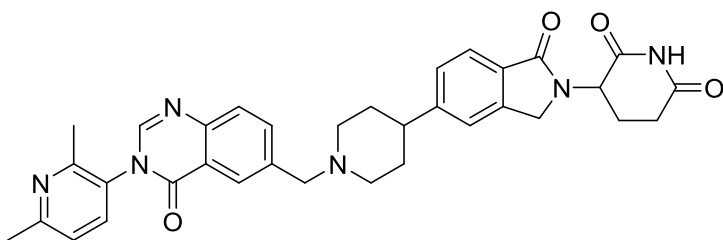
Сполуку 68 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 577,4$.

Приклад 33: Синтез 3-(5-(1-((3-(6-метилпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (69)



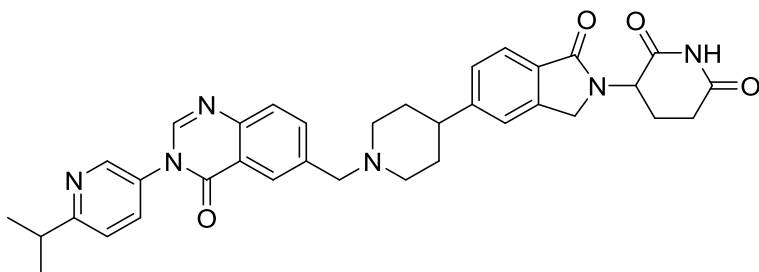
Сполуку 69 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 577,3$.

Приклад 34: Синтез 3-(5-(1-((3-(2,6-диметилпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (70)



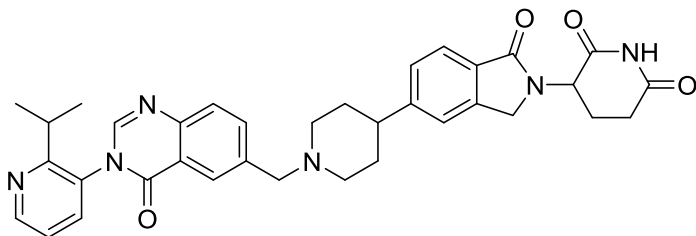
Сполуку 70 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 35: Синтез 3-(5-(1-((3-(6-ізопропілпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (71)



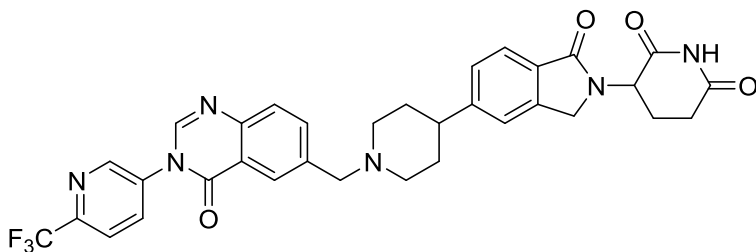
Сполуку 71 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 36: Синтез 3-(5-(1-((3-(2-ізопропілпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (72)



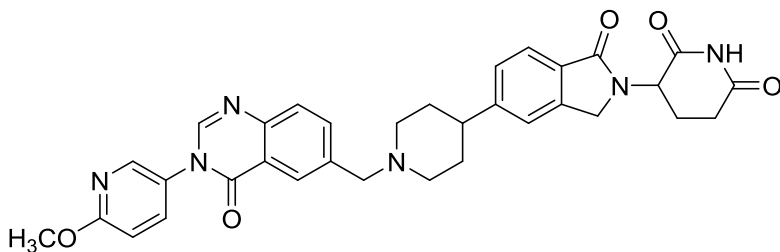
Сполуку 72 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 37: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(6-(трифлюорметил)піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (73)



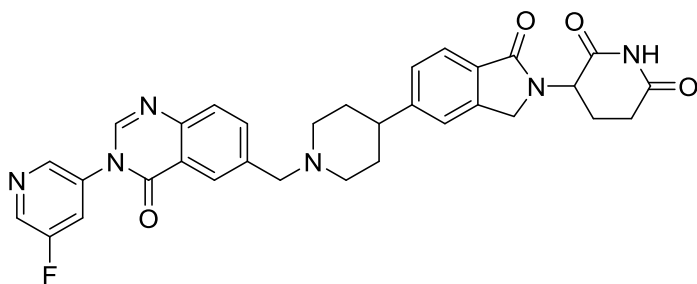
Сполуку 73 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 631,1$.

Приклад 38: Синтез 3-(5-(1-((3-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (74)



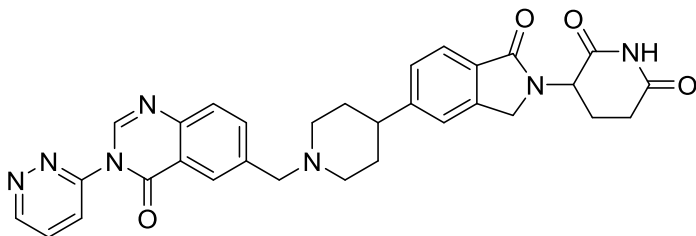
Сполуку 74 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 39: Синтез 3-(5-(1-((3-(5-флюорпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (75)



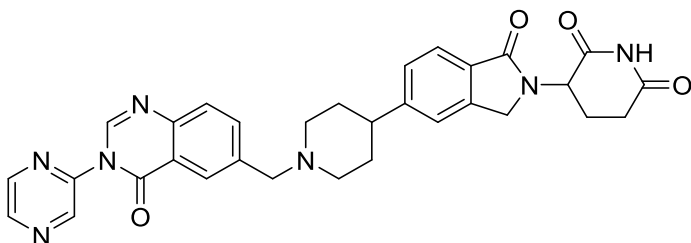
Сполуку 75 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 581,3$.

Приклад 40: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридазин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (76)



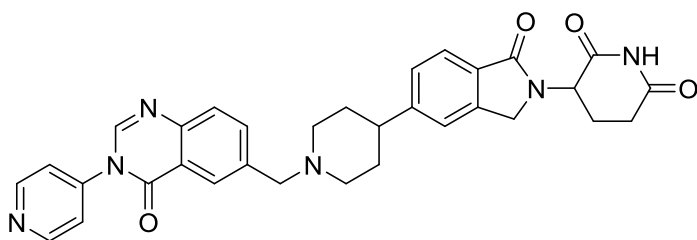
Сполуку 76 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 41: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піразин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (77)



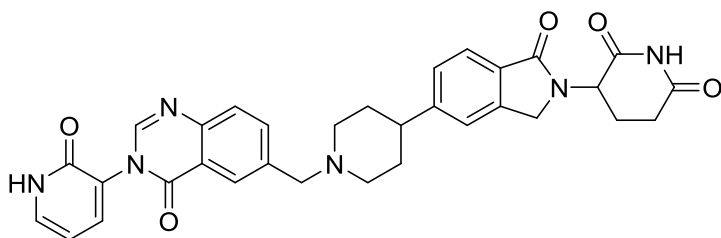
Сполуку 77 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 42: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-4-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (78)



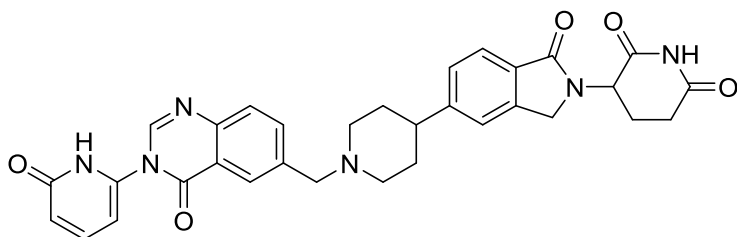
Сполуку 78 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 43: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (79)



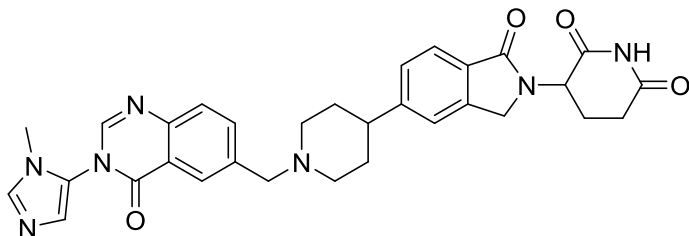
Сполуку 79 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 44: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (80)



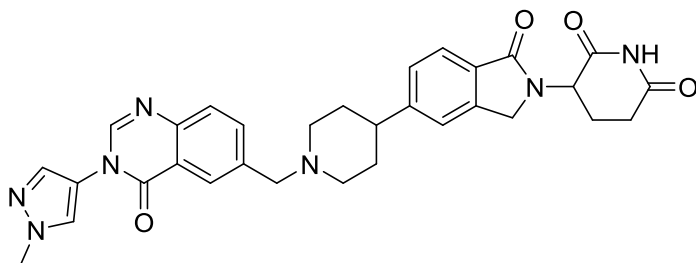
Сполуку 80 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 45: Синтез 3-(5-(1-((3-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (81)



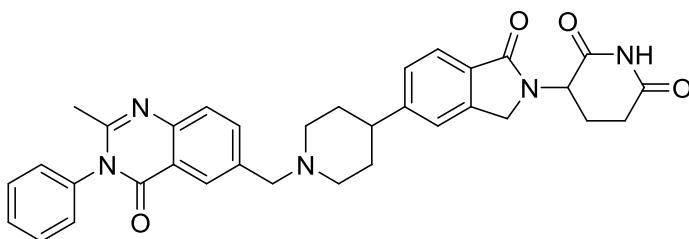
Сполуку 81 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладі 8.

Приклад 46: Синтез 3-(5-(1-((3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (82)



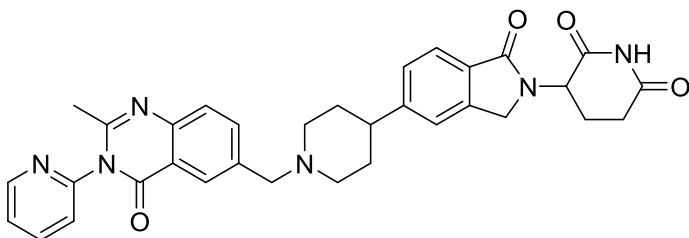
Сполуку 82 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 566,2$.

Приклад 47: Синтез 3-(5-(1-((2-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл) піперидин-2,6-діону (83)



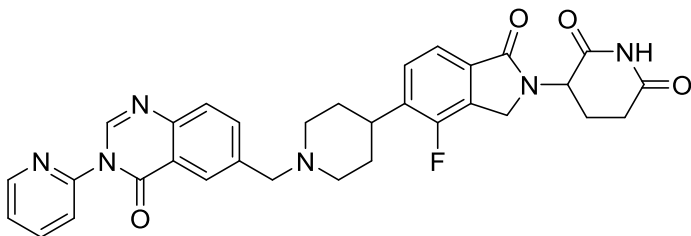
Сполуку 83 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 17 і 18. MS $[M+H]^+ = 576,8$.

Приклад 48: Синтез 3-(5-(1-((2-метил-4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл) піперидин-2,6-діону (84)



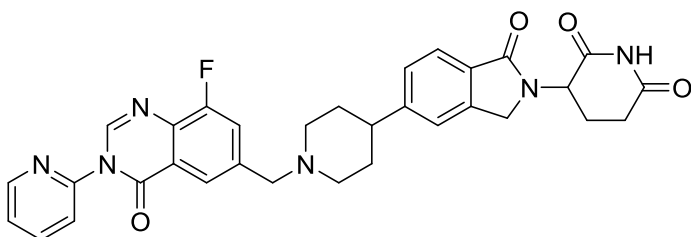
Сполуку 84 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 17 і 18. MS $[M+H]^+ = 577,3$.

Приклад 49: Синтез 3-(4-флюор-1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (85)



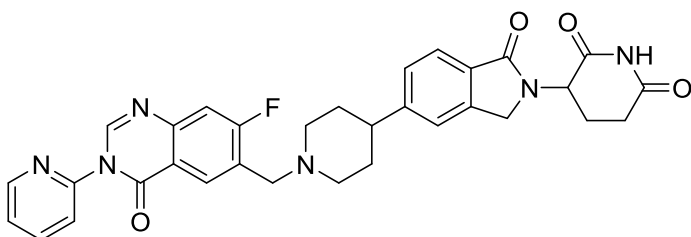
Сполуку 85 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 11, 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 581,7$.

Приклад 50: Синтез 3-(5-(1-((8-флюор-4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл) піперидин-2,6-діону (86)



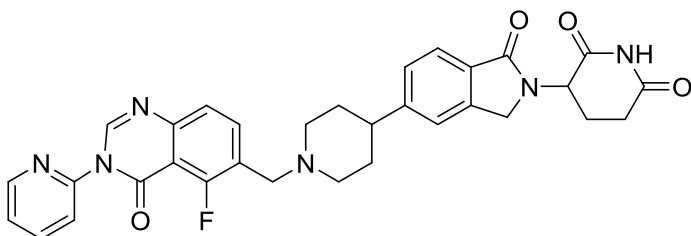
Сполуку 86 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 581,0$.

Приклад 51: Синтез 3-(5-(1-((7-флюор-4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (87)



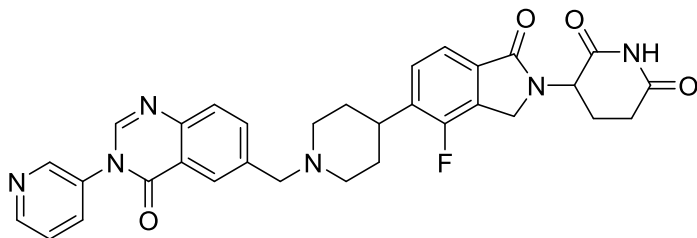
Сполуку 87 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 581,4$.

Приклад 52: Синтез 3-(5-(1-((5-флюор-4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (88)



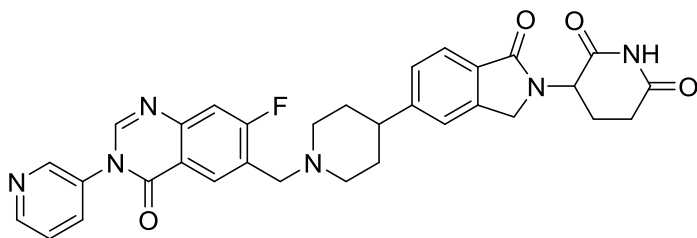
Сполуку 88 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 14 і 15. MS $[M+H]^+ = 581,2$.

Приклад 53: Синтез 3-(4-флюор-1-оксо-5-(1-((4-оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (89)



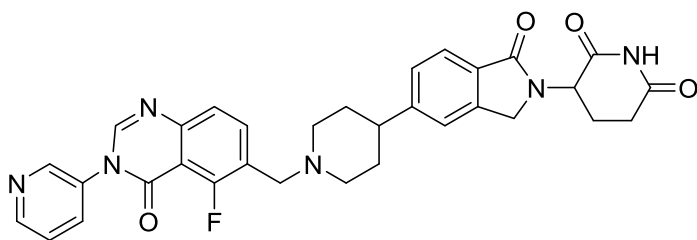
Сполуку 89 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 11, 16 і 18. MS $[M+H]^+ = 581,2$.

Приклад 54: Синтез 3-(5-(1-((7-флюор-4-оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (90)



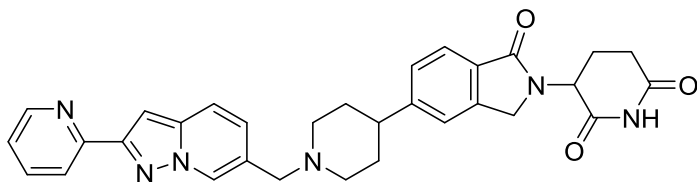
Сполуку 90 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 55: Синтез 3-(5-(1-((5-флюор-4-оксо-3-(піридин-3-іл)-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)метил)піперидин-4-іл)-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (91)



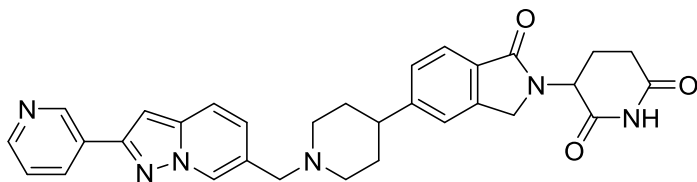
Сполуку 91 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 16 і 18.

Приклад 56: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((2-(піридин-2-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (92)



Сполуку 92 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладі 9. MS $[M+H]^+ = 535,4$.

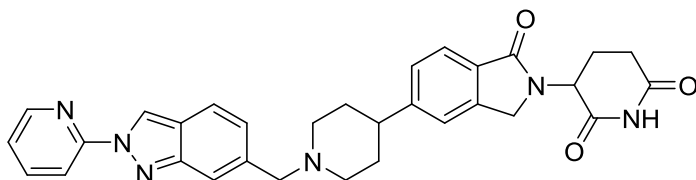
Приклад 57: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((2-(піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (93)



Сполуку 93 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладі 9.

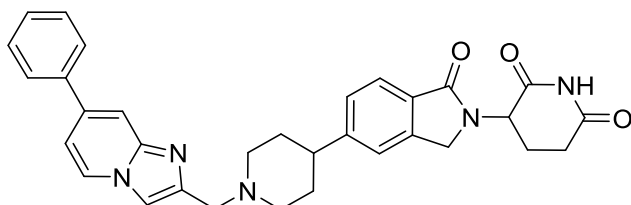
Приклад 58: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((2-(піридин-2-іл)-2H-індазол-6-іл)метил)піперидин-4-

іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (94)



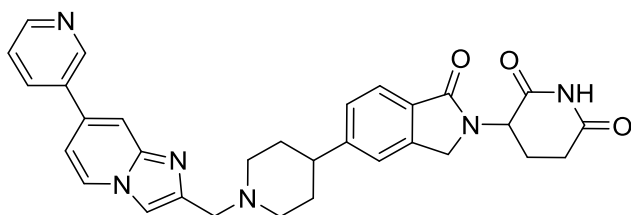
Сполуку 94 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладі 24.

Приклад 59: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((7-фенілімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (98)



Сполуку 98 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 21 і 22. MS $[M+H]^+ = 534,2$.

Приклад 60: Синтез 3-(1-оксо-5-(1-((7-(піридин-3-іл)імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону (99)



Сполуку 99 отримували відповідно до процедур, подібних до описаних у прикладах 21 і 23. MS $[M+H]^+ = 535,3$.

Приклад 61: Дані мас-спектрометрії рідинної хроматографії (LCMS)

Моніторинг реакції та кінцеву характеристику сполуки проводили за допомогою серії Shimadzu LC-20AD (детектор з бінарним насосом і діодною матрицею) з колонкою Luna®-C18 (3 мкм, 2,0 × 30 мм). Рухома фаза: А: 0,04 % трифлюороцтової кислоти у воді (об./об.), В: 0,02 % трифлюороцтової кислоти в MeCN (об./об.). Швидкість потоку: 1 мл/хв (0,00-1,80 хв) і 1,2 мл/хв (1,81-2,00 хв) при 25 °С. MS: 2020, квадрупольна LC/MS, джерело іонів: API-ESI, TIC: 100~1000 м/з; потік осушувального газу: 15 л/хв; тиск небулайзера: 1,5 л/хв; температура осушувального газу: 250 °С, Vcar: 1400 В.

Таблиця 1

Дані LCMS сполук за даним винаходом

Сполука №	Розрахована маса	Спостережувана маса (M+H)	Сполука №	Розрахована маса	Спостережувана маса (M+H)
2	578,25	579,42	44	561,24	562,40
3	579,25	580,23	45	596,24	597,45
5	596,24	597,35	46	580,24	581,35
6	612,21	613,35	47	580,24	581,35
15	562,22	563,34	48	585,20	586,35
22	576,27	577,35	49	585,20	586,35
27	579,23	580,10	57	561,24	562,10
41	544,25	545,40	58	580,22	581,20
42	533,24	534,35	59	568,19	569,10

Приклад 62: Додаткові дані LCMS

Моніторинг реакції та кінцеву характеристику сполуки збирали за допомогою системи Shimadzu N-Series UPLC-MS (LCMS-2020). Усі зазначені маси являють собою значення m/z протонованих вихідних іонів, якщо не вказано інше. Зразок розчиняли у відповідному розчиннику, такому як метанол, ацетонітрил або DMSO, і безпосередньо вводили в колонку за допомогою автоматичного пристрою обробки зразків. Аналіз проводили на Acquity UPLC CSH C18 Waters®, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм: швидкість потоку: 1,0 мл/хв; 40 °C (температура колонки) розчинник А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, градієнт: розчинник А: 0,01 хв-3,0 %, 1,5-1,9 хв-97,0 %, 2,0 хв-3,0 %. Agilent Zorbax eclipse plus C18 2,1 × 50 мм 1,8 мкм: швидкість потоку: 0,8 мл/хв: 40 °C (температура колонки) розчинник А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді, розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі, градієнт: розчинник А: 0,01-0,25 хв-5,0 %, 2,5-3,0 хв-100,0 %, 3,1-4,0 хв-5,0 %. Waters X-Bridge C8 (50 × 4,6) мм, 3,5 мкм: швидкість потоку: 0,8 мл/хв; 40 °C (температура колонки): розчинник А: 10 мМ бікарбонату амонію у воді, розчинник В: ацетонітрил, градієнт: розчинник А: 0,01 хв-5,0 %, 1,5-3,0 хв-95,0 %, 3,5-4,0 хв-5,0 %. Waters X-Bridge C8 (50 × 4,6) мм, 3,5 мкм: швидкість потоку: 0,8 мл/хв; 40 °C (температура колонки): розчинник А: 10 мМ ацетату амонію у воді, розчинник В: ацетонітрил, градієнт: розчинник А: 0,01 хв-5,0 %, 1,5-3,0 хв-95,0 %, 3,5-4,0 хв-5,0 %.

Таблиця 2

Дані LCMS сполук за даним винаходом

Сполука №	Розрахована маса	Спостережувана маса (M+H)	Сполука №	Розрахована маса	Спостережувана маса (M+H)
28	579,2	580,2	82	565,2	566,2
54	533,2	534,2	83	575,3	576,8
55	534,2	535,2	84	576,2	577,3
60	629,2	630,1	85	580,2	581,7
61	586,2	587,2	86	580,2	581,0
62	576,2	577,1	87	580,2	581,4
63	604,3	605,1	88	580,2	581,2
64	630,2	631,1	89	580,2	581,2
65	592,2	593,1	92	534,2	535,4
67	562,2	563,2	95	534,2	535,3
68	576,2	577,4	96	533,2	534,2
69	576,2	577,3	97	534,2	535,3
73	630,2	631,1	98	533,2	534,2
75	580,2	581,3	99	534,2	535,3

Приклад 63: Протокол HiBiT

Систему мічення білка HiBiT застосовували до клітин MOLT4 за допомогою опосередкованої CRISPR/Cas вставки пептидної мітки HiBiT (Promega™) до N-кінця локусу гена IKZF2 (система трансфекції Neon™). Отриману стійку клітинну лінію HiBiT-Helios обробляли наступними сполуками за даним винаходом у трьох повторях за 13-точковою схемою концентрації в діапазоні від 10 мкМ до 0,00026 мкМ. У зазначені часові точки для виявлення біоломінесценції мітки HiBiT в оброблених клітинах використовували систему Nano-Glo® HiBiT Lytic Detection (Promega™): кількість мітки пропорційна рівню люмінесценції. Після нормалізації до DMSO будували криві доза-відповідь (GraphPad Prism) для визначення концентраційних точок, при яких досягається 50 % розпаду HiBiT-Helios для кожної сполуки. Ступінь деградації (діапазон люмінесценції) від найвищої до найнижчої точки концентрації розраховували для визначення D_{max}. Результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Активність деградації (аналіз HiBiT-IKZF2)
сполук за даним винаходом після 6 годин
обробки

Номер сполуки	DC ₅₀ IKZF2 (M)
1	+++
2	++

3	++
5	+++
6	+++
8	++
12	++
18	+++
22	++
27	++
31	++
38	++
41	+
42	+++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	+++
57	+++
58	+++
59	++

"+" означає від більше 25 до менше 100 $\times 10^{-9}$ М; "++" означає від більше 5 до менше 25×10^{-9} М; "+++" означає менше 5×10^{-9} М

Приклад 64: Протокол аналізу MOLT4 IKZF2 HiBit

Цей протокол використовує клітини MOLT4, які конструювали з використанням опосередкованої CRISPR/Cas9 геномної вставки HiBit, міченої на N-кінці кодувальної послідовності IKZF2. День 1. Створено 10-бальну дозову відповідь, починаючи з 30 мкМ до 1 нМ, з використанням Tecan D300e. Далі додавали 8000 клітин на лунку клітин MOLT4 IKZF2 HiBit до планшета зі сполуками. Інкубували протягом 24 годин. День 2. До кожної лунки додавали суміш буфер для лізису Nano-Glo® HiBit/субстрат для лізису Nano-Glo® HiBit/білок LgBit та інкубували протягом 15 хвилин. Нарешті, зчитували сигнал люмінесценції за допомогою BMG Labtech PHERAstar® FSX. Дані нормалізували до DMSO та наносили на графік за допомогою GraphPad Prism для визначення концентраційних точок, у яких кожна сполука досягала 50 % деградації за допомогою HiBiT-Helios. Ступінь деградації (діапазон люмінесценції) від найвищої до найнижчої точки концентрації розраховували для визначення Dmax. Дані для вибраних сполук наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Активність деградації (аналіз HiBiT-IKZF2)
сполук за даним винаходом після 6 годин
обробки

Номер сполуки	DC ₅₀ IKZF2 (М)
28	++
54	+++
55	+
60	++
61	++
62	++
63	++
64	++
65	++
67	++
68	+++
69	+++
75	+++
82	++

83	+++
84	+++
85	+
87	+++
89	++
92	++
96	+
97	+
98	+
99	+

"+" означає від більше 25 до менше 100
 $\times 10^{-9}$ М; "++" означає від більше 5 до менше
 25×10^{-9} М; "+++" означає менше 5×10^{-9} М

Усі патентні та непатентні публікації вказують на рівень кваліфікації фахівців у галузі, до якої належить даний винахід. Усі ці публікації включені в даний документ шляхом посилання в тій самій мірі, як якщо б кожна окрема публікація була конкретно та індивідуально вказана як включена за допомогою посилання.

Хоча даний винахід в даному документі описано з посиланням на конкретні варіанти здійснення, слід розуміти, що ці варіанти здійснення є лише ілюстрацією принципів і застосувань даного винаходу. Таким чином, слід розуміти, що в ілюстративні варіанти здійснення можуть бути внесені численні модифікації та що інші схеми можуть бути розроблені без відхилення від духу та обсягу даного винаходу, як визначено доданою формулою винаходу.