



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91560 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

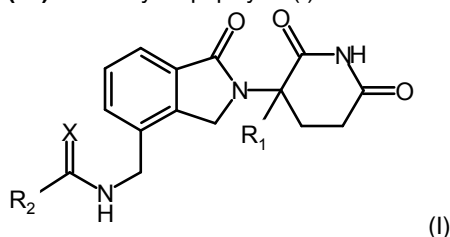
A61K 31/45

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОЛУКИ РЯДУ ІЗОІНДОЛІМІДІВ, ЇХ КОМПОЗИЦІЯ І ЗАСТОСУВАННЯ

1

- (21) а200803946
(22) 25.08.2006
(24) 10.08.2010
(86) PCT/US2006/033278, 25.08.2006
(31) 60/712,387
(32) 31.08.2005
(33) US
(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.
(72) МЮЛЛЕР ДЖОРДЖ В., US, ЧЕН РОДЖЕР С. К., US, МЕН ХОН-ВА, US, РАЧЕЛМЕН АЛЕКСАН-ДЕР Л., US
(73) СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН, US
(56) WO02059106 А 01.08.2002
WO9947512 А 23.09.1999
(57) 1. Сполука формули (I)



(I)
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, у якій
Х являє собою О або S;
R₁ являє собою атом водню або метил;
R₂ являє собою (C₂-C₆)алкіл, виключаючи циклоалкіл; (C₄-C₆)циклоалкіл; (C₁-C₄)алкокси; (C₁-C₆)алкіл, заміщений (C₁-C₄)алкокси;
(C₀-C₁)алкілфеніл, де феніл є необов'язково заміщеним одним або більше галогенами, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілами або ціано;
(C₀-C₁)алкіл-(5-6-членний гетероарил), де гетероарил є необов'язково заміщеним одним або більше (C₁-C₄)алкілами або галогенами; або
(C₀-C₃)алкіл-NR₃R₄; де

2

R₃ і R₄, кожен незалежно, являють собою атом водню; (C₁-C₆)алкіл; (C₃-C₆)циклоалкіл;
(C₀-C₁)алкіл-(C₆-C₁₀)арил, де арил є необов'язково заміщеним одним або більше (C₁-C₄)алкокси, галогенами, метилами, ціано або -O-CH₂-O-;
(C₀-C₁)алкіл-(5-10-членний гетероарил), де гетероарил є заміщеним одним або більше (C₁-C₄)алкокси, галогенами або метилами, або C(O)R₅;
і

R₅ являє собою (C₁-C₄)алкокси або (C₁-C₂)алкіл-O-(C₁-C₂)алкіл;

за умови, що, якщо один з R₃ і R₄ являє собою атом водню, то інший не є етилом.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де Х являє собою О.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де Х являє собою S.

4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₂ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену.

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₂ являє собою NHR₄.

6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₄ являє собою (C₆-C₁₀)арил або 5-10-членний гетероарил, де обидва необов'язково заміщені одним або більше (C₁-C₄)алкокси, галогенами або метилами.

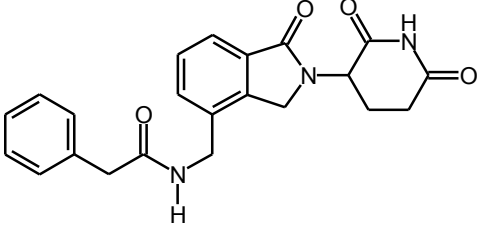
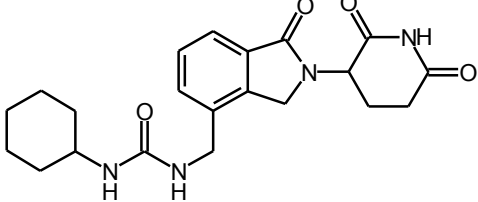
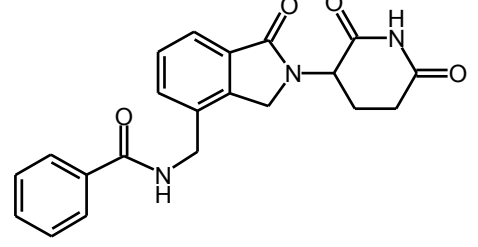
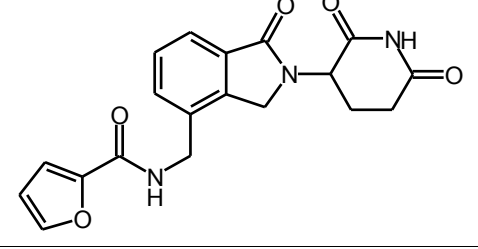
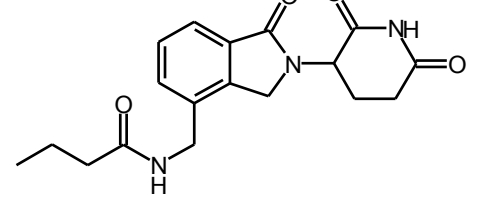
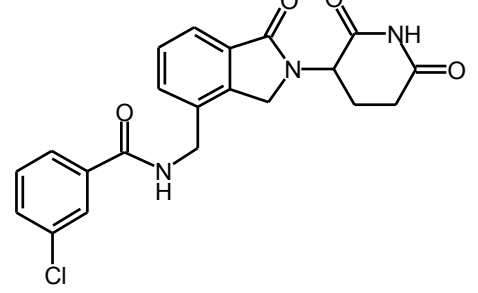
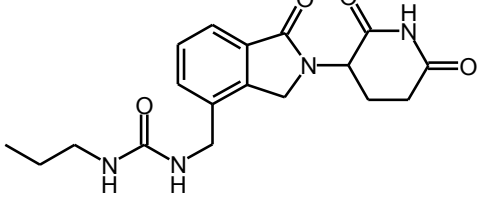
7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де арил або гетероарил являє собою феніл, піридил або нафтил.

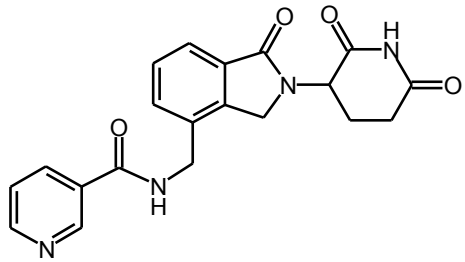
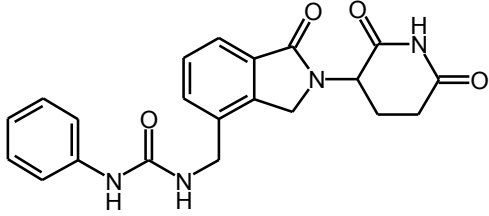
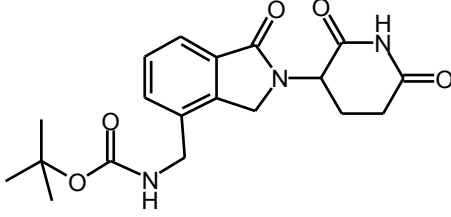
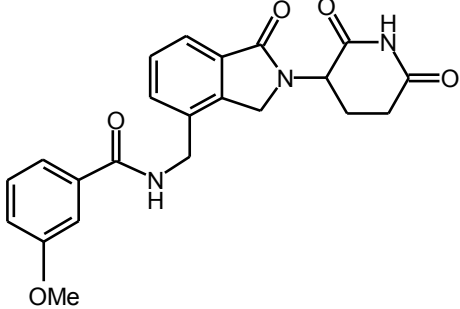
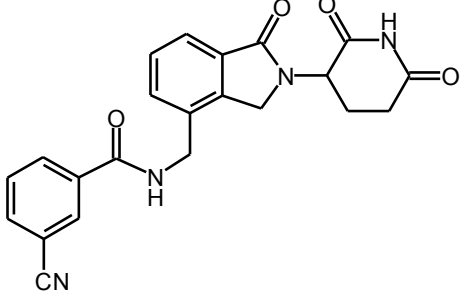
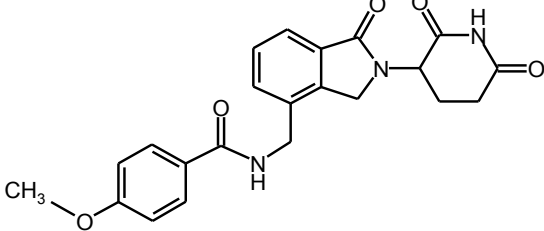
8. Сполука за п. 1, що має структуру:

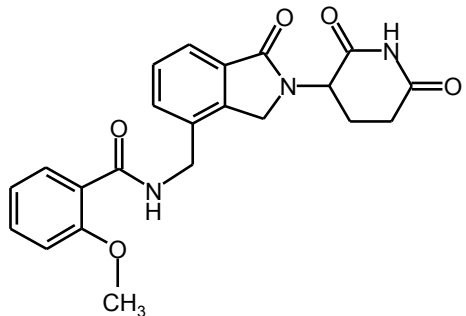
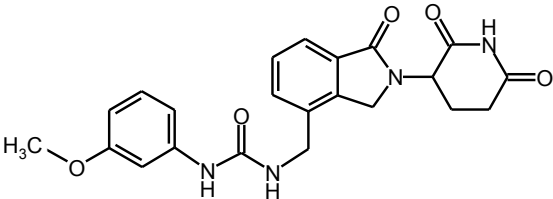
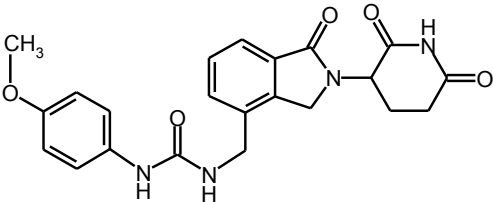
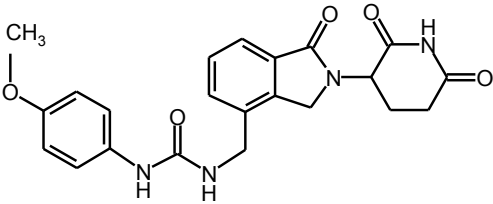
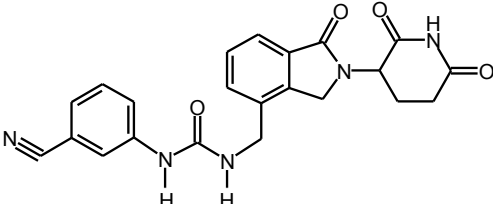
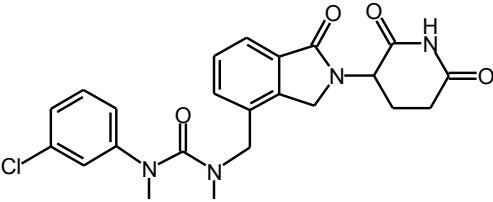
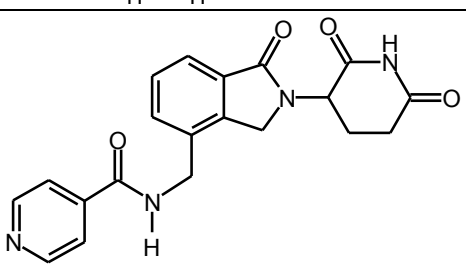
(13) C2

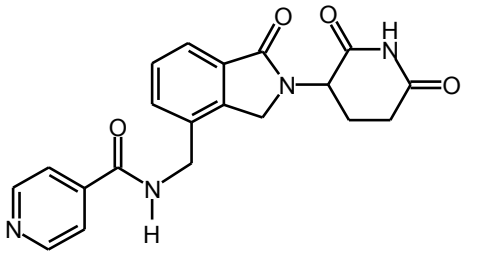
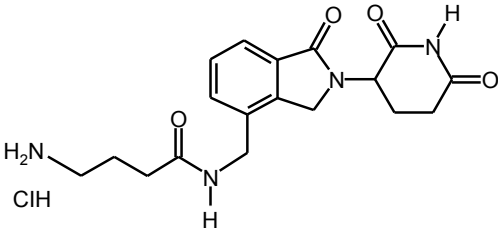
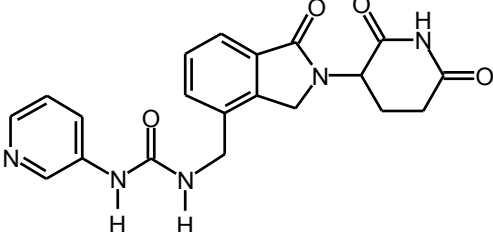
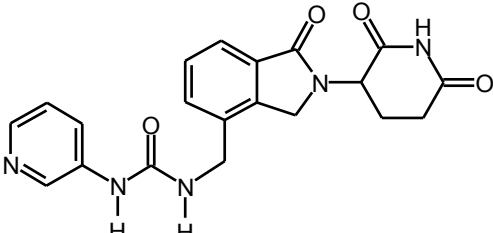
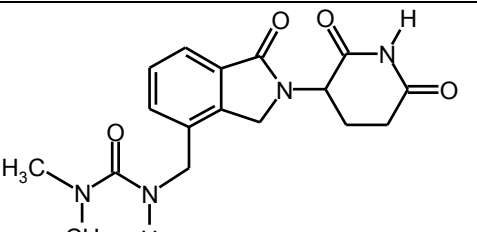
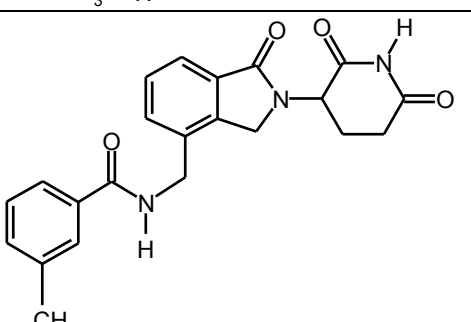
(11) 91560

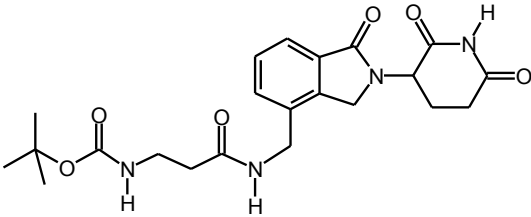
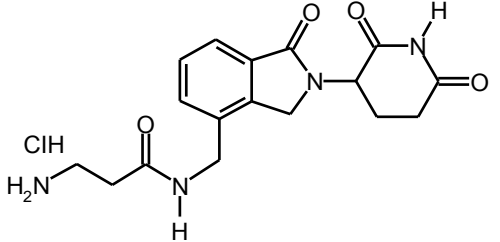
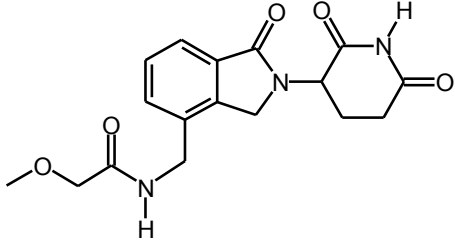
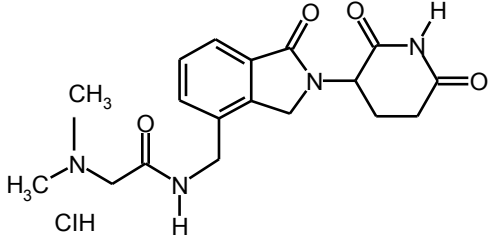
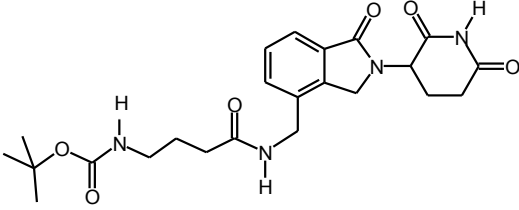
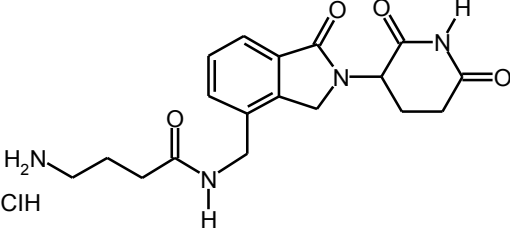
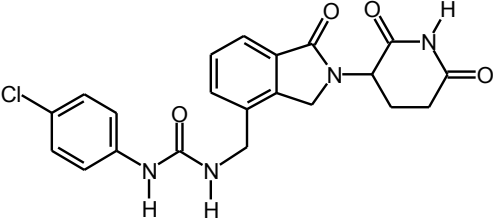
(19) UA

1		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фенілацетамід
2		1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
3		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
4		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід фуран-2-карбонової кислоти
5		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бутирамід
6		3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
7		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-пропілсечовина

8		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]нікотинамід
9		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фенілсечовина
10		трет-бутиловий ефір [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбамінової кислоти
11		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-метоксибензамід
12		3-ціано-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
13		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензамід

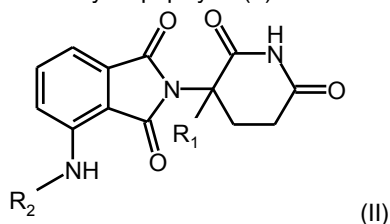
14		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксибензамід
15		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксифеніл)сечовина
16		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовина
17		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовина
18		1-(3-ціанофеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
19		1-(3-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
20		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ізонікотинамід

21		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піридин-2-карбонової кислоти
22		1-бензил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
23		1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
24		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-3-ілсечовина
25		3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовина
26		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензамід

27		трет-бутиловий ефір (2-([2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл)етил)-карбамінової кислоти
28		гідрохлорид 3-аміно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]пропіонаміду
29		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксіяцетамід
30		гідрохлорид 2-диметиламіно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду
31		трет-бутиловий ефір (3-([2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл)пропіл)-карбамінової кислоти
32		гідрохлорид 4-аміно-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бутираміду
33		1-(4-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

34		1-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
35		1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]тіосечовина
36		3,4-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
37		1-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
38		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-1-ілсечовина
39		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-2-ілсечовина

9. Сполука формули (II)



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де

R₁ являє собою атом водню або метил; і

R₂ являє собою (C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений одним або більше (C₁-C₈)алкілами, необов'язково заміщеними NH₂, NH(CH₃) або N(CH₃)₂; (C₁-C₄)алкокси, необов'язково заміщеними NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, або 3-6-членний гетероциклоалкіл; (C₃-C₆)циклоалкіл; (C₅-C₁₀)арилокси; гідрокси;

NH₂; NH(CH₃); N(CH₃)₂; CH₃-CH₂-CH₂-; галоген; або -O-CH₂-O-;

(C₃-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше (C₁-C₄)алкокси;

(C₁-C₂)алкіл, необов'язково заміщений карбоксиллом;

(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₆)циклоалкіл; або

5-10-членний гетероцикл;

за умови, що, якщо R₂ являє собою пентил, то R₁ являє собою метил.

10. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₂ являє

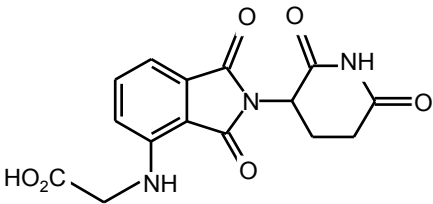
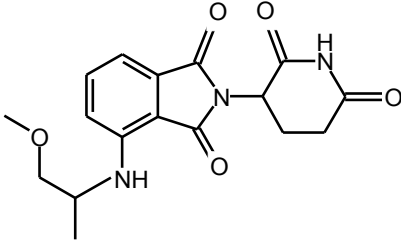
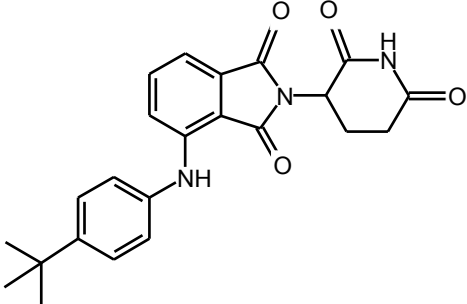
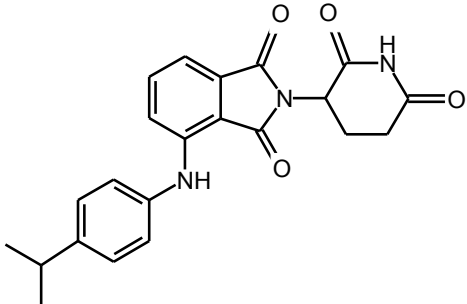
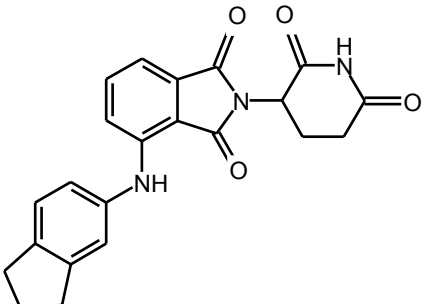
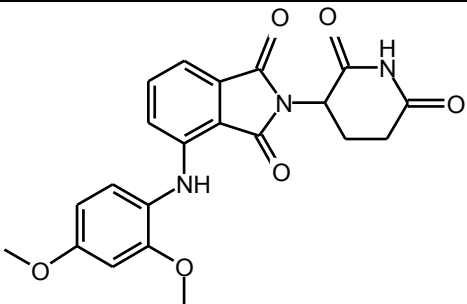
собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше (C₁-C₄)алкокси або -O-CH₂-O-.

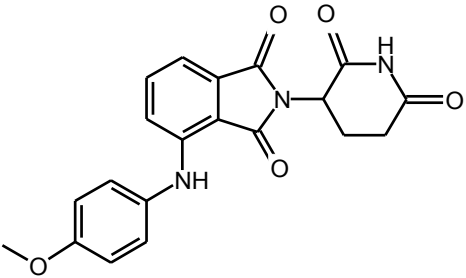
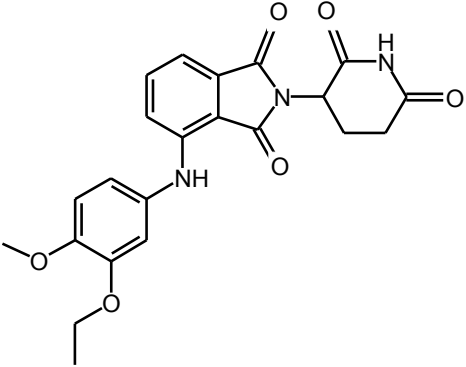
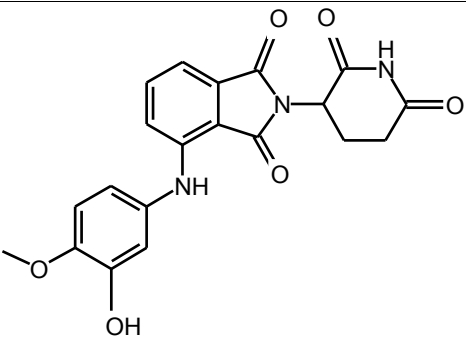
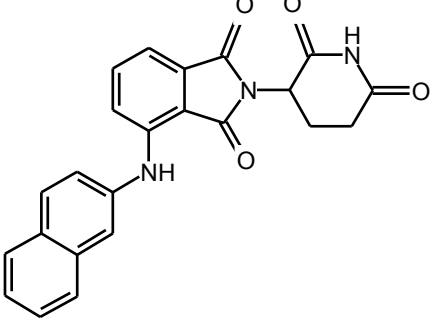
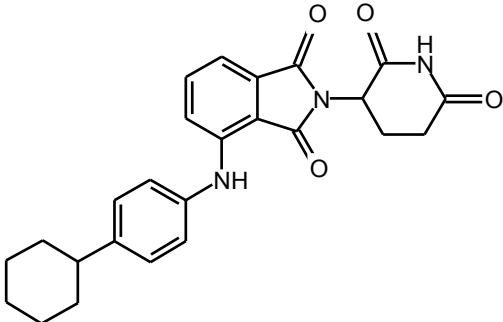
11. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₂ являє собою (C₃-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше (C₁-C₄)алкокси.

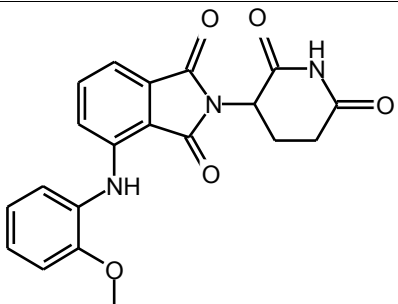
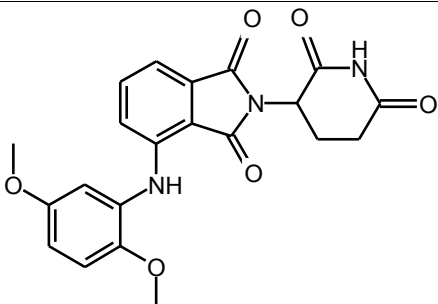
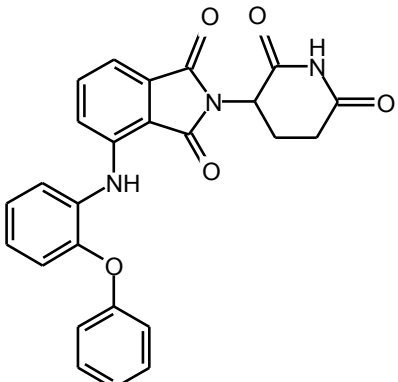
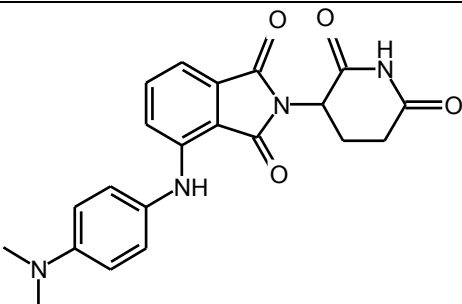
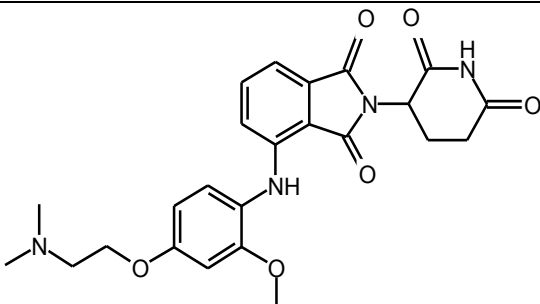
12. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₂ являє собою феніл, заміщений одним або більше (C₂-C₄)алкілами, що заміщені N(CH₃)₂.

13. Сполука за п. 10, що має структуру:

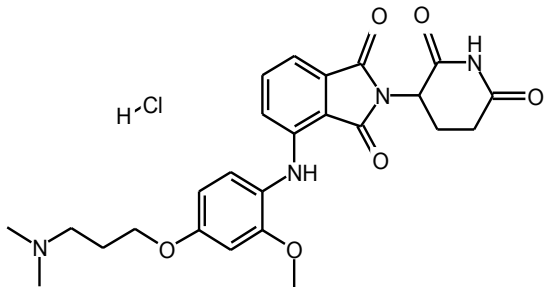
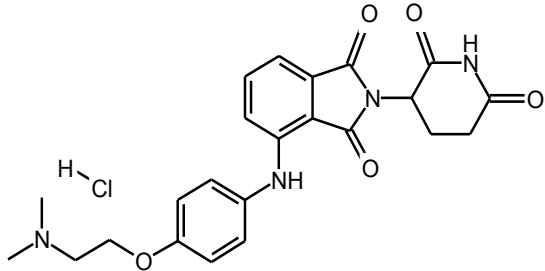
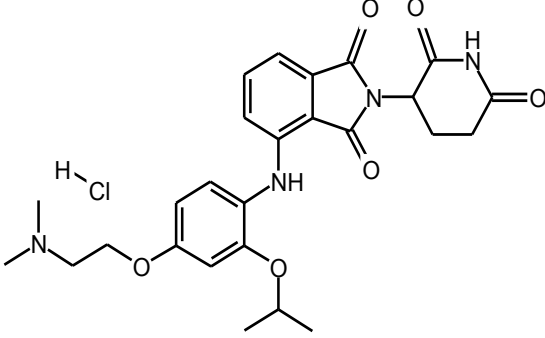
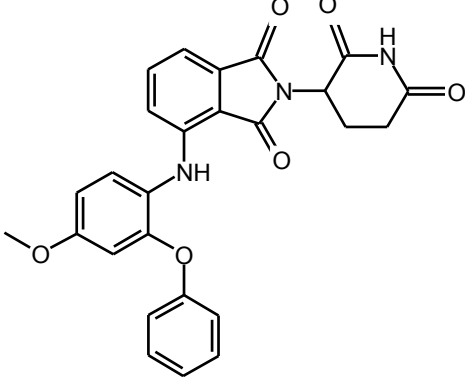
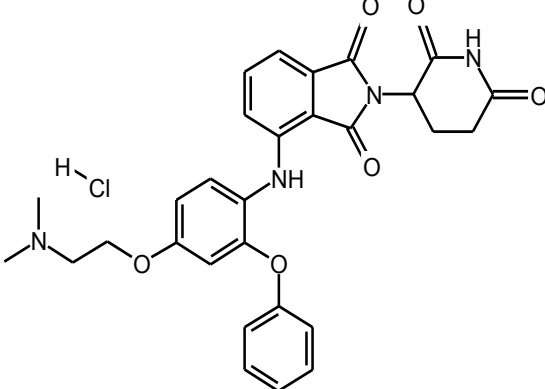
40		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-феніламіноізоіндол-1,3-діон
41		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-метилендіоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
42		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-диметоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
43		2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-пентиламіноізоіндол-1,3-діон
44		4-(циклопропілметиламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

45		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтова кислота
46		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(2-метокси-1-метилетиламіно)ізоіндол-1,3-діон
47		4-(4-трет-бутилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
48		4-(4-ізопропілфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
49		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(індан-5-іламіно)ізоіндол-1,3-діон
50		4-(2,4-диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

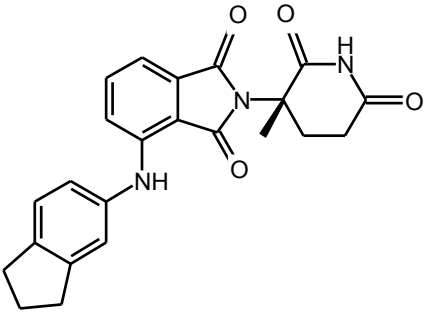
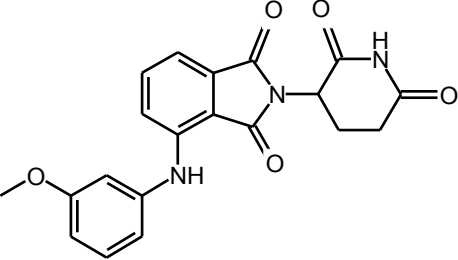
51		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
52		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-етокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
53		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
54		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(нафталін-2-іламіно)ізоіндол-1,3-діон
55		4-(4-циклогексилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

56		4-(2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
57		4-(2,5-диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
58		4-(2-феноксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
59		4-(4-диметиламінофеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
60		4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

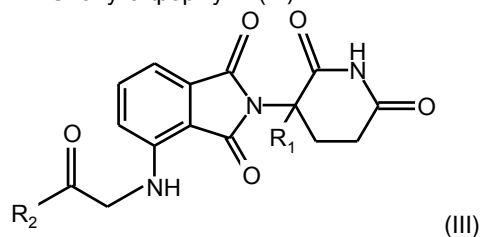
61		гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону
62		гідрохлорид 4-[2-(2-диметиламіноетокси)-4-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону
63		гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону
64		4-(4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
65		гідрохлорид 4-(4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону

66		гідрохлорид 4-[4-(3-диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону
67		4-[4-(2-диметиламіноетокси)-феніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
68		4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-ізопропоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
69		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метокси-2-феноксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
70		4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-феноксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

71		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]-ізоіндол-1,3-діон
72		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]-ізоіндол-1,3-діон
73		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діон
74		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діон
75		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]-ізоіндол-1,3-діон
76		4-(2,4-диметоксифеніламіно)-2-[(3S)-3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл]ізоіндол-1,3-діон

77		4-((індан-5-іламіно)-2-((3S)-3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
78		2-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

14. Сполука формули (III)



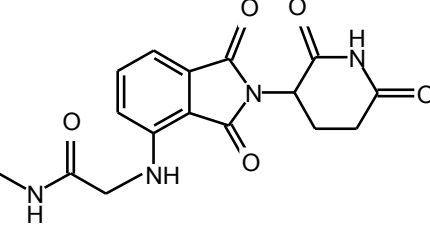
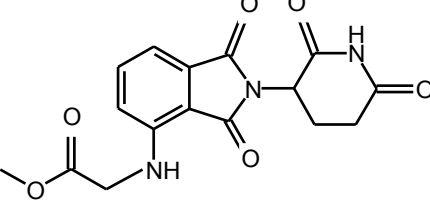
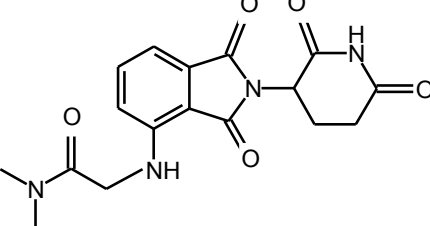
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де
R₁ являє собою атом водню або метил; і

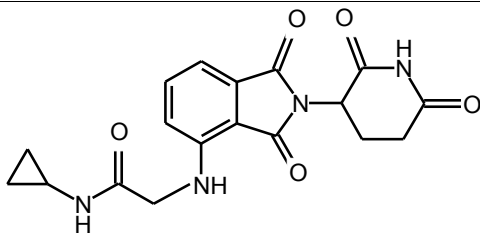
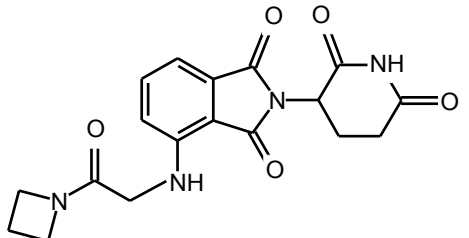
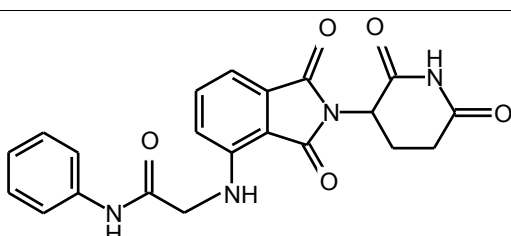
R₂ являє собою аміногрупу, необов'язково заміщену одним або більше (C₁-C₆)алкілами, (C₃-C₆)циклоалкілами або фенілами; 3-6-членний гетероциклоалкіл або (C₁-C₄)алкокси.

15. Сполука за п. 14 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₂ являє собою -NH(CH₃) або -N(CH₃)₂.

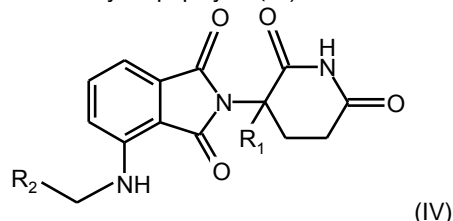
16. Сполука за п. 14 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R₂ являє собою (C₃-C₆)циклоалкіл.

17. Сполука за п. 14, що має структуру:

79		2-[2-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно)-N-метилацетамід
80		метилловий ефір [2-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно)оцтової кислоти
81		2-[2-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно)-N-метилацетамід

82		N-циклопропіл-2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]ацетамід
83		4-(2-(азетидин-1-іл)-2-оксоетиламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндолин-1,3-діон
84		2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]-N-фенілацетамід

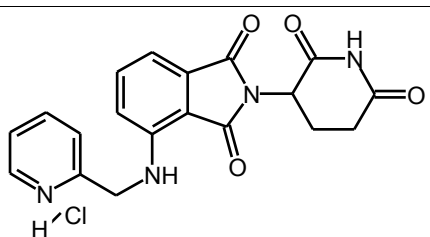
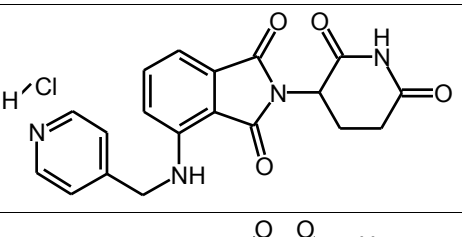
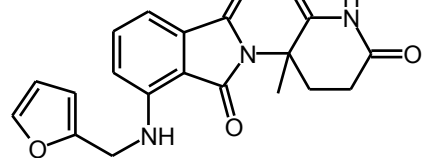
18. Сполука формули (IV)



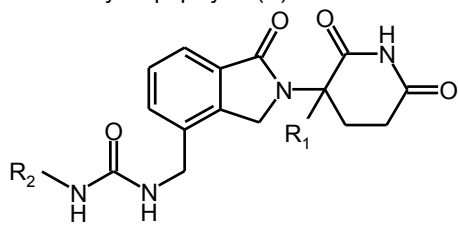
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R_1 являє собою атом водню або метил; і R_2 являє собою 5-6-членний гетероарил;

за умови, що, якщо R_2 являє собою фуран або тіофен, то R_1 являє собою метил; і за умови, що, якщо R_2 являє собою піридин, то піридин не приєднаний до ядра в 3-положенні.

19. Сполука за п. 18, що має структуру:

85		гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[(піридин-2-ілметил)аміно]ізоіндол-1,3-діону
86		гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[(піридин-4-ілметил)аміно]ізоіндол-1,3-діону
87		4-[(фуран-2-ілметил)аміно]-2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

20. Сполука формули (V)



(V)

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де

R_1 являє собою атом водню або метил; i являє собою атом водню; метил; етил; феніл, заміщений одним або більше (C_1 - C_6)алкілами, галогенами, (C_1 - C_4)алкокси, ціано або $-O-CH_2-O-$;

нафтил, необов'язково заміщений одним або більше (C_1 - C_6)алкілами, галогенами, (C_1 - C_4)алкокси або ціано; або

5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше (C_1 - C_6)алкілами, галогенами, (C_1 - C_4)алкокси або ціано;

за умови, що, якщо R_2 являє собою етил, то R_1 являє собою метил; i

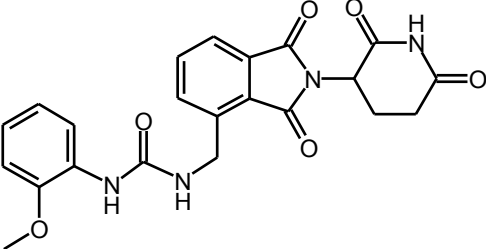
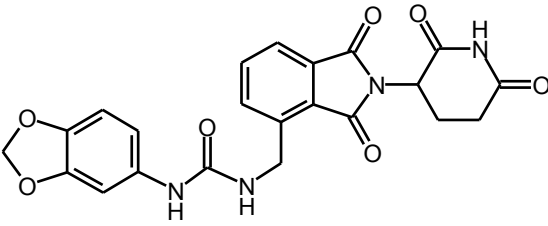
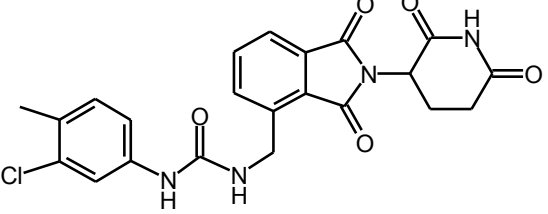
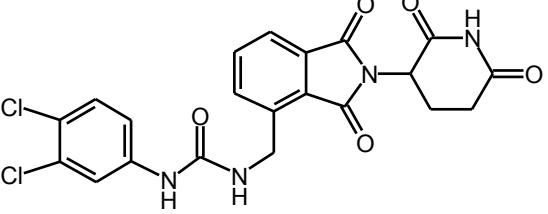
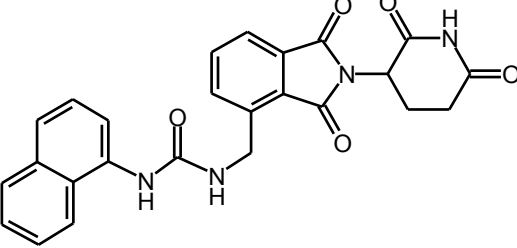
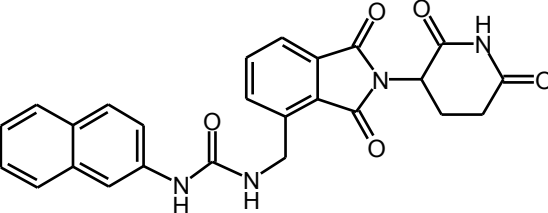
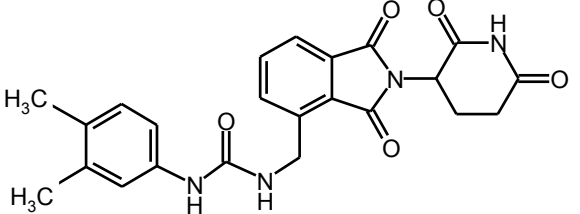
за умови, що, якщо R_2 являє собою піридин, то піридин не приєднаний до ядра в 3-положенні.

21. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R_2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше метилами, галогенами, (C_1 - C_4)алкокси, ціано або $-O-CH_2-O-$.

22. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R_2 являє собою нафтил.

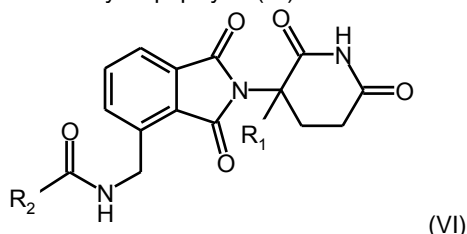
23. Сполука за п. 20, що має структуру:

88		1-етил-3-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
89		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксифеніл)сечовина
90		1-(3-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
91		1-(3-ціанофеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
92		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовина

93		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовина
94		1-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
95		1-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
96		1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
97		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-1-ілсечовина
98		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-2-ілсечовина
99		1-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

100		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-мета-толілсечовина
101		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-2-ілсечовина
102		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-пара-толілсечовина
103		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-орто-толілсечовина
104		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

24. Сполука формули (VI)



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де

R_1 являє собою атом водню або метил; і

R_2 являє собою $N(CH_3)_2$;

(C_0-C_1) алкіл- (C_6-C_{10}) арил, заміщений одним або більше метилами, необов'язково заміщеними одним або більше атомами галогену; (C_1-C_4) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену; або галоген;

(C_0-C_1) алкіл- $(5-10)$ -членний гетероарил), необов'язково заміщений одним або більше (C_1-C_4) алкілами, (C_1-C_4) алкокси або галогенами; або $(5-6)$ -членний гетероарил)феніл, де гетероарил і феніл, кожен незалежно, є необов'язково заміщеними одним або більше (C_1-C_4) алкілами або (C_1-C_4) алкокси;

за умови, що R_2 не є незаміщеним піридином, фураном або тіофеном.

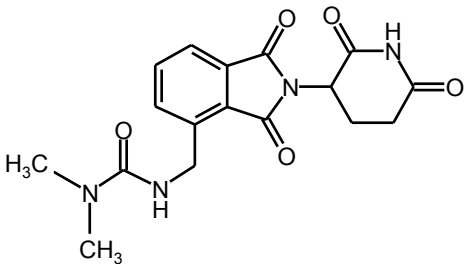
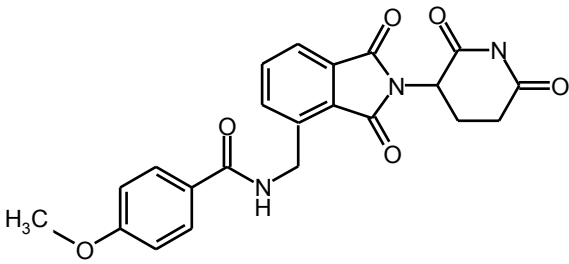
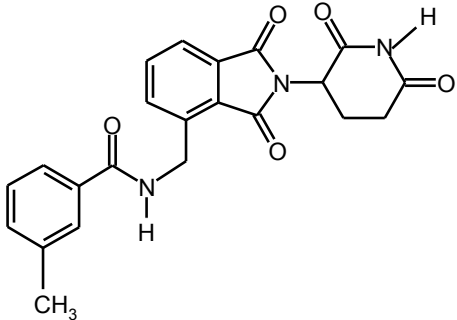
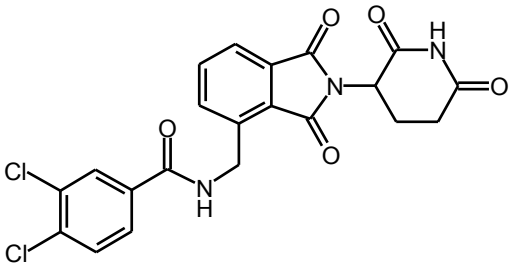
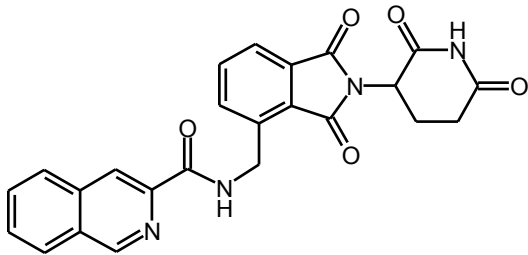
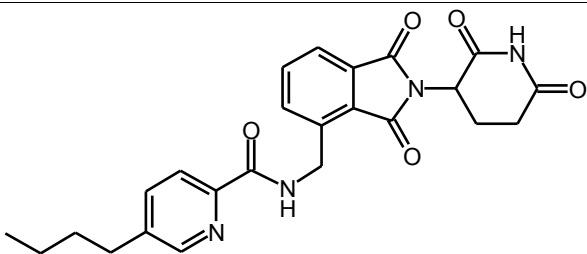
25. Сполука за п. 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R_2 являє собою феніл, заміщений одним або більше метилами, (C_1-C_4) алкокси або галогенами.

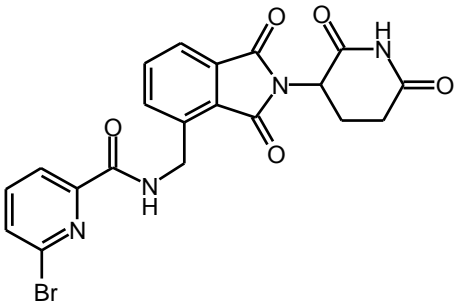
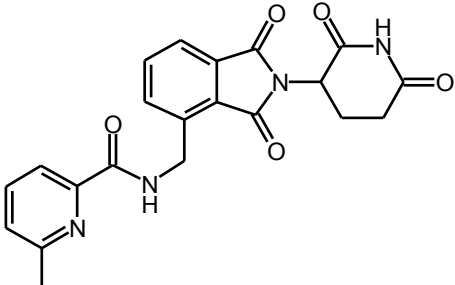
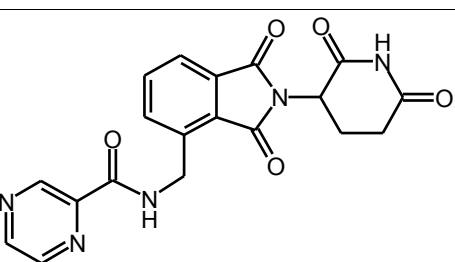
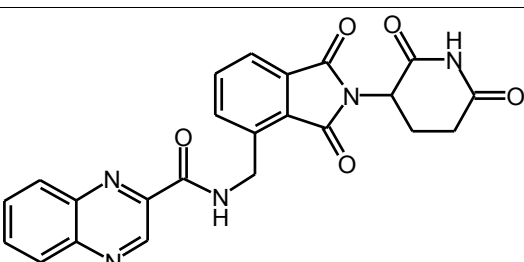
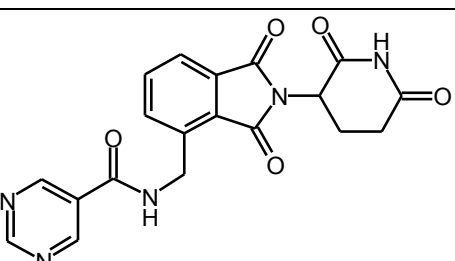
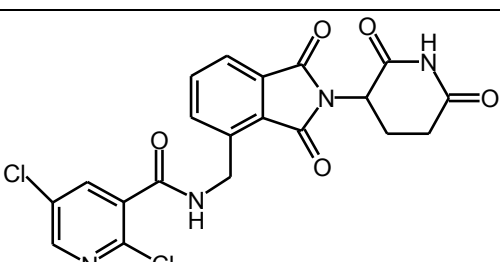
26. Сполука за п. 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R_2 являє собою піразин, піримідин, хіноксалін або ізохінолін, необов'язково заміщений одним або більше (C_1-C_4) алкілами або галогенами.

27. Сполука за п. 24 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де R_2 являє

собою 5-членний гетероарил, заміщений одним або більше (C₁-C₄)алкілами.

28. Сполука за п. 24, що має структуру:

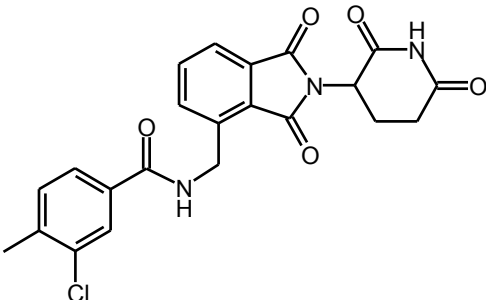
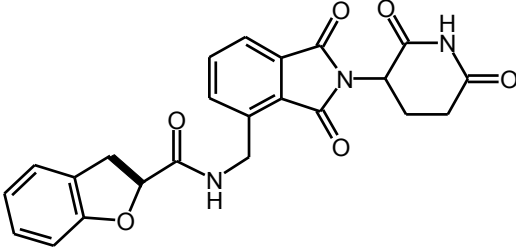
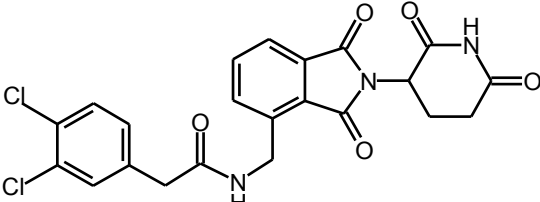
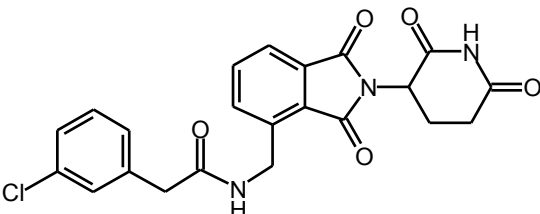
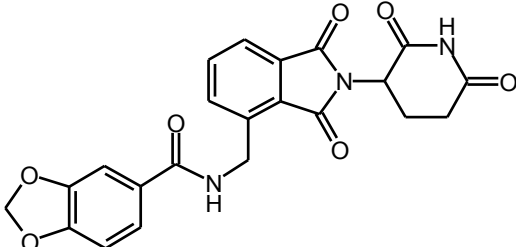
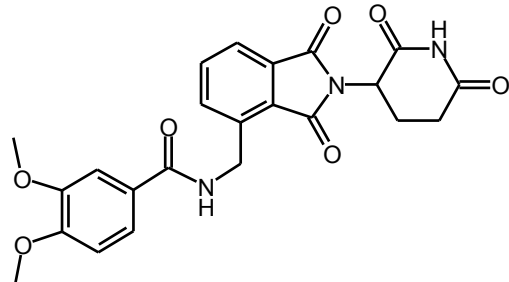
105		3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовина
106		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензамід
107		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензамід
108		3,4-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
109		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід ізохінолін-3-карбонової кислоти
110		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 5-бутилпіридин-2-карбонової кислоти

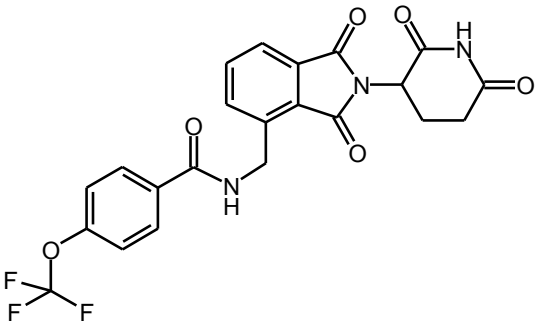
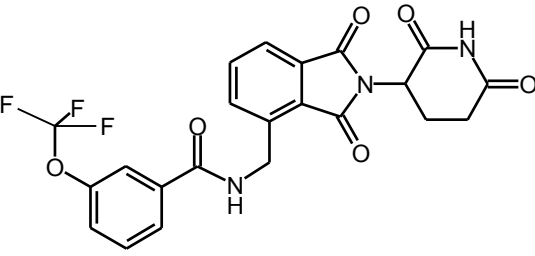
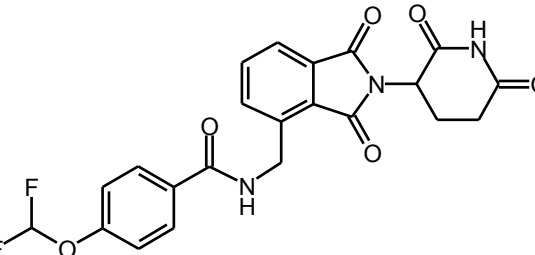
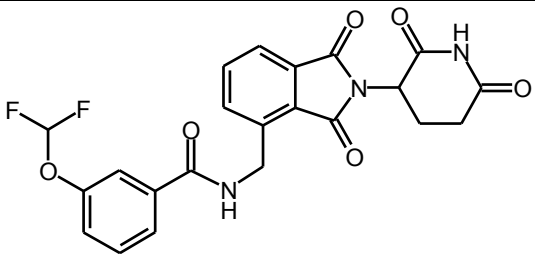
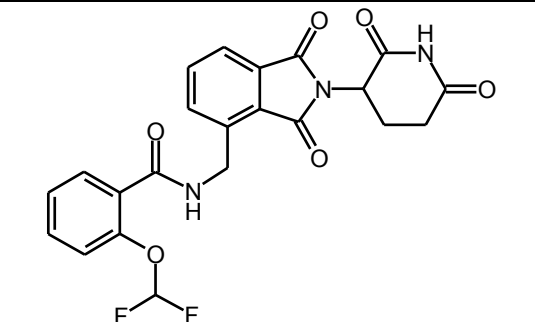
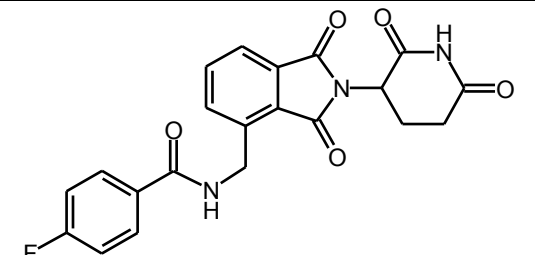
111		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-бромпіридин-2-карбонової кислоти
112		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
113		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піразин-2-карбонової кислоти
114		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід хіноксалін-2-карбонової кислоти
115		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піримідин-5-карбонової кислоти
116		2,5-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]нікотинамід

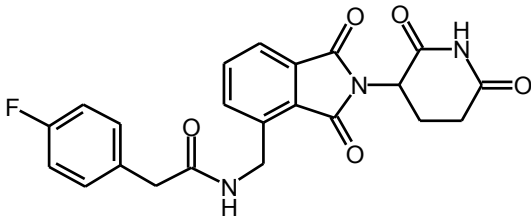
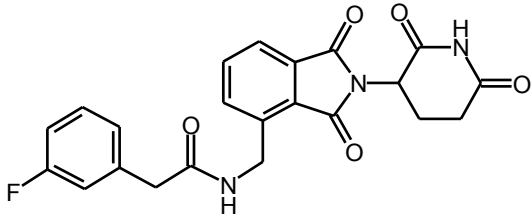
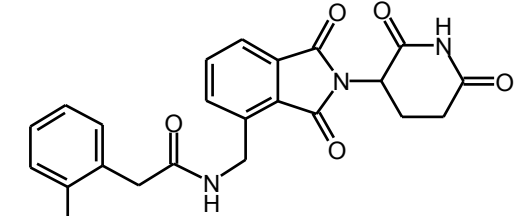
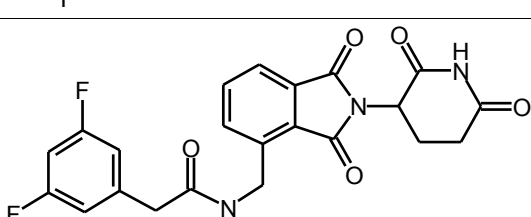
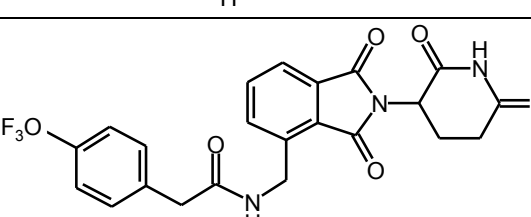
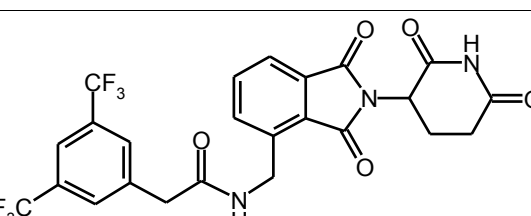
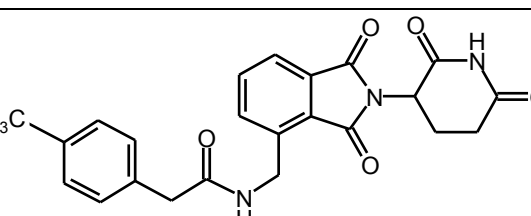
117		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-(3-етокси-4-метоксифеніл)піридин-2-карбонової кислоти
118		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 1H-індол-2-карбонової кислоти
119		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти
120		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти
121		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 1-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти

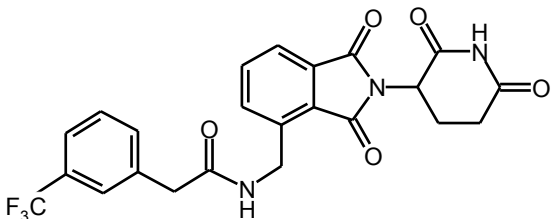
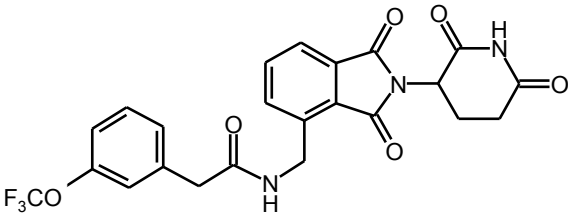
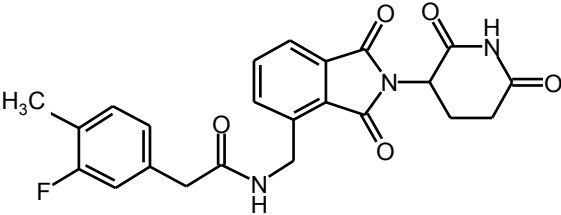
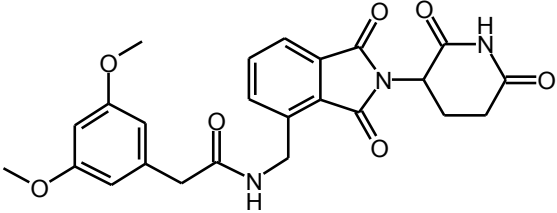
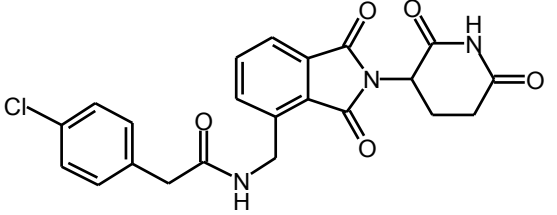
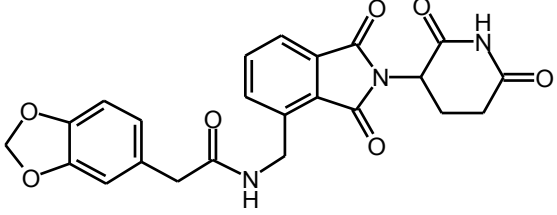
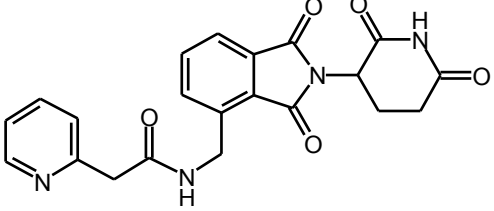
122		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 3-метил-3H-імідазол-4-карбонової кислоти
123		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-трифторметилбензамід
124		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметиламід 5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-карбонової кислоти
125		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-трифторметилбензамід
126		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-дифторбензамід

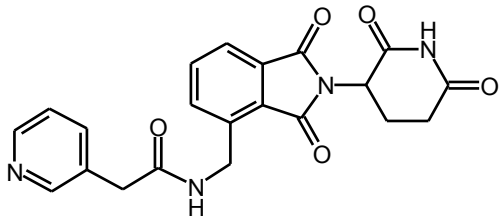
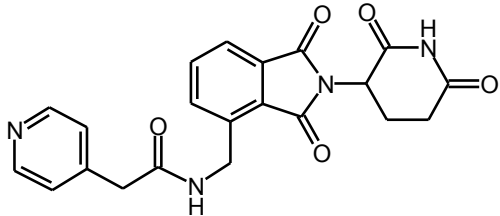
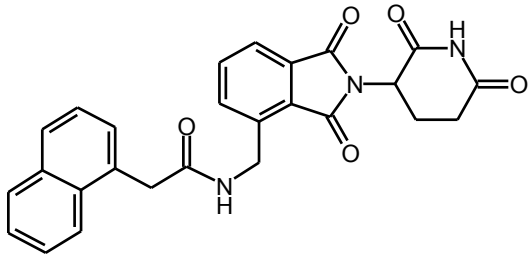
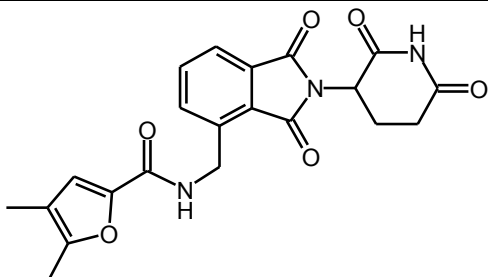
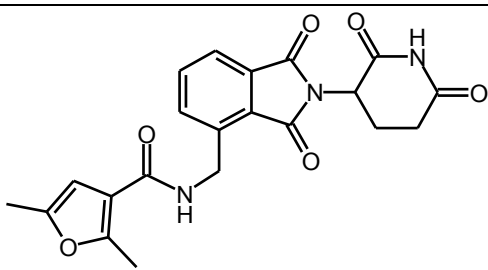
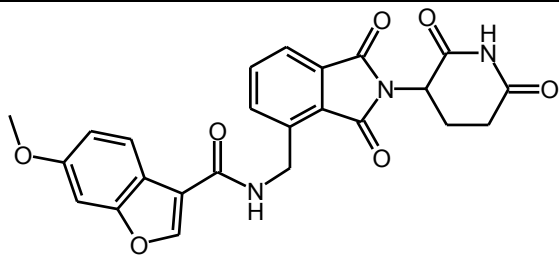
127		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фторбензамід
128		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензамід
129		3,5-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
130		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,5-дифторбензамід
131		4-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
132		2-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід

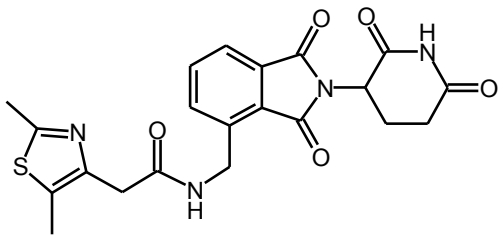
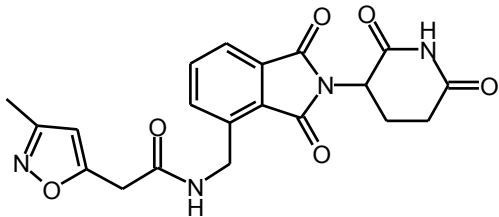
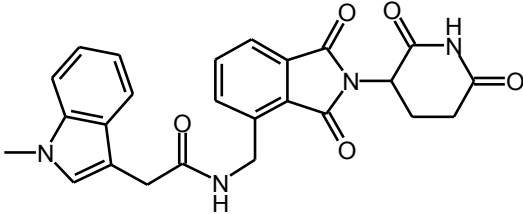
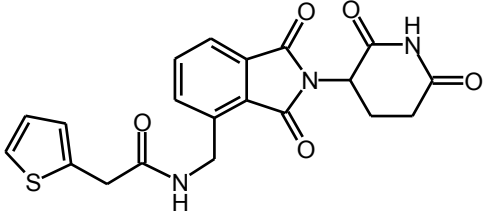
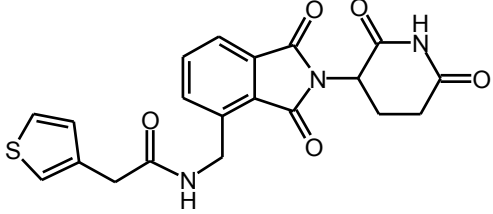
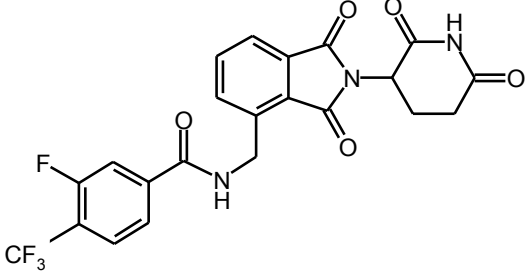
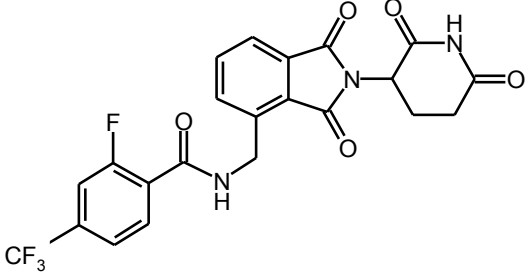
133		3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензамід
134		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензофуран-2-карбонової кислоти
135		2-(3,4-дихлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
136		2-(3-хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
137		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти
138		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-диметоксибензамід

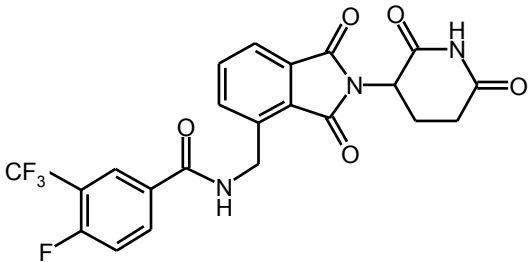
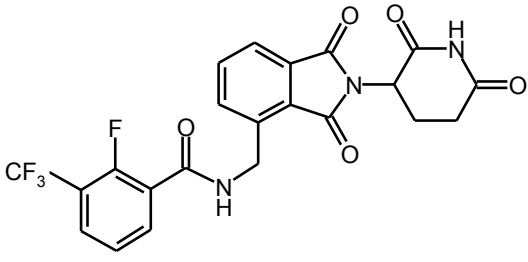
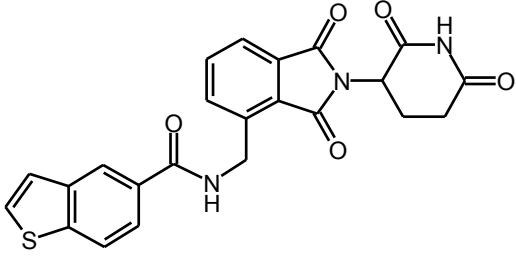
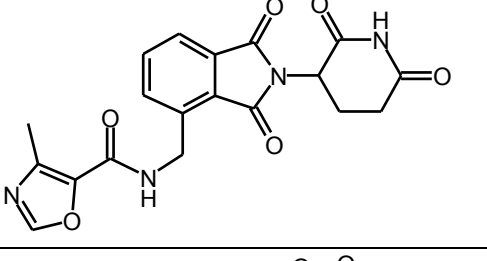
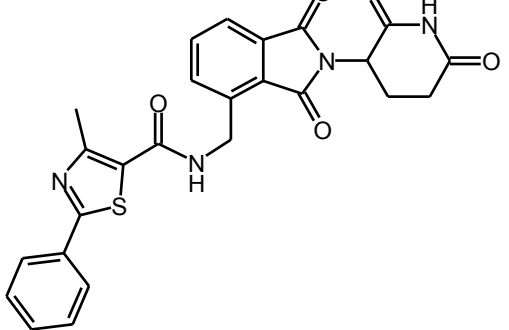
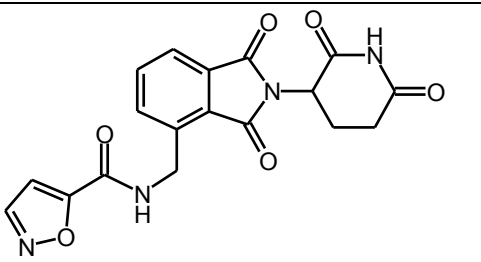
139		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-трифторметоксибензамід
140		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-трифторметоксибензамід
141		4-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
142		3-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
143		2-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
144		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фторбензамід

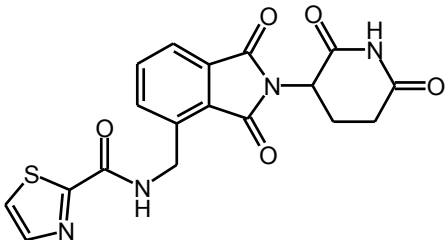
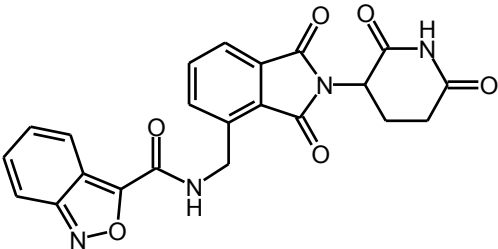
145		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-фторфеніл)ацетамід
146		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фторфеніл)ацетамід
147		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(2-фторфеніл)ацетамід
148		2-(3,5-дифторфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
149		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметоксифеніл)-ацетамід
150		2-(3,5-бис-трифторметилфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
151		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметилфеніл)-ацетамід

152		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметилфеніл)-ацетамід
153		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметоксифеніл)-ацетамід
154		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фтор-4-метилфеніл)ацетамід
155		2-(3,5-диметоксифеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
156		2-(4-хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
157		2-бензо[1,3]діоксо-5-іл-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
158		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-2-ілацетамід

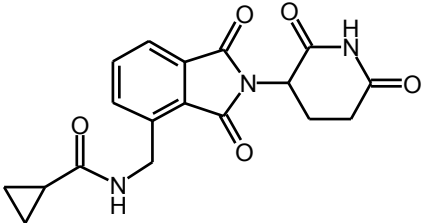
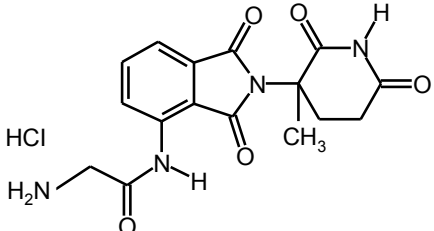
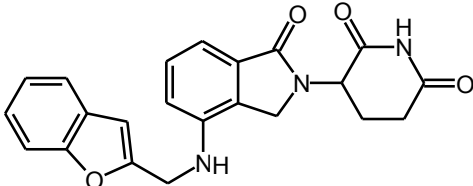
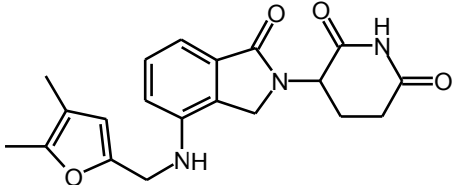
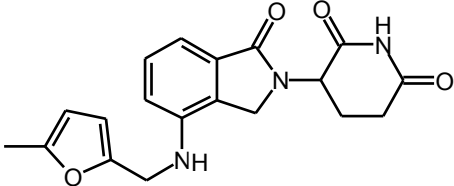
159		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-3-іацетамід
160		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридин-4-іацетамід
161		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-нафталін-4-іацетамід
162		2-(4,5-диметилфуран-2-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
163		2-(2,5-диметилфуран-3-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
164		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(6-метоксибензофуран-3-іл)ацетамід

165		2-(2,5-диметил-1,3-тіазол-4-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
166		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-метилізоксазол-5-іл)ацетамід
167		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(1-метил-1H-індол-3-іл)-ацетамід
168		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-2-ілацетамід
169		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-2-ілацетамід
170		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фтор-4-трифторметилбензамід
171		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фтор-4-трифторметилбензамід

172		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фтор-3-трифторметилбензамід
173		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фтор-3-трифторметилбензамід
174		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[b]тіофен-5-карбонової кислоти
175		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 4-метилоксазол-5-карбонової кислоти
176		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметиламід 4-метил-2-фенілтіазол-5-карбонової кислоти
177		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти

178		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід тіазол-2-карбонової кислоти
179		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[с]ізоксазол-3-карбонової кислоти

29. Сполука формули або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер:

180		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід циклопропанкарбонової кислоти
181	 HCl	2-аміно-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]ацетамід
182		3-{4-[(бензофуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діон
183		3-{4-[(4,5-диметилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діон
184		3-{4-[(5-метилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діон

30. Сполука формули за п. 29 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, що є стереоізомерно чистим (R)-ізомером, стереоізомерно чистим (S)-ізомером або їх рацемічною сумішшю.

31. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з п. 1, 9, 14, 18, 20, 24 або 29 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер.

32. Спосіб лікування, контролю або запобігання захворюванню або розладу, що включає введення пацієнту, якому потрібно таке лікування, контроль або запобігання, терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки за пп. 1, 9, 14, 18, 20, 24 або 29 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомера, де захворювання або розлад являє собою рак, розлад, опосередкований ангіогенезом, біль, дегенерацію жовтої плями або родинний синдром, захворювання шкіри, легеневий розлад, опосередкований азбестом розлад, паразитичну хворобу, імунodefіцитний розлад,

розлад ЦНС, ушкодження ЦНС, атеросклероз або родинний розлад, дисфункцію сну або родинний розлад, гемоглобінопатію або родинний розлад або опосередкований TNF α розлад.

33. Спосіб за п. 32, що додатково включає введення одного або більше додаткових активних агентів.

34. Спосіб за п. 32, де сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер вводять перорально або парентерально.

35. Стандартна лікарська дозована форма, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1, 9, 14, 18, 20, 24 або 29 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер.

36. Стандартна лікарська дозована форма за п. 35, що є придатною для перорального або парентерального введення.

37. Стандартна лікарська дозована форма за п. 36, що є придатною для перорального введення.

38. Стандартна лікарська дозована форма за п. 37, що являє собою таблетку або капсулу.

Ця заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США №60/712387, опублікованої 31 серпня 2005 року, весь зміст якої включений в опис за допомогою посилання.

Даний винахід стосується сполук ряду ізоіндолімідів. Також описані фармацевтичні композиції, що включають дані сполуки, способи лікування, запобігання і контролю різних розладів.

2.1. Патологія раку й інших хвороб

Рак характеризується головним чином збільшенням числа аномальних клітин, вироблених від даної нормальної тканини, інвазією сусідніх тканин цими аномальними клітинами, або поширенням лімфатичних або кровотвірних злоякісних клітин у регіонарні лімфатичні вузли й у віддалені ділянки (метастаз). Клінічні дані і молекулярно-біологічні дослідження показують, що рак являє собою багатостадійний процес, що починається з незначних переднеопластичних змін, що можуть у визначених умовах прогресувати в неоплазію. Неопластичне ушкодження може еволюціонувати як клон і поставити нарістаючий обсяг для інвазії, росту, метастазу і гетерогенності, особливо в умовах, в яких неопластичні клітини уникають імунного нагляду організму-хазяїна. Roitt, L, Brostoff, J. і Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993). Існує величезна кількість видів раків, що описані детально в медичній літературі. Приклади містять у собі рак легенів, товстої кишки, прямої кишки, простати, молочної залози, мозку і кишечника. Поширення раку продовжує рости з загальним віком популяції, у міру розвитку нових видів раку і в міру росту сприйнятливої популяції (наприклад, людей, інфікованих СНІД або таких, що надмірно піддаються дії сонячного світла). Однак, альтернативи для лікування раку обмежені. Наприклад, у випадку раків крові (наприклад, множинної мієломи), доступними є нечисленні альтернативи лікування, особливо коли традиційна хіміотерапія зазнає невдачі і пересадження кісткового

мозку не показане. Тому існує величезний попит на нові способи і композиції, що можуть бути застосовані для лікування ракових пацієнтів.

Багато типів раків асоціюються з утворенням нових кровоносних судин, із процесом, відомим як ангіогенез. Були описані кілька механізмів, залучених в утворюючий пухлину ангіогенез. Найбільш прямий з цих механізмів являє собою секрецію пухлинними клітинами цитокінів з ангіогенними властивостями. Приклади цих цитокінів включають кислотний і основний ростовий фактор фібробластів (a,b-FGF), ангіогенін, фактор росту ендотелію судин (VEGF) і TNF- α . Альтернативно, пухлинні клітини можуть вивільняти ангіогенні пептиди через продукцію протеаз і наступного розпаду екстраклітинного матриксу, при якому деякі цитокіни зберігаються (наприклад, b-FGF). Ангіогенез може також індукуватися побічно через набір запальних клітин (особливо макрофагів) і з наступним вивільненням ними ангіогенних цитокінів (наприклад, TNF- α , b-FGF).

Множина інших захворювань і розладів також асоціюються з, або характеризуються, небажаним ангіогенезом. Наприклад, підвищений або нерегульований ангіогенез залучений у ряд захворювань і медичних станів, включаючи, без обмеження, очні неоваскулярні хвороби, хороїдальні неоваскулярні хвороби, неоваскулярні хвороби сітківки, почервоніння райдужної оболонки (ре васкуляризація кута), вірусні хвороби, генетичні хвороби, запальні хвороби, алергійні хвороби й аутоімунні хвороби. Приклади таких хвороб і станів включають, без обмеження: діабетичну ретинопатію; ретинопатію недоношеності; рогівкове відторгнення трансплантата; неоваскулярну глаукому; ретролентальну фіброплазію і проліферативну вітреоретінопатію.

Відповідно до цього, сполуки, що можуть контролювати ангіогенез або інгібують продукцію визначених цитокінів, включаючи TNF- α , можуть бути

застосовані при лікуванні і запобіганні різних захворювань і станів.

2.2. Способи лікування раку

В даний час терапія раку може включати хірургічне втручання, хіміотерапію, гормональну терапію і/або лікування опроміненням для видалення неопластичних клітин у пацієнта (див., наприклад, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein і Federman, eds., глава 12, розділ IV). Недавно, терапія раку могла б також включати біологічну або терапію імунотерапією. Усі ці підходи створюють значні труднощі для пацієнта. Хірургічне втручання, наприклад, може бути протипоказане через здоров'я пацієнта або може бути неприйнятним для пацієнта.

Крім того, хірургічне втручання може не цілком видаляти неопластичну тканину. Рентгенотерапія є ефективною, тільки коли неопластична тканина виявляє більш високу чутливість до опромінення, ніж нормальна тканина. Рентгенотерапія також може часто викликати численні побічні ефекти. Гормональна терапія рідко проводиться як окрема терапія. Хоча гормональна терапія може бути ефективною, вона часто застосовується для запобігання або затримки рецидиву раку після того, як інші види лікування видалили більшість ракових клітин. Біологічні терапії і імунотерапії обмежені по числу і можуть продукувати побічні ефекти, такі як висипка або набрякання, грипоподібні симптоми, включаючи жар, озноби й апатію, проблеми зі шлунково-кишковим трактом або алергійні реакції.

Що стосується хіміотерапії, існують різноманітні хіміотерапевтичні агенти, доступні для лікування раку. Більшість ракових хіміотерапевтичних агентів діють через інгібування синтезу ДНК, або прямо, або побічно шляхом інгібування біосинтезу попередників дезоксирибонуклеотид-трифосфату для запобігання реплікації ДНК і супутнього клітинного розподілу. Gilman et al, Goodman and Gilman's; *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Незважаючи на наявність різноманітних хіміотерапевтичних агентів, хіміотерапія має багато перешкод. Stockdale, *Medicine*, vol. 3. Rubenstein і Federman, eds., ch.12, sect. 10, 1998. Майже всі хіміотерапевтичні агенти є токсичними, і хіміотерапія викликає значні і часто небезпечні побічні ефекти, включаючи виражену нудоту, придушення діяльності кісткового мозку і імуносупресію. Крім того, навіть при введенні комбінацій хіміотерапевтичних агентів множина пухлинних клітин є резистентними або розвивають резистентність до хіміотерапевтичних агентів. Фактично, ті клітини, що є резистентними до окремих хіміотерапевтичних агентів, застосовувані у процесі лікування, часто виявляють резистентність до інших ліків, навіть якщо такі агенти діють по іншому механізмі в порівнянні з тими з ліків, що застосовуються при специфічному лікуванні. Цей феномен позначається як плейотропна лікарська або мультилікарська резистентність. Завдяки лікарській резистентності, багато видів раків виявляють або здобувають несприйнятливості до стандартних хіміотерапевтичних методів лікування.

Інші хвороби або умови, асоційовані з, або такі, що характеризуються, небажаним ангиогенезом, також є важкими для лікування. Однак, деякі сполуки, такі як протамін, гепалін і стероїди, як було запропоновано, є придатними при лікуванні визначених специфічних захворювань. Taylor et al, *Nature* 297:307 (1982); Folkman et al, *Science* 221:719 (1983); і патенти США №5001116 і 4994443.

Проте, існує значна потреба в безпечних і ефективних способах лікування, запобігання і контролю раку й інших захворювань і станів, особливо для захворювань, що є несприйнятливими до стандартних терапій, таких як хірургічне втручання, рентгенотерапія, хіміотерапія і гормональна терапія, при зменшенні або уникненні токсичності і/або побічних ефектів, асоційованих із традиційними терапіями.

3. Суть винаходу

Цей винахід стосується, частково, сполук ряду ізоіндолімідів і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів (наприклад, гідратів), проліків або стереоізомерів.

Цей винахід також включає способи лікування і контролю різних хвороб або розладів. Способи включають введення пацієнту, що має потребу в такому лікуванні або контролі, терапевтично ефективною кількістю сполуки згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, стереоізомера або проліків.

Винахід також включає способи запобігання різних хвороб і розладів, що включають введення пацієнту, що має потребу в такому запобіганні, профілактично ефективною кількістю сполуки згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, стереоізомера, або проліків.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, стандартні лікарські форми, режими дозування і набори, що містять у собі сполуку згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер, клатрат або проліки.

4. Докладний опис винаходу

В одному варіанті здійснення, даний винахід включає сполуки ряду ізоіндолімідів і їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки. В іншому варіанті здійснення, цей винахід включає способи лікування, контролю і запобігання різних хвороб і розладів, що містять у собі введення пацієнту, що має потребу в такому лікуванні або запобіганні захворювання, або терапевтично профілактично ефективною кількістю сполуки згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, стереоізомера або проліків. Приклади хвороб і розладів розкриті в даному описі.

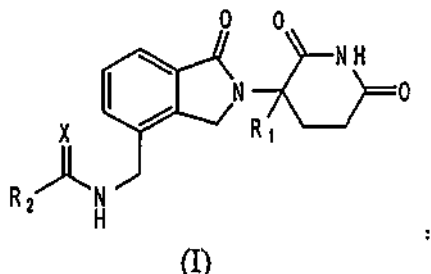
В окремих варіантах здійснення, сполука згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, стереоізомер, або проліки, вводиться в комбінації з іншим лікарським засобом ("другий (додатковий) активний агент") або лікуванням. Додаткові активні агенти включають невеликі молекули і великі молекули (наприклад, білки й антитіла), приклади яких розкриті в описі, а та-

кож стовбурові клітини. Способи, або терапії, що можуть бути застосовані в комбінації з введенням сполук згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, хірургічне втручання, переливання крові, імунотерапію, біологічну терапію, рентгено-терапію й інших не основані на ліках терапії, у даний час застосовувані для лікування, запобігання або контролю різних розкритих в описі розладів.

Це винахід також включає фармацевтичні композиції (наприклад, стандартні дозовані лікарські форми), що можуть бути використані в способах, розкритих в описі. Окремі фармацевтичні композиції включають сполуку згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, стереоізомер, або проліки і необов'язково другий активний агент.

4.1. Сполуки

В одному варіанті здійснення, винахід включає сполуки формули (I):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки,

де X являє собою O або S;

R₁ являє собою атом водню або метил;

R₂ являє собою (C₂-C₆)алкіл, виключаючи циклоалкіл; (C₄-C₆)циклоалкіл; (C₁-C₄)алкокси; (C₁-C₆)алкіл, заміщений (C₁-C₄)алкокси;

(C₀-C₁)алкілфеніл, де феніл є необов'язково заміщеним одним або більше галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілом, або ціано;

(C₀-C₁)алкіл-(5-6-членний гетероарил), де гетероарил є необов'язково заміщеним одним або більше (C₁-C₄) алкілом або галогеном; або

(C₀-C₃)алкіл-NR₃R₄; де

R₃ і R₄, кожен незалежно, являють собою:

атом водню; (C₁-C₆)алкіл; (C₃-C₆)циклоалкіл;

(C₀-C₁)алкіл-(C₆-C₁₀)арил, де арил є необов'язково заміщеним одним або більше (C₁-C₄)алкокси, галогеном, метилом, ціано, або -O-CH₂-O-;

(C₀-C₁)алкіл-(5-10-членний гетероарил), де гетероарил є заміщеним одним або більше (C₁-C₄)алкокси, галогеном, або метилом; або C(O)R₅; і

R₅ являє собою (C₁-C₄)алкокси або (C₁-C₂)алкіл-O-(C₁-C₂)алкіл;

за умови, що якщо один з R₃ і R₄ являє собою атом водню, то інший не є етилом.

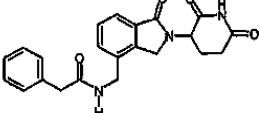
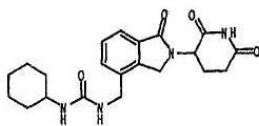
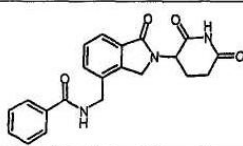
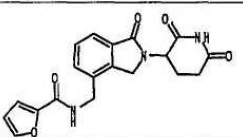
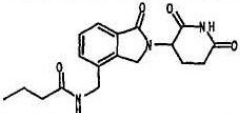
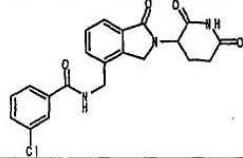
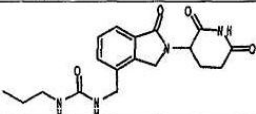
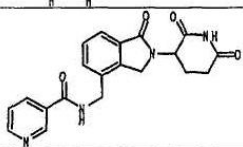
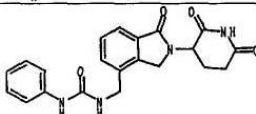
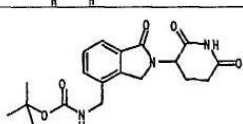
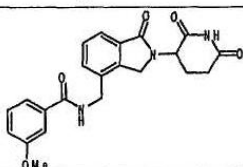
В одному варіанті здійснення, X являє собою O. В іншому варіанті здійснення, X являє собою S. В іншому варіанті здійснення, R₂ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше атомом галогену.

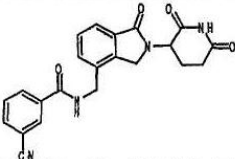
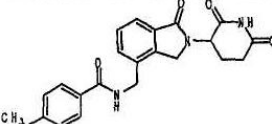
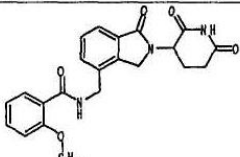
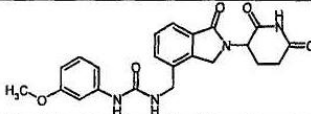
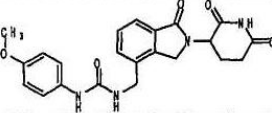
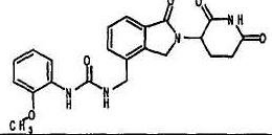
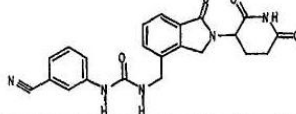
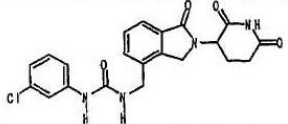
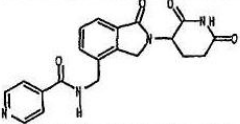
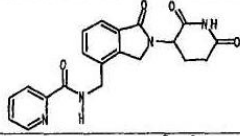
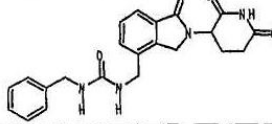
В іншому варіанті здійснення, R₂ являє собою NHR₄. У специфічному варіанті здійснення, R₄ являє собою (C₆-C₁₀)арил або 5-10-членний гетероарил, обидва необов'язково заміщені одним або більше (C₁-C₄)алкокси, галогеном і метилом. Зокрема, арил або гетероарил являє собою феніл, піридиніл, або нафтил.

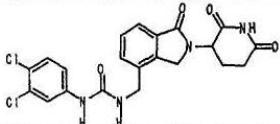
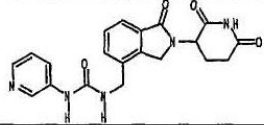
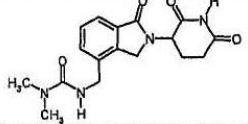
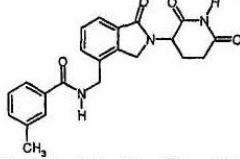
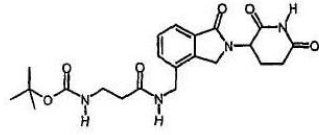
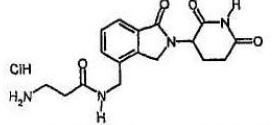
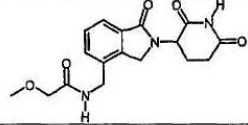
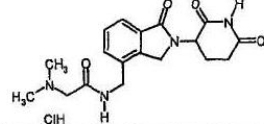
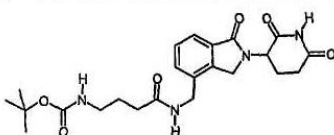
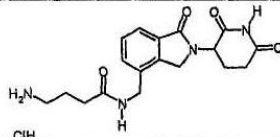
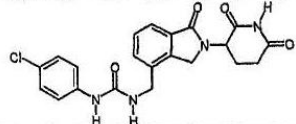
Приклади сполук формули (I) включають, без обмеження, ті, що перераховані в таблиці 1 нижче:

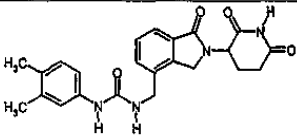
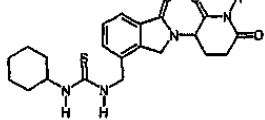
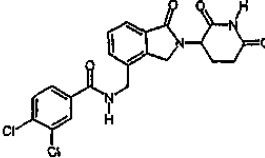
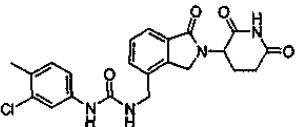
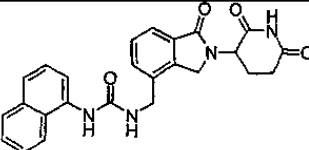
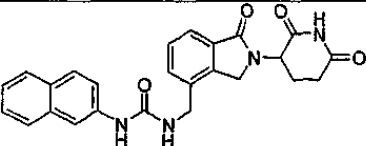
Таблиця 1

Сполуки формули I

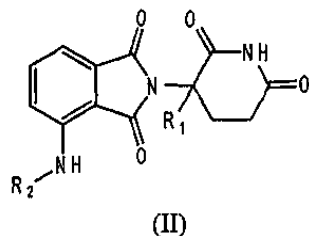
№	Структура	Назва
1		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-фенілацетамід
2		1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
3		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
4		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід фуран-2-карбонової кислоти
5		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бутирамід
6		3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
7		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-пропілсечовина
8		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]нікотинамід
9		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-фенілсечовина
10		трет-Бутиловий ефір [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]карбамінової кислоти
11		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метоксибензамід

12		3-ціано-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
13		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензамід
14		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксибензамід
15		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксифеніл)сечовина
16		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовина
17		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовина
18		1-(3-Ціанофеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
19		1-(3-Хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
20		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ізонікотинамід
21		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піридин-2-карбонової кислоти
22		1-бензил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

23		1-(3,4-Дихлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
24		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-3-ілсечовина
25		3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовина
26		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензамід
27		трет-Бутиловий ефір (2-{[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл}етил)-карбамінової кислоти
28		Гідрохлорид 3-аміно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]пропіонаміду
29		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксіацетамід
30		Гідрохлорид 2-диметиламіно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду
31		трет-Бутиловий ефір 3-{[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл}пропіл)-карбамінової кислоти
32		Гідрохлорид 4-аміно-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бутирамід
33		1-(4-Хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

34		1-(3,4-Диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
35		1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]тіосечовина
36		3,4-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
37		1-(3-Хлор-4-метилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
38		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-1-ілсечовина
39		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-2-ілсечовина

В іншому варіанті здійснення, цей винахід включає сполуки формули (II):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки, де

R_1 являє собою атом водню або метил; і

R_2 являє собою: (C_6-C_{10}) арил, необов'язково заміщений одним або більш: (C_1-C_8) алкілом, необов'язково заміщеним NH_2 , $NH(CH_3)$, або $N(CH_3)_2$; (C_1-C_4) алкокси, необов'язково заміщеним NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, або 3-6-членним гетероциклоалкілом; (C_3-C_6) циклоалкілом; (C_5-C_{10}) арилокси;

гідрокси; NH_2 ; $NH(CH_3)$; $N(CH_3)_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; галогеном; або $-O-CH_2-O-$;

(C_3-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше (C_1-C_4) алкокси;

(C_1-C_2) алкіл, необов'язково заміщений карбоксилем;

(C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_6) циклоалкіл; або

5-10-членний гетероцикл;

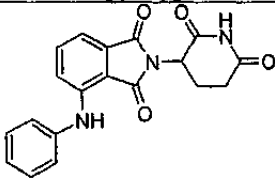
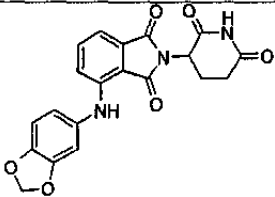
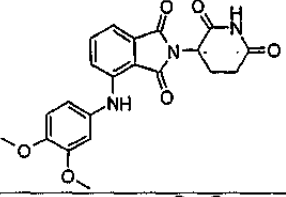
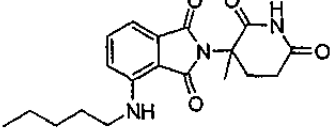
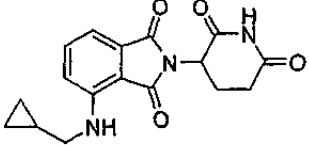
за умови, що якщо R_2 являє собою пентил, те R_1 являє собою метил.

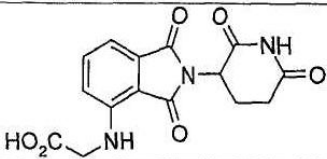
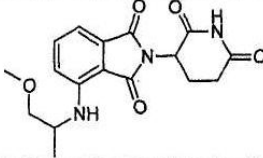
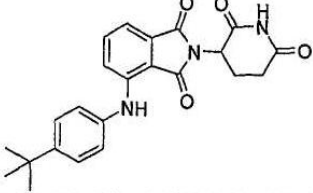
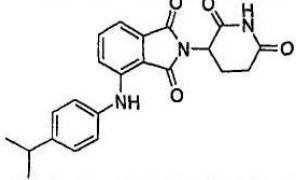
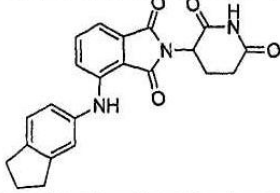
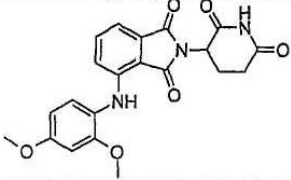
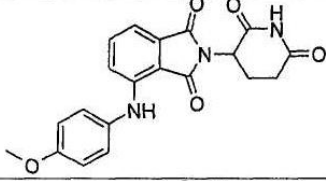
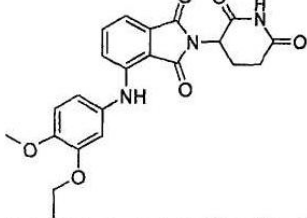
В одному варіанті здійснення, R_2 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше з (C_1-C_4) алкокси або $-O-CH_2-O-$. В іншому варіанті здійснення, R_2 являє собою феніл, заміщений одним або більше (C_1-C_4) алкокси, заміщений $N(CH_3)_2$. В іншому варіанті здійснення, R_2 являє собою (C_3-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше з (C_1-C_4) алкокси.

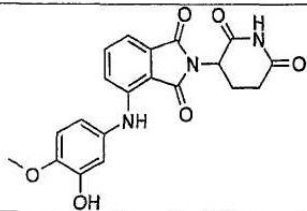
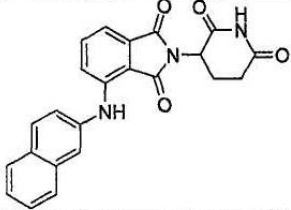
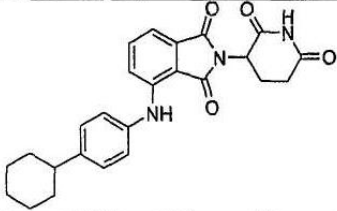
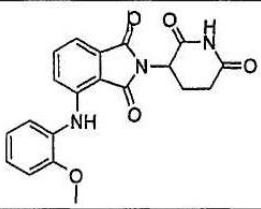
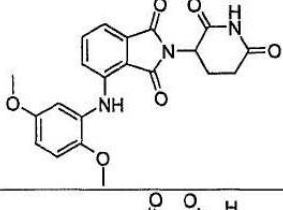
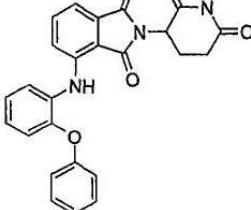
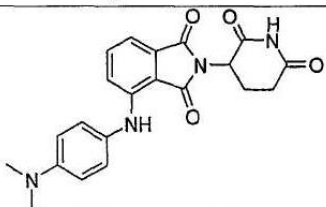
Приклади сполук формули (II) включають, без обмеження, ті, що перераховані в таблиці 2 нижче:

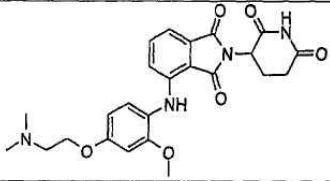
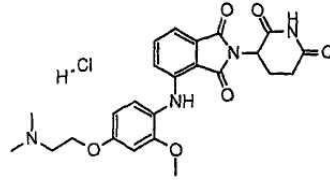
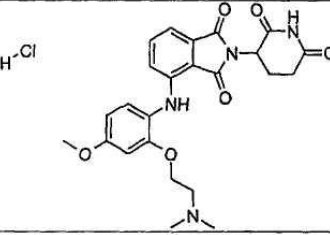
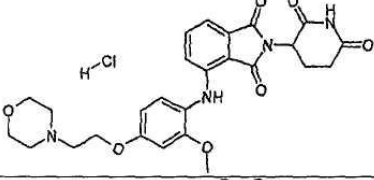
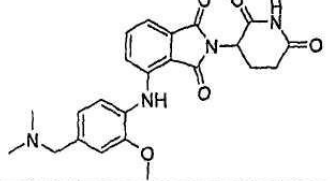
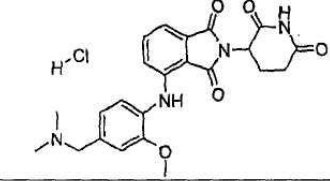
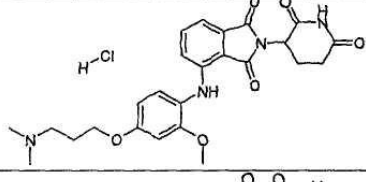
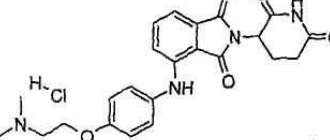
Таблиця 2

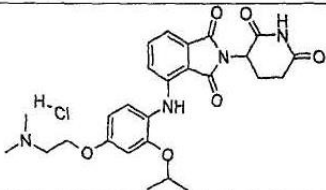
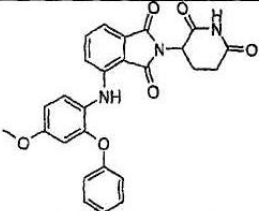
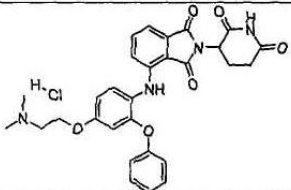
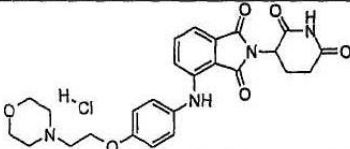
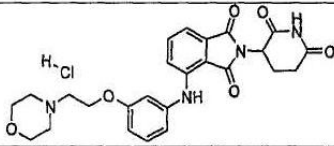
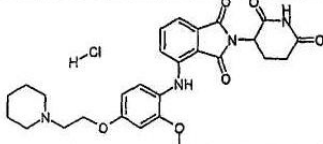
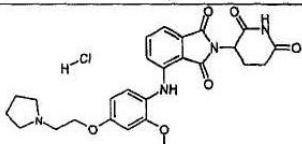
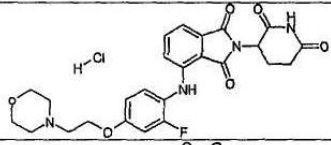
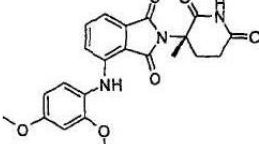
Сполуки формули II

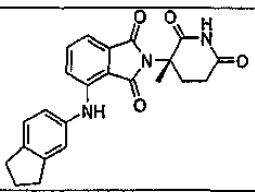
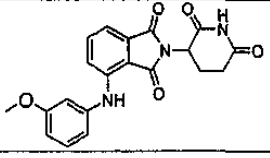
№	Структура	Назва
40		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-феніламіноізоіндол-1,3-діон
41		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-метилendioксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
42		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-диметоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
43		2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-пентиламіноізоіндол-1,3-діон
44		4-(Циклопропілметиламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

45		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтова кислота
46		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(2-метокси-1-метилетиламіно)ізоіндол-1,3-діон
47		4-(4-трет-Бутилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
48		4-(4-Ізопропілфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
49		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(індан-5-іламіно)ізоіндол-1,3-діон
50		4-(2,4-Диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
51		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
52		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-етокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

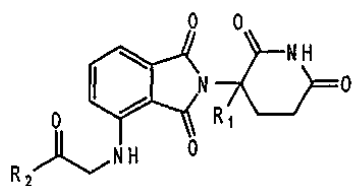
53		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон
54		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(нафталін-2-іламіно)ізоіндол-1,3-діон
55		4-(4-Циклогексилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
56		4-(2-Метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
57		4-(2,5-Диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
58		4-(2-Феноксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
59		4-(4-Диметиламінофеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

60		4-[4-(2-Диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
61		Гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону
62		Гідрохлорид 4-[2-(2-диметиламіноетокси)-4-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону
63		Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону
64		4-(4-Диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
65		Гідрохлорид 4-(4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону
66		Гідрохлорид 4-[4-(3-диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону
67		4-[4-(2-Диметиламіноетокси)феніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

68		4-[4-(2-Диметиламіноетокси)-2-ізопропоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
69		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метокси-2-феноксифеніламіно)-ізоіндол-1,3-діон
70		4-[4-(2-Диметиламіноетокси)-2-феноксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон
71		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніламіно]ізоіндол-1,3-діон
72		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діон
73		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діон
74		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діон
75		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діон
76		4-(2,4-Диметоксифеніламіно)-2-[(3S)-3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл]ізоіндол-1,3-діон

77		4-(Індан-5-іламіно)-2-[(3S)-3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл]ізоіндол-1,3-діон
78		2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

В іншому варіанті здійснення, цей винахід включає сполуки формули (III):



(III)

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки, у яких:

R₁ являє собою атом водню або метил; і

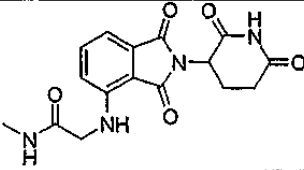
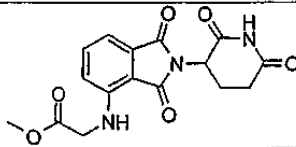
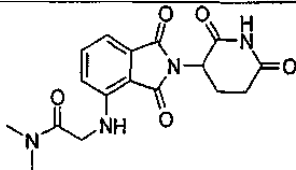
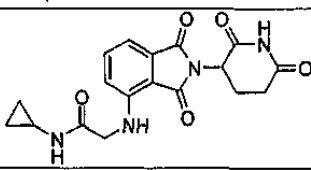
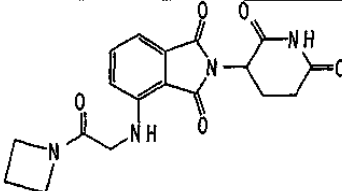
R₂ являє собою аміно, необов'язково заміщений одним або більше (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₆)циклоалкілом або фенолом; 3-6-членний гетероциклоалкіл; або (C₁-C₄)алкокси.

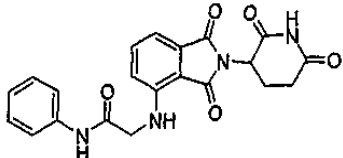
В одному специфічному варіанті здійснення, R₂ являє собою -NH(CH₃) або -N(CH₃)₂. В іншому варіанті здійснення, R₂ являє собою (C₃-C₆)циклоалкіл.

Приклади сполук формули (III) включають, без обмеження, сполуки, перераховані в таблиці 3:

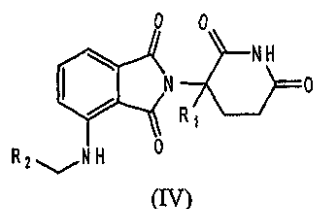
Таблиця 3

Сполуки формули III

№	Структура	Назва
79		2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]-N-метилацетамід
80		Метиловий ефір [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтової кислоти
81		2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]-N-метилацетамід
82		N-циклопропіл-2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]ацетамід
83		4-(2-(Азетидин-1-іл)-2-оксоетиламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндолин-1,3-діон

84		2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]-N-фенілацетамід
----	---	---

В іншому варіанті здійснення винахід включає сполуки формули (IV):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки, де

R₁ являє собою атом водню або метил; і R₂ являє собою 5-6-членний гетероарил;

за умови, що якщо R₂ являє собою фуран або тіофен, те R₁ являє собою метил; і

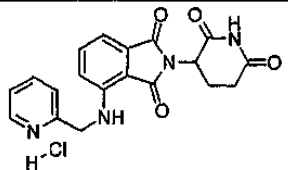
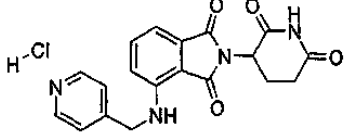
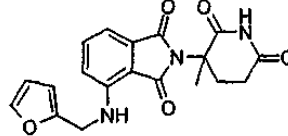
за умови, що якщо R₂ являє собою піридин, то піридин не приєднаний до ядра в 3-ьому положенні.

В одному специфічному варіанті здійснення, R₂ не є піридином.

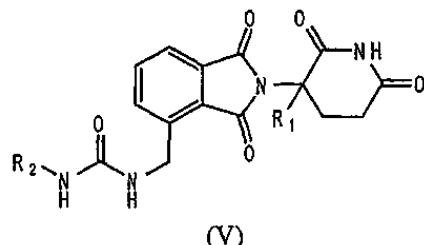
Приклади сполук формули IV включають, без обмеження, сполуки, перераховані в таблиці 4, нижче:

Таблиця 4

Сполуки формули IV

№	Структура	Назва
85		Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[(піридин-2-ілметил)аміно]ізоіндол-1,3-діону
86		Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[(піридин-4-ілметил)аміно]ізоіндол-1,3-діону
87		4-[(Фуран-2-ілметил)аміно]-2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

В іншому варіанті здійснення винахід включає сполуки формули (V):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки, де

R₁ являє собою атом водню або метил; і

R₂ являє собою: атом водню; метил; етил;

феніл, заміщений одним або більше (C₁-C₆)алкілом, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, ціано, або -O-CH₂-O-;

нафтил, необов'язково заміщений одним або більше (C₁-C₆)алкілом, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, або ціано; або

5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше (C₁-C₆)алкілом, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, або ціано;

за умови, що якщо R₂ являє собою етил, те R₁ являє собою метил; і

за умови, що якщо R₂ являє собою піридин, то піридин не приєднаний до ядра в 3-ьому положенні.

В одному специфічному варіанті здійснення, R₂ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або більше метилом, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, ціано і -O-CH₂-O-. В іншому варіанті здійснення, R₂ являє собою нафтил. В іншому варіанті здійснення, R₂ не є піридином.

Приклади сполук формули (V) включають, без обмеження, сполуки, перераховані в таблиці 5 нижче:

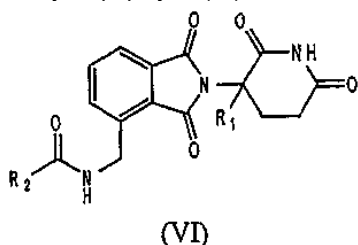
Таблиця 5

Сполуки формули V

№	Структура	Назва
88		1-етил-3-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
89		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксифеніл)сечовина
90		1-(3-Хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
91		1-(3-Ціанофеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
92		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовина
93		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовина
94		1-(3,4-Метилендіоксифеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
95		1-(3-Хлор-4-метилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
96		1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

97		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-1-ілсечовина
98		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-2-ілсечовина
99		1-(3,4-Диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина
100		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-мета-толілсечовина
101		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-2-ілсечовина
102		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-пара-толілсечовина
103		1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-орто-толілсечовина
104		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

В іншому варіанті здійснення винахід включає сполуки формули (VI):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки, де

R_1 являє собою атом водню або метил; і

R_2 являє собою: $N(CH_3)_2$;

(C_0 - C_1)алкіл-(C_6 - C_{10})арил, заміщений одним або більше метилом, необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену; (C_1 -

C_4)алкокси, необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену; або галоген;

(C_0 - C_1)алкіл-(5-10-членний гетероарил), необов'язково заміщений одним або більше (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкокси, або галогеном; або

(5-6-членний гетероарил)-феніл, де гетероарил і феніл, кожен незалежно, є необов'язково заміщеними одним або більше (C_1 - C_4) алкілом або (C_1 - C_4)алкокси; за умови, що R_2 не є незаміщеним піридином, фураном, або тіофеном.

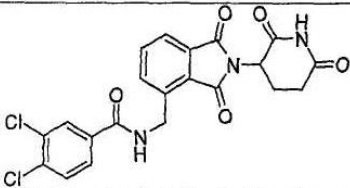
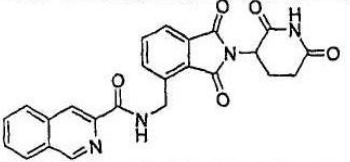
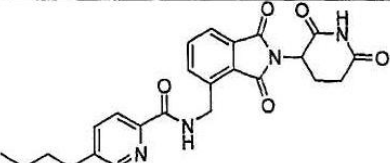
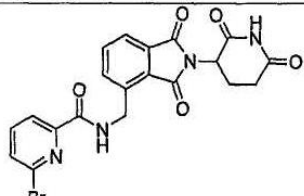
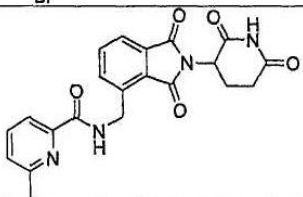
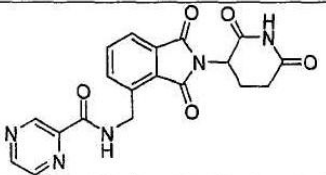
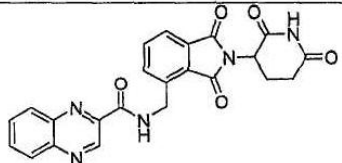
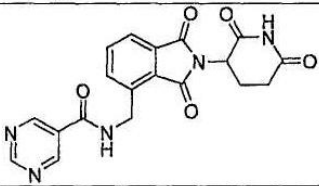
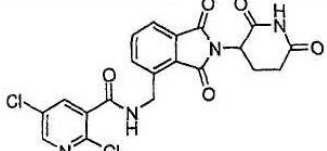
В одному специфічному варіанті здійснення, R_2 являє собою феніл, заміщений одним або більше метилом, (C_1 - C_4)алкокси і галогеном. В іншому варіанті здійснення, R_2 являє собою піразин, піримідин, хіноксалін або ізохінолін, необов'язково заміщені одним або більше (C_1 - C_4)алкілом і галогеном. В іншому варіанті здійснення, R_2 являє со-

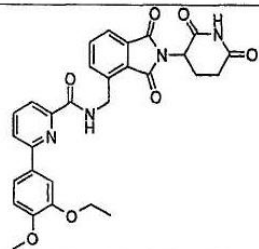
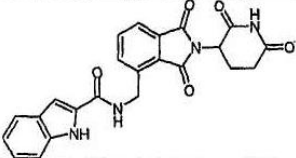
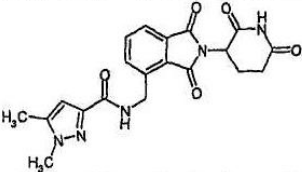
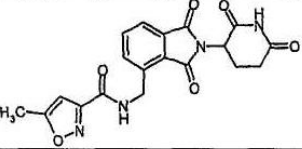
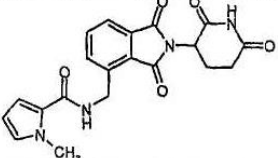
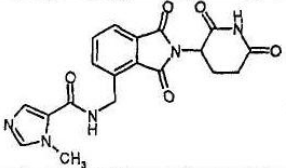
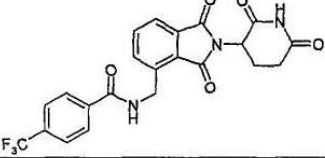
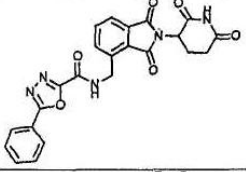
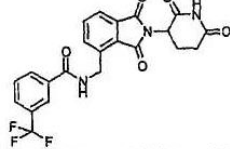
бою 5-членний гетероарил, заміщений одним або більше (C₁-C₄)алкілом.

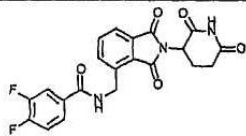
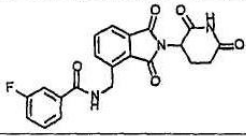
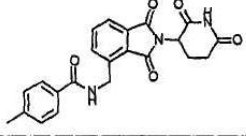
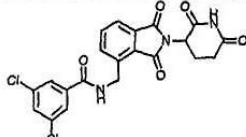
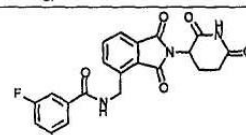
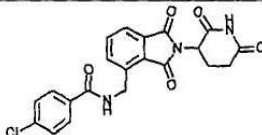
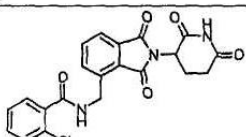
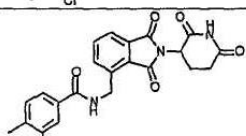
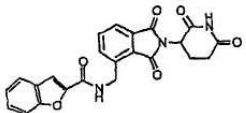
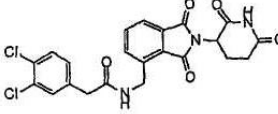
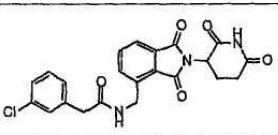
Приклади сполук формули (VI) включають, без обмеження, сполуки, перераховані в таблиці 6 нижче:

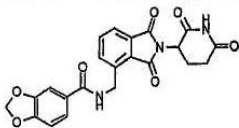
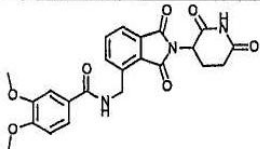
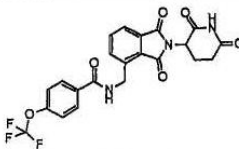
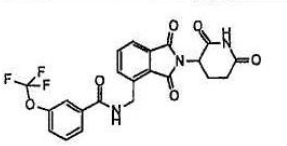
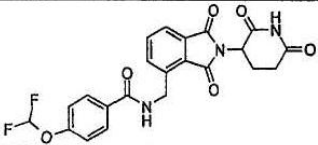
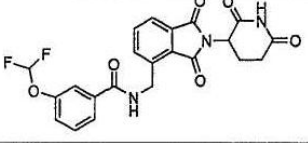
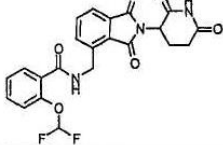
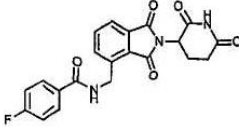
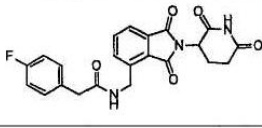
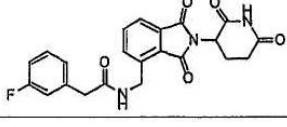
Таблиця 6

Сполуки формули VI		
№	Структуру	Назва
105		3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовина
106		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензамід
107		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензамід

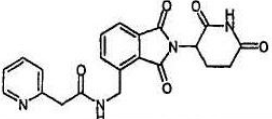
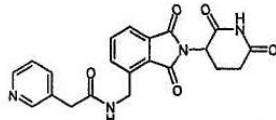
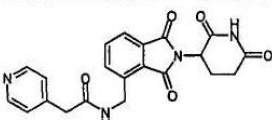
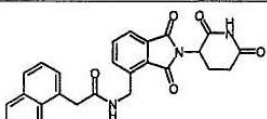
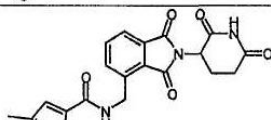
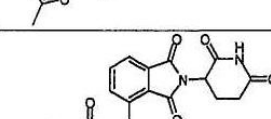
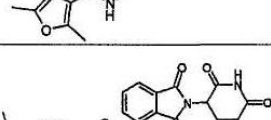
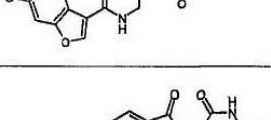
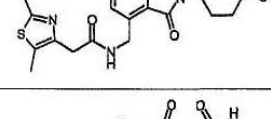
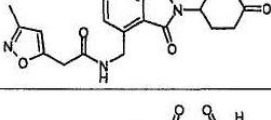
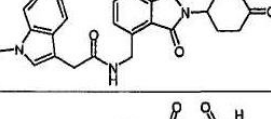
108		3,4-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
109		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід ізохінолін-3-карбонової кислоти
110		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 5-бутилпіридин-2-карбонової кислоти
111		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-бромпіридин-2-карбонової кислоти
112		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
113		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піразин-2-карбонової кислоти
114		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід хіноксалін-2-карбонової кислоти
115		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піримідин-5-карбонової кислоти
116		2,5-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]нікотинамід

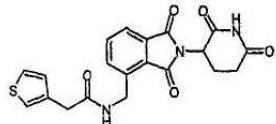
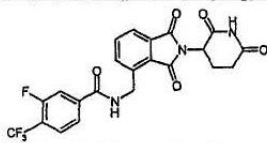
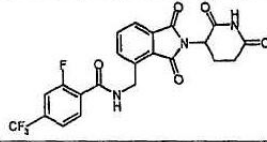
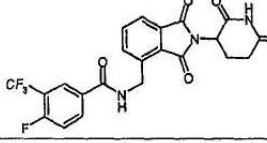
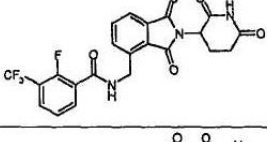
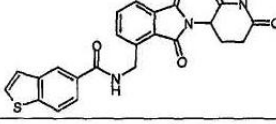
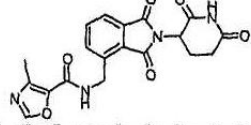
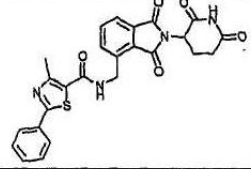
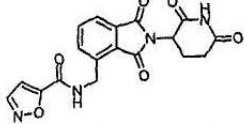
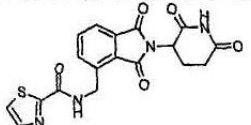
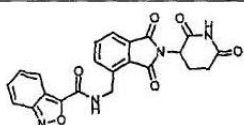
117		6-(3-Етоксн-4-метокснфеннл)пнрндын-2-карбоновн кнслотн [2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]амнд
118		[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]амнд 1Н-ндол-2-карбоновн кнслотн
119		[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]амнд 1,5-днметнл-1Н-пнразол-3-карбоновн кнслотн
120		[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]амнд 5-метнлнзоксазол-3-карбоновн кнслотн
121		[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]амнд 1-метнл-1Н-пнрол-2-карбоновн кнслотн
122		[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]амнд 3-метнл-3Н-нмндазол-4-карбоновн кнслотн
123		N-[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]-4-трнфторметнлбензамнд
124		[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]амнд 5-феннл-[1,3,4]оксаднззол-2-карбоновн кнслотн
125		N-[2-(2,6-днксопнперндын-3-нл)-1,3-днксн-2,3-днгндрн-1Н-нзондол-4-нлметнл]-3-трнфторметнлбензамнд

126		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-дифторбензамід
127		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фторбензамід
128		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензамід
129		3,5-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
130		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,5-дифторбензамід
131		4-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
132		2-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
133		3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензамід
134		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензофуран-2-карбонової кислоти
135		2-(3,4-Дихлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
136		2-(3-Хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід

137		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти
138		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-диметоксибензамід
139		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-трифторметоксибензамід
140		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-трифторметоксибензамід
141		4-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
142		3-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
143		2-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід
144		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фторбензамід
145		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-фторфеніл)ацетамід
146		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фторфеніл)ацетамід

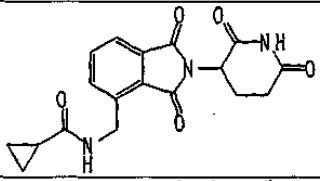
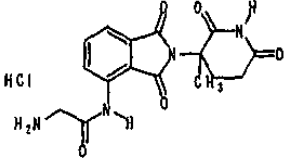
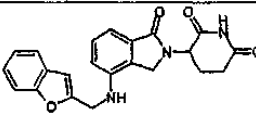
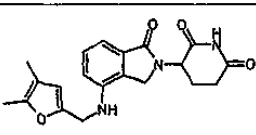
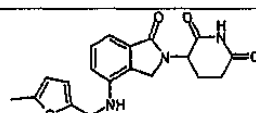
147		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(2-фторфеніл)ацетамід
148		2-(3,5-Дифторфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
149		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметоксифеніл)ацетамід
150		2-(3,5-Біс-трифторметилфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
151		(N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметилфеніл)ацетамід
152		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметилфеніл)ацетамід
153		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметоксифеніл)ацетамід
154		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фтор-4-метилфеніл)ацетамід
155		2-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
156		2-(4-Хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
157		2-Бензо[1,3]діоксо-5-іл-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід

158		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-2-іацетамід
159		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-3-іацетамід
160		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридин-4-іацетамід
161		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-нафталін-1-іацетамід
162		2-(4,5-диметилфуран-2-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
163		2-(2,5-диметилфуран-3-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
164		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(6-метоксибензофуран-3-іл)ацетамід
165		2-{2,5-диметил-1,3-тіазол-4-іл}-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід
166		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-метил-ізоксазол-5-іл)ацетамід
167		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(1-метил-1H-індол-3-іл)ацетамід
168		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-2-іацетамід

169		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-2-ілацетамід
170		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фтор-4-трифторметилбензамід
171		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фтор-4-трифторметилбензамід
172		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фтор-3-трифторметилбензамід
173		N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фтор-3-трифторметилбензамід
174		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[b]тіофен-5-карбонової кислоти
175		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 4-метилоксазол-5-карбонової кислоти
176		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметиламід 4-метил-2-фенілтіазол-5-карбонової кислоти
177		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти
178		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід тіазол-2-карбонової кислоти
179		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[c]ізоксазол-3-карбонової кислоти

Винахід також включає сполуки зазначених формул і їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки.

Таблиця 7

180		[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід циклопропанкарбонової кислоти
181		2-аміно-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-іл]ацетамід
182		3-{4-[(Бензофуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл} піперидин-2,6-діон
183		3-{4-[(4,5-Диметилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл} піперидин-2,6-діон
184		3-{4-[(5-Метилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл} піперидин-2,6-діон

У специфічних варіантах здійснення винахід включає стереоізомерно чистий (R)-ізомер і стереоізомерно чистий (S)-ізомер сполук, перерахованих вище.

Винахід також включає сполуку, що має наступну структуру:

і її фармацевтично прийнятні солі, сольвати, стереоізомери і проліки.

У специфічних варіантах здійснення, цей винахід включає стереоізомерно чистий (R)-ізомер і стереоізомерно чистий (S)-ізомер 2-аміно-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-іл]ацетаміду і їх рацемічну суміш.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні кислоти й органічні кислоти. Прийнятні нетоксичні кислоти включають неорганічні й органічні кислоти, такі як, без обмеження, оцтову, альгінову, антранільну, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, мурашину, фумарову, фуранкарбоніву, глюконову, глутамінову, глюкуронову, галактуринову, гліцидову, бромистоводневу, соляну, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфонову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фенілоцтову, пропіонову, фосфорну, саліцилову, стеаринову, бурштинову, сульфанільну, сірчану, винну, пара-толуолсульфокислоту і подібні. Придатними є соляна, бромистоводнева, фосфорна і сірчана кислоти.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "сольват" означає сполуку за даним винаходом або її сіль, що додатково включає стехіометричну або нестехіометричну кількість роз-

чинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними силами. Якщо розчинник являє собою воду, то сольват являє собою гідрат.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "проліки" означає похідне сполуки, що може гідролізуватися, окислятися або інакше реагувати в біологічних умовах (in vitro або in vivo), що приводить до сполуки. Приклади проліків включають, без обмеження, сполуки, що включають біогідролізовані фрагменти, такі як біогідролізовані амід, біогідролізовані складні ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані сечовини і біогідролізовані фосфатні аналоги. Інші приклади проліків включають сполуки, що включають -NO, -NO₂, -ONO, або -ONO₂-фрагмента. Проліки типово можуть бути отримані з застосуванням добре відомих способів, таких як ті, що описані у Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995) і Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).

Якщо не зазначено інше, застосовувані в описі терміни "біогідролізований карбамат", "біогідролізований карбонат", "біогідролізована сечовина" і "біогідролізований фосфат" означають карбамат, карбонат, сечовину і фосфат сполуки, відповідно, які або

1) не впливають на біологічну активність сполуки, але можуть надавати зазначеній сполуці сприятливі властивості in vivo, такі як засвоєність, тривалість дії, або момент початку дії; або

2) є біологічно неактивними, але перетворюються in vivo у біологічно активну сполуку. Приклади біогідролізованих карбаматів включають, без обмеження, нижчі алкіламіни, заміщені етилендіаміни, амінокислоти, гідроксіалкіламіни, гетеро-

циклічні і гетероароматичні аміни і поліефірні аміни.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "стереоізомер" включає всі енантіомерно/стереоізомерно чисті і енантіомерно/стереоізомерно збагачені сполуки згідно з даним винаходом.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "стереоізомерно чистий" означає композицію, що включає один стереоізомер сполуки і є істотно вільною від інших стереоізомерів даної сполуки. Наприклад, стереоізомерно чиста композиція сполуки, що має один хіральний центр, буде власно кажучи вільна від протилежного енантіомера сполуки. Стереоізомерно чиста композиція сполуки, що має два хіральных центри, буде власно кажучи вільна від інших діастереомерів сполуки. Типова стереоізомерно чиста сполука включає більш ніж близько 80% по масі одного стереоізомера сполуки і менше, ніж близько 20% по масі інших стереоізомерів сполуки, більш переважно, більш ніж близько 90% по масі одного стереоізомера сполуки і менше, ніж близько 10% по масі інших стереоізомерів сполуки, ще більш переважно, більш ніж близько 95% по масі одного стереоізомера сполуки і менше, ніж близько 5% по масі інших стереоізомерів сполуки і найбільш переважно більш ніж близько 97% по масі одного стереоізомера сполуки і менше, ніж близько 3% по масі інших стереоізомерів сполуки.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "стереоізомерно збагачений" означає композицію, що включає більш ніж близько 55% по масі одного стереоізомера сполуки, більш ніж близько 60% по масі одного стереоізомера сполуки, переважно більш ніж близько 70% по масі, більш переважно більш ніж близько 80% по масі одного стереоізомера сполуки.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "енантіомерно чистий" означає стереоізомерно чисту композицію сполуки, що має один хіральний центр. Аналогічно, термін "енантіомерно збагачений" означає стереоізомерно збагачену композицію сполуки, що має один хіральний центр.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "алкіл" стосується насиченого лінійного або розгалуженого вуглеводню, що має кількість атомів вуглецю, яка визначена в описі. Репрезентативні насичені лінійні алкіли включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і н-гексил; у той час як насичені розгалужені алкіли включають -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил і подібні.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "алкокси" стосується -О-(алкіл), де алкіл визначений в описі. Приклади алкокси включають, без обмеження, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, і -O(CH₂)₅CH₃.

Застосовуваний в описі термін "арил" означає карбоциклічний ароматичний цикл, що містить від

6 до 14 кільцевих атомів. Кільцеві атоми карбоциклічної арильної групи усі являють собою атоми вуглецю. Арильні циклічні структури включають сполуки, що мають один або кілька циклічних структур, таких як моно-, бі- або трициклічні сполуки, а також бензоконденсовані карбоциклічні фрагменти, такі як 5,6,7,8-тетрагідронафтил і подібні. Особливо, арильна група являє собою моноциклічний або цикл біциклічний цикл. Репрезентативні арильні групи включають феніл, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл, фенантреніл і нафтил.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "гетероарил" означає ароматичний цикл, що містить від 5 до 14 кільцевих атомів, з яких щонайменше один (наприклад, один, два, або три) являє собою гетероатом (наприклад, азот, кисень або сірку). Гетероарильні циклічні структури включають сполуки, що мають одну або кілька циклічних структур, такі як моно-, бі-, або трициклічні сполуки, а також конденсовані гетероциклічні фрагменти. Приклади гетероарилів включають, без обмеження, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, піридиніл, фурил, бензофураніл, тіофеніл, тіазоліл, бензотіофеніл, бензоізоксазоліл, бензоізотіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, піроліл, індоліл, оксазоліл, бензоксазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, бензохіназолініл, хіноксалініл, акридиніл, піримідил, оксазоліл, бензо[1,3]діоксол і 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин.

Термін "гетероцикл" означає моноциклічний або поліциклічний цикл, що включає атоми вуглецю і водню, що необов'язково має 1 або 2 кратні зв'язки; і кільцеві атоми містять щонайменше один гетероатом, особливо від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки. Гетероциклічні кільцеві структури включають, без обмеження, сполуки, що мають одну або кілька циклічних структур, таких як моно-, бі- або трициклічні сполуки. Специфічними гетероциклами є моноциклічні або біциклічні. Репрезентативні гетероцикли включають морфолініл, піролідіноніл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, гідантоїніл, валеролактаніл, оксираніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротіофеніл і тетрагідротіошраніл. Гетероциклічне кільце може бути незаміщеним або заміщеним.

Необхідно відзначити, що якщо існує розбіжність між зображеною структурою і назвою, даною зазначеній структурі, зображена структура має більше значення. Крім того, якщо стереохімія або структури частини структури не зазначена, наприклад, жирними або пунктирними лініями, структура або частина структури повинна інтерпретуватися як така, що включає всі її стереоізомери.

4.2. Способи лікування, профілактики і контролю

Цей винахід включає способи лікування, профілактики і/або контролю різних хвороб або розладів із застосуванням сполуки згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, стереоізомера або проліків.

Приклади хвороб або розладів включають, без обмеження, рак, розлади, асоційовані з ангіогенезом, біль, включаючи складний місцевий больовий синдром ("CRPS"), дегенерацію жовтої плями ("MD") і родинні синдроми, хвороби шкіри, легеневі розлади, індуковані азбестом розлади, паразитичні хвороби, імунodefицитні розлади, розлади ЦНС, ушкодження ЦНС, атеросклероз і родинні розлади, дисфункцію сну і родинні розлади, гемоглобінопатію і родинні розлади (наприклад, анемію), TNFα-залежні розлади й інші різні хвороби і розлади.

Якщо не зазначено інше, застосовувані в описі терміни "лікування", "виліковний" і "обробка" стосуються усунення або зменшення інтенсивності хвороби або розладу, або одного або декількох симптомів, асоційованих з хворобою або розладом. У визначених варіантах здійснення, терміни стосуються мінімізації поширення або ослаблення хвороби або розладу, отриманих шляхом введення індивідууму одного або декількох профілактичних або терапевтичних агентів. Якщо не зазначено інше, застосовувані в описі терміни "запобігають", "профілактика" і "запобігання" відносяться до запобігання початку, рецидиву або поширення хвороби або розладу, або одного або декількох його симптомів.

Якщо не зазначено інше, застосовувані в описі терміни "контроль", "контролювання" і "керування" відносяться до запобігання або уповільнення прогресу, поширення або ослаблення хвороби або розладу, або одного або декількох їх симптомів. Часто позитивні ефекти, що індивідуум одержує від профілактичного або терапевтичного агента, не приводять до зцілення від хвороби або розладу.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки являє собою кількість, достатню, щоб приводити до терапевтичної переваги при лікуванні або контролі хвороби або розладу, або для затримки або мінімізації одного або декількох симптомів, асоційованих з хворобою або розладом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного агента, одного або в комбінації з іншими терапіями, що надає терапевтичну перевагу при лікуванні або контролі хвороби або розладу. Термін "терапевтично ефективна кількість" може включати кількість, що формує загальну терапію, зменшує або видаляє симптоми або причини хвороби або розладу, або підсилює терапевтичну ефективність іншого терапевтичного агента.

Якщо не зазначено інше, застосовуваний в описі термін "профілактично ефективна кількість" сполуки являє собою кількість, достатню для запобігання хвороби або розладу, або запобігання його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного агента, одного або в комбінації з іншими агентами, що надає профілактичну перевагу для запобігання хвороби. Термін "профілактично ефективна кількість" може включати кількість, що поліпшує загальну профілактику або підсилює профілактичну ефективність іншого профілактичного агента.

Приклади раків і передракових станів включають, без обмеження, ті, що описані в патенті США №6281230 і 5635517 (Muller et al.), у різних заявках на патенти США від Zeldis, включаючи заявку №10/411649, опубліковану 11 квітня 2003 року (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 10/438213, опубліковану 15 травня 2003 року (Treatment of Various Types of Cancer); і 10/411656, опубліковану 11 квітня 2003 року (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Приклади також включають ті, що описані в PCT/US04/14004, опублікованій 5 травня 2004 року. Усі ці посилання включені в опис у всій повноті за допомогою цитування.

Специфічні приклади раку включають, без обмеження, раки шкіри, такі як меланома; лімфатичних вузлів; молочної залози; ший; матки; шлунково-кишкового тракту; легені; яєчника; простати; товстої кишки; прямої кишки; рота; мозку; голови і ший; горла; яєчка; нирок; підшлункової залози, кістки, селезінки, печінки, сечового міхура, гортані; назальних проходів; і СНІД-опосередковані раки. Сполуки є особливо застосовними для лікування раків крові і кісткового мозку, таких як множинна мієлома і гострі і хронічні лейкої, наприклад, лімфобластні, мієлогенні, лімфоцитарні і мієлоцитарні лейкої. Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути застосовані для лікування, запобігання або контролю або первинних, або метастатичних пухлин.

Інші специфічні раки включають, без обмеження, прогресуючу злоякісність, амилоїдоз, нейробластому, менінгіому, гемангіоперицитому, множинні мозкові метастази, мультиформи гліобластоми, гліобластому, гліому стовбура мозку, злоякісну пухлину мозку з несприятливим прогнозом, злоякісну гліому, рецидивну злоякісну гліому, анапластичну астроцитому, анапластичну олігодендрогліому, нейроендокринну пухлину, ректальну аденокарциному, колоректальний рак Дьюка (Dukes C & D), неоперабельну колоректальну карциному, метастатичну печінкоклетинну карциному, саркому Капоші, гостру мієлобластну лейкоїю Каро, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, шкірну В-клітинну лімфому, дифузійну велико-В-клітинну лімфому, низкодиференційовану фолікулярну лімфому, метастатичну меланому (локалізовану меланому, включаючи, без обмеження, очну меланому), злоякісну мезотеліому, синдром злоякісної плевральної випотної мезотеліоми, очеревинну карциному, соскоподібну серозну карциному, гінекологічну саркому, саркому м'якої тканини, склеродерму, шкірний васкуліт, клітинний гістіоцитоз Лангергана (Langerhans), лейоміосаркому, прогресуючу фібродисплазію з окостенінням, несприйнятливий до гормонів рак передміхурової залози, операбельну високого ступеня ризику саркому м'якої тканини, неоперабельну печінкоклетинну карциному, макроглобулінемію Вальденстрома (Waldenstrom), в'ялотекучу мієлому, безболісну мієлому, рак фалопієвих труб, андрогеннезалежний рак передміхурової залози, андрогензалежний неметастатичний рак передміхурової залози IV стадії, несприйнятливий до гормону рак передміхурової залози, несприйнятливий до хіміотерапії рак пе-

редміхурової залози, соскоподібну карциному щитовидної залози, фолікулярну карциному щитовидної залози, медулярну карциному щитовидної залози і лейоміому. У специфічному варіанті здійснення, рак є метастатичним. В іншому варіанті здійснення, рак є несприйнятливим або резистентним до хіміотерапії або опромінення.

В одному специфічному варіанті здійснення, винахід включає способи лікування, запобігання або контролю різних форм лейкемії, таких як хронічна лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія і гостра мієлобластна лейкемія, включаючи лейкемії, що є рецидивуючими, несприйнятливими або резистентними, як вперше описано в публікації США №2006/0030594, опублікованої 9 лютого 2006 року, що включена в даний опис у всій повноті за допомогою цитування.

Термін "лейкемія" стосується злоякісних неоплазм кровотворних тканин. Лейкемія включає, без обмеження, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлоцитарну лейкемію, гостру лімфобластну лейкемію, гостру мієлогенну лейкемію і гостру мієлобластну лейкемію. Лейкемія може бути рецидивуючою, несприйнятливою або резистентною до традиційної терапії. Термін "рецидивуюча" стосується випадку, у якому пацієнти, що мали тимчасове ослаблення лейкемії після терапії, мають повернення лейкемічних клітин у кістковому мозку і зменшення нормальних кров'яних клітин. Термін "несприйнятливості або резистентності" стосується випадку, у якому пацієнти, навіть після інтенсивного лікування, мають залишкові лейкемічні клітини в кістковому мозку.

В іншому специфічному варіанті здійснення, даний винахід включає способи лікування, запобігання або контролю різних типів лімфом, включаючи не-ходжкінську лімфому (NHL). Термін "лімфома" стосується різномірної групи неоплазм, що виникають в ретикулоендотеліальній і лімфатичних системах. "NHL" стосується злоякісної моноклональної проліферації лімфоїдних клітин в ділянках імунної системи, включаючи лімфатичні вузли, кістковий мозок, селезінку, печінку і шлунково-кишковий тракт. Приклади NHL включають, без обмеження, лімфому мантийних клітин, MCL, лімфоцитарну лімфому при диференціації проміжних клітин, перехідну лімфоцитарну лімфому, ILL, дифузійну слабо диференційовану лімфоцитарну лімфому, PDL, центроцитну лімфому, дрібноклітинну з розщепленими ядрами лімфому, DSCCL, фолікулярну лімфому і будь-який тип мантийноклітинних лімфом, що можуть бути розглянуті в мікроскоп (вузликову, дифузійну, бластичну і лімфому мантийної зони).

Приклади хвороб і розладів, асоційованих з, або характеризованих, небажаним ангіогенезом, включають, без обмеження, запальні хвороби, аутоімунні хвороби, вірусні хвороби, генетичні хвороби, алергійні хвороби, бактеріальні хвороби, очні неоваскулярні хвороби, що відносяться до власно судинної оболонки ока неоваскулярні хвороби, неоваскулярні хвороби сітківки і почервоніння райдужної оболонки (ре васкуляризація кута). Специфічні приклади хвороб і розладів, асоційо-

ваних з, або характеризованих небажаним ангіогенезом, включають, без обмеження, ендометріоз, хворобу Крона, параліч серця, прогресуючий параліч серця, нирковий занепад, ендотоксемію, токсичний шок, періодонтит, гінгівіт, макроцитарну анемію, несприйнятливості анемію і синдром 5q-делеції.

Приклади болю включають, без обмеження ті, що описані в заявці на патент США №10/693794, опублікованій 23 жовтня 2003 року, що включена в даний опис за допомогою цитування. Специфічні типи болю включають, без обмеження, ноцицептивний біль, невропатичний біль, змішаний біль ноцицептивного і невропатичного болю, вісцеральний біль, мігрень, головний біль і постопераційний біль.

Приклади ноцицептивного болю включають, без обмеження, біль, асоційований з хімічними або термічними опіками, порізи шкіри, контузії шкіри, остеоартрит, ревматоїдний артрит, тендиніт і міофасціальний біль.

Приклади невропатичного болю включають, без обмеження, CRPS типу I, CRPS типу II, симпатичну рефлекторну дистрофію (RSD), нейросудинну рефлекторну дистрофію, рефлекторну дистрофію, симпатичний больовий синдром, що зберігається, каузалгічний синдром, кістковий синдром Лериша-Зудека, алгонейродистрофію, плечовий синдром, посттравматичну дистрофію, невралгію трійкового нерва, постгерпетичну невралгію, викликаний раком біль, біль при помилковому відчутті ампутованої кінцівки (фантомний біль), фіброміалгію, синдром хронічного стомлення, біль при ушкодженні спинного мозку, центральний постінсультний біль, радікулопатію, діабетичну невропатію, постінсультний біль, сифілітичну невропатію й інші хворобливі невропатичні стани, такі як ті, що викликаються лікарськими засобами, такими як вінкрисин і велкад.

Застосовувані в описі терміни "складний місцевий больовий синдром," "CRPS" і "CRPS і родинні синдроми" означають хронічний больовий розлад, характеризований як одне або декілька з наступних: біль, або спонтанна або викликувана, включаючи алодинію (хворобливий відгук на подразники, що звичайно не є хворобливими) і гіпералгезію (непомірний відгук на подразники, що звичайно тільки помірно хворобливі); біль, що непропорційний провокуючій події (наприклад, роки важкого болю після розтягання щиколотки); місцевий біль, що не обмежений розташуванням одиночного периферичного нерва; і дисрегуляцію вегетативної нервової системи (наприклад, набряк, альтерація в потоці крові і посилені пітливість), асоційовану з трофічними змінами шкіри (аномалії росту волосся і нігтів і утворення шкірних виразок).

Приклади MD і родинних синдромів включають, без обмеження, ті, що описані в патенті США №2004/0091455, опублікованому 13 травня 2004 року, що включений в опис за допомогою поси-

лання. Специфічні приклади включають, без обмеження, атрофічну (суху) МД, ексудатну (мокру) МД, обумовлену віком дегенерацію жовтої плями (ARM), реваскуляризацію, що стосується власне судинної оболонки ока (CNVM), відділення ретиально-пігментного епітелію (PED) і атрофію ретиально-пігментного епітелію (RPE).

Приклади хвороб шкіри включають, без обмеження, ті, що описані в заявці на патент США №11/085905, опублікованій 22 березня 2005 року, що включена в опис за допомогою посилання. Специфічні приклади включають, без обмеження, кератоз і зв'язані симптоми, хвороби шкіри або розлади, що характеризуються надлишковим ростом епідермісу, прищі і зморшки.

Застосовуваний в описі термін "кератоз" стосується будь-якого ушкодження на епідермісі, помітному по присутності обмеженого в просторі розростання рогового шару, включаючи, без обмеження, актинічний кератоз, себорейний кератоз, кератоакантому, фолікулярний кератоз (хвороба Дарієра (Darier)), інвертований фолікулярний кератоз, палмопланарну кератодермію (РРК, долонно-підшовний кератоз), кератоз фолікулярний і ступо-кератоз. Термін "актинічний кератоз" також стосується старечого кератозу, кератозу передчасного старіння, старечої бородавки, плоскої старечої бородавки, сонячного кератозу, кератодермії або кератоми. Термін "себорейний кератоз" також стосується себорейної бородавки, старечої бородавки або базальноклітинної папіломи. Кератоз характеризується одним або декількома з наступних симптомів: зовнішнє загрублення, луска, еримотозні вузлики, бляшки, спікули або вузликові стовщення на відкритих поверхнях (наприклад, обличчя, руки, вуха, шия, ноги і торс), непомірний ріст кератину, що позначається як шкірні роги, гіперкератоз, телеангіектазія, еластоз, пігментований лентигіноз, акантоз, паракератоз, дискератоз, папіломатоз, гіперпігментація базальних клітин, клітинна атипія, мітотичні фігури, аномальна адгезія клітина-клітина, щільні запальні інфільтрати і невелике пербільшення сквамозноклітинних карцином.

Приклади хвороб шкіри або розладів, що характеризуються надлишковим ростом епідермісу, включають, без обмеження, будь-які стани, хвороби або розлади, помітні по присутності надлишкового росту епідермісу, включаючи, без обмеження, інфекції, асоційовані з вірусом папіломи, миш'яковий кератоз, симптом Лезера-Трелата (Leser-Trelat), бородавчасту дискератому (WD), пучкоподібне волосся (TS), еритрокератодермію (EKV), десквамативну еритродерму немовлят (багатобарвна дифузійна кератома), уроджену вузлуватість пальців, шкірну меланоакантому, порокератоз, сквамозно-клітинну карциному, сітчастий і такий, що зливається папіломатоз (CRP), м'які бородавки, шкірний ріг, прогонобластому (синдром множинної гамартоми), чорнобугорчатий дермазоз (DPN), синдром епідермічної родимки (ENS), звичайну дифузійну кератому, контагіозний молюск, вузлуватий свербець Гайда й акантокератодермію (AN).

Приклади легеневих розладів включають, без обмеження, ті, що описані в попередній заявці США №60/565172, опублікованій 23 квітня 2004 року, що включена в опис за допомогою посилання. Специфічні приклади включають легеневу гіпертензію і родинні розлади. Приклади легеневої гіпертензії і родинних розладів включають, без обмеження, первинну легеневу гіпертензію (PPH); вторинну легеневу гіпертензію (SPH); спадковий PPH; спорадичний PPH; передкапілярну легеневу гіпертензію; гіпертензію легеневої артерії (PAH); гіпертензію легеневої артерії; ідіопатичну легеневу гіпертензію, тромботичну легеневу артеріопатію (TPA); утворюючи сітчасті або перетинчасті структури легеневу артеріопатію; легеневу гіпертензію функціональних класів I-IV; і легеневу гіпертензію, асоційовану, або таку, що відноситься, або вторинну, до лівошлункової дисфункції, хвороба мітрального клапана, констриктивний перикардит, аортальний стеноз, кардіоміопатію, медіастинальний фіброз, аномальний дренаж легеневої вени, легеневий облітеруючий ендостоз, колагено-судинну хворобу, уроджений порок серця, інфекцію ВІЛ-вірусом, лікарські засоби і токсини, такі як фенфлураміни, уроджений порок серця, гіпертензію легеневої вени, хронічний обструктивний легеневий синдром, інтерстиціальну легеневу хворобу, дихання, що порушує сон, альвеолярну гіповентиляцію легенів, хронічну схильність до висотної хвороби, хворобу легенів в немовлят, альвеолярно-капілярну дисплазію, серповидно-клітинну хворобу, інші розлади коагуляції, хронічну тромбоемболічну хворобу з'єднувальної тканини, вовчак, включаючи системний і шкірний вовчак, шистосомоз, саркоїдоз або легеневий капілярний гемангіоматоз.

Приклади опосередкованих азбестом розладів включають, без обмеження, ті, що описані в публікації США №2005/0100529, опублікованій 12 травня 2005 року, що включена в опис за допомогою посилання. Специфічні приклади включають, без обмеження, мезотеліому, асбестоз, злоякісне плевральне витікання, доброякісне ексудатне витікання, плевральні бляшки, плевральну кальцифікацію, дифузійне плевральне ущільнення, округлений ателектаз, фіброзні маси і рак легенів.

Приклади паразитичних хвороб включають, без обмеження, ті, що описані в попередній заявці США №60/626975, опублікованій 12 листопада 2004 року, що включена в опис за допомогою посилання. Паразитичні хвороби включають хвороби і розлади, які викликаються внутрішньоклітинними паразитами людини, такими як, без обмеження, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. і *O. volvulus*. Також є включеними інші хвороби і розлади, які викликаються нелюдськими внутрішньоклітинними паразитами, такими як, без обмеження, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp. і *Theileria* ssp. Специфічні

приклади включають, без обмеження, малярію, бабезіоз, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз, менінгоенцефаліт, кератит, амебіаз, лямбліоз, криптоспоридіоз, кокцидіоз, циклоспоріаз, мікроспоридіоз, аскаридоз, трихоцефалез, анкілостомоз, стронгілоїдоз, токсакаріоз, трихіноз, лімфатичний філяріатоз, онхоцеркоз, філяріатоз, шистосомоз і дерматит, який викликається тваринними шистосомами.

Приклади імунodefіцітних розладів включають, без обмеження, ті, що описані в попередній заявці США №60/631870, опублікованій 1 грудня 2004 року. Специфічні приклади включають, без обмеження, дефіцит аденозин-деамінази, дефіцит антитіл з нормальним або підвищеним Igs, атаксію-телеангіектазію, синдром голого лімфоцита, звичайний перемінний імунodefіціт, Ig дефіцит з гіпер-Ig, делецію важкого ланцюга Ig, IgA-дефіцит, імунodefіціт від доброякісної пухлини тимуса, ретикулярну дисплазію, синдром Незелова (Nezelof), селективний дефіцит IgG-підкласу, тимчасову гіпогаммаглобулінемію у немовлят, синдром Вісткот-Алдріха (Wiscott-Aldrich), X-залежну агаммаглобулінемію, X-залежний важкий об'єднаний імунodefіціт.

Приклади ЦНС розладів включають, без обмеження, ті, що описані в попередній заявці США №60/533862, опублікованій 30 грудня 2003 року, що знаходиться одночасно на розгляді із заявкою США №11/022075, опублікованою 23 грудня 2004 року, обидві з яких включені в опис за допомогою посилання. Специфічні приклади включають, без обмеження, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хорею Хантингтона, розсіяний склероз, інші нейроімунологічні розлади, такі як синдром Турета (Tourette), делірій, або дисфункції свідомості, що мають місце протягом короткого періоду часу, і розлад, що викликає порушення пам'яті, або помірні порушення пам'яті, що мають місце під час відсутності інших ушкоджень центральної нервової системи.

Приклади ушкоджень ЦНС і родинних синдромів включають, без обмеження, ті, що описані в попередній заявці США №60/630599, опублікованій 23 листопада 2004 року, що включена в опис за допомогою посилання. Специфічні приклади включають, без обмеження, травму/ушкодження ЦНС і родинні синдроми, а також включають, без обмеження, первинне ушкодження мозку, вторинне ушкодження мозку, травматичне ушкодження мозку, фокальне ушкодження мозку, дифузійне ушкодження аксона, ушкодження голови, контузію, постконтузійний синдром, черепно-мозкову контузію і рвану рану, субдуральну гематому, епідермічну гематому, посттравматичну епілепсію, хронічні

вегетативні стани, повне SCI, неповне SCI, гостре SCI, підгостре SCI, хронічне SCI, синдром центральної жили, синдром Брауна-Секуарда (Brown-Sequard), синдром переднього стовбура, синдром мозкового конуса, синдром кінського хвоста, нейрогенний шок, спінальний шок, змінений рівень свідомості, головний біль, нудоту, блювання, втрату пам'яті, запаморочення, двоїння в очах, неясний зір, емоційна мінливість, дисфункції сну, подразливість, нездатність до концентрації, нервозність, погіршення поведінки, дефіцит пізнання і напад.

Інші хвороби або розлади включають, без обмеження, вірусні, генетичні, алергічні й аутоімунні хвороби. Специфічні приклади включають, без обмеження, ВІЛ, гепатит, синдром респіраторного дистресу в дорослих, резорбцію кістки, хронічні легеневі запальні хвороби, дерматит, фіброзно-кістозну дегенерацію, септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, гемодинамічний шок, септичний синдром, постішемичне реперфузійне ушкодження, менінгіт, псоріаз, фіброзну хворобу, кахексію, реакцію «трансплантат проти хазяїна», відторгнення трансплантату, аутоімунне захворювання, ревматоїдний спондиліт, хворобу Крона, виразковий коліт, запальне кишкове захворювання, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, ENL при проказі, радіаційне ушкодження, рак, астму або гіпероксичне альвеолярне ушкодження.

Приклади атеросклерозу і родинних станів включають, без обмеження, ті, що вперше описані в публікації США №2002/0054899, опублікованій 9 травня 2002 року, що включена в опис за допомогою посилання. Специфічні приклади включають, без обмеження, усі форми станів, що включають атеросклероз, включаючи рестеноз після судинного втручання, такого як пластична операція на судинах, стентування, артеректомія і пересадження тканини. Усі форми судинного втручання включаються винаходом, включаючи хвороби кардіосудинної і ниркової системи, такі як, без обмеження, ниркова пластична операція на судинах, підшкірне коронарне втручання (PCI), підшкірна транслюмінальна коронарна пластична операція на судинах (PTCA), підшкірна транслюмінальна пластична операція на сонній артерії (PTA), коронарне обвідне пересаджування тканини, пластичну операцію на судинах зі стент-імплантацією, периферичне підшкірне транслюмінальне втручання на підкобовій, стегновій або підколінній артеріях і хірургічне втручання з застосуванням імпрегнованих штучних трансплантатів. Наступна таблиця надає список більшості системних артерій, що можуть мати потребу в лікуванні, усі з яких включаються винаходом:

Артерія	Ділянка тіла
Підкрильцова	Плече і пахвова западина
Плечова	Верхня частина руки
Плечеголовна	Голова, шия і рука
Черевна	Розділяється в ліву шлункову, селезінкову і печінкову артерії
Загальна сонна	Шия
Загальна підключова	Підрозділяється на зовнішню і внутрішню підключові артерії
Коронарна	Серце
Глибока стегнова	Стегно
Пальцева	Пальці
Спинна	Нога
Зовнішня сонна	Шия і зовнішні ділянки голови
Зовнішня підключова	Стегнова артерія
Стегнова	Стегно
Шлункова	Шлунок
Печінкова	Печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза і дванадцятипала кишка
Нижня брижова	Спадна товста кишка, пряма кишка і тазова стіна
Внутрішня сонна	Шия і внутрішні ділянки голови
Внутрішня підключова	Пряма кишка, сечовий міхур, зовнішні геніталії, сідничні м'язи, матка і піхва
Ліва шлункова	Стравохід і шлунок
Середня крижова	Хрестець
Яченикова	Яечники
Долонна	Рука
Малоберцова	Ікра ноги
Підколінна	Коліно
Задня великоберцова	Ікра ноги
Легенева	Легені
Променева	Передпліччя
Ниркова	Нирка
Селезінкова	Шлунок, підшлункова залоза і селезінка
Підключична	Плече
Верхня брижова	Підшлункова залоза, тонка кишка, висхідна і поперечна ободова кишка
Тестикулярна	Яечка
Ліктьова	Передпліччя

Приклади дисфункції сну і родинних синдромів включають, без обмеження, ті, що вперше описані в попередній заявці США №60/559261, опублікованій 1 квітня 2004 року, заявці на патент США №11/093848, опублікованій 30 березня 2005 року, обидві з яких включені в опис за допомогою посилання. Специфічні приклади включають, без обмеження, храп, синдром нічного апное, безсоння, нарколепсія, синдром утомлених ніг, нічні страхи, сомнамбулізм, нічний апетит і дисфункцію сну, асоційовану з хронічними неврологічними або запальними станами. Хронічні неврологічні або запальні стани, включають, без обмеження, складний місцевий больовий синдром, хронічний біль низу спини, мускулоскелетний біль, артрит, радікулопатію, біль, асоційований з раком, фіброміалгію, синдром хронічного стомлення, вісцеральний біль, біль у сечовому міхурі, хронічний панкреатит, нейропатії (діабетичні, постгерпетичні, травматичні або запальні) і нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера,

бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, хвороба Хантінгтона, брадикінезію; ригідність м'язів; паркінсоновське тремтіння; паркінсоновську ходу; загальмованість рухів; депресію; дефект довгострокової пам'яті, синдром Рубінстайна - Тейбі (Rubinstein-Taybi) (RTS); деменцію; нестабільність постави; гіпокінетичні розлади; synuclein розлади; множинну атрофію; чорно-смугове дегенерування; олівомістомозжечкову атрофію; синдром Ші-Драгера (Shy-Drager); захворювання моторних нейронів з паркінсоновськими ознаками; деменцію дифузійних тілець Леві (Lewy); патологічні розлади Тау (Tau); прогресуючий над'ядерний параліч; кортикобазальне дегенерування; лобово-скронева деменція; амілоїдні патологічні розлади; м'який пізнавальний занепад; хворобу Альцгеймера з паркінсонізмом; хворобу Вільсона (Wilson); хворобу Галервордена-Спатса (Hallervorden-Spatz); хворобу Чедіака-Хагаші (Chediak-Hagashi); атаксію SCA-3, що стосується спинного мозку і мозочка; X-залежний дістонічний паркінсонізм;

пріонову хворобу; гіперкінетичні розлади; хорею; параліч тремтіння; дистонічні тремори; бічний аміотрофічний склероз (ALS); травму ЦНС і мієлоклінію.

Приклади гемоглобінопатії і родинних розладів включають, без обмеження, ті, що описані в заявці на патент США №11/004736, опублікованій 2 грудня 2004 року, що включена в опис за допомогою посилення. Специфічні приклади включають, без обмеження, гемоглобінопатію, серповидноклітинну анемію і будь-які інші розлади, що належать до диференціації CD34+ клітин.

Приклади $\text{TNF}\alpha$ -залежних розладів включають, без обмеження, ті, що описані в WO 98/03502 і WO 98/54170, обидва з яких включені в опис у всій повноті за допомогою посилення. Специфічні приклади включають, без обмеження: ендотоксикоз або синдром токсичного шоку; кахексію; синдром респіраторного дистреса в дорослих; резорбцію кістки, таку як артрит; гіперкальціємію; реакцію "трансплантат проти хазяїна"; церебральну малярію, запалення, пухлинний ріст; хронічне запальне захворювання легенів; реперфузійне ушкодження; інфаркт міокарда; удар; ушкодження кровообігу; ревматоїдний артрит; хворобу Крона; ВІЛ інфекцію і СНІД; NFKB-залежні розлади, такі як ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит і інші артритичні стани, септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, реакцію «трансплантат проти хазяїна», кахексію, хворобу Крона, виразковий коліт, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, ENL при проказі, ВІЛ, СНІД і опортуністичні інфекції при СНІД; cAMP-залежні розлади, такі як септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, гемодинамічний шок і синдром сепсису, постішемичне реперфузійне ушкодження, малярія, мікобактеріальна інфекція, менінгіт, псоріаз, застійна серцева недостатність, фіброзну хворобу, кахексію, відторгнення трансплантата, онкогенні або ракові стани, астму, аутоімунну хворобу, радіаційні ушкодження і гіпероксичне альвеолярне ушкодження; вірусні інфекції, такі як ті, що викликаються вірусами герпеса; вірусний кон'юнктивіт або атопічний дерматит.

В інших варіантах здійснення, також є включеним застосування сполук згідно з даним винаходом в різних імунологічних застосуваннях, зокрема, як ад'ювантів вакцин, особливо ад'ювантів протиракових вакцин, як вперше описано в попередній заявці США №60/712823, опублікованій 1 вересня 2005 року, що включена в опис у всій повноті за допомогою посилення. Цей аспект винаходу також стосується застосувань сполук згідно з даним винаходом в комбінації з вакцинами для лікування або запобігання раку або інфекційних хвороб і інших різних застосувань імуномодуляторних сполук, таких як або зменшення, або зниження чутливості до алергійних реакцій.

Дози сполуки згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, стереоізомера або проліків, варіюють у залежності від факторів, таких як специфічні показання для лікування, запобігання або контролю; віку і стану пацієнта; і кількості застосовуваного додаткового активного агента, якщо він присутній. У цілому, сполука

згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, стереоізомер або проліки, може бути застосована в кількості від близько 0,1мг до приблизно 500мг на день і може бути введена традиційним способом (наприклад, однаковими кількостями, що вводяться щодня в період лікування, запобігання або контролю), у циклах (наприклад, один тиждень вводиться, один тиждень ні), або в кількості, що збільшується або зменшується протягом лікування, запобігання або контролю.

В інших варіантах здійснення, доза може складати від близько 1мг до приблизно 300мг, від близько 0,1мг до приблизно 150мг, від близько 1мг до приблизно 200мг, від близько 10мг до приблизно 100мг, від близько 0,1мг до приблизно 50мг, від близько 1мг до приблизно 50мг, від близько 10мг до приблизно 50мг, від близько 20мг до приблизно 30мг, або від близько 1мг до приблизно 20мг.

4.3. Додаткові активні агенти

Сполука згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, стереоізомер або проліки, може бути об'єднана з іншими фармакологічно активними сполуками ("додаткові активні агенти") у способах і композиціях згідно з даним винаходом. Передбачається, що визначені комбінації можуть працювати синергічно при лікуванні особливих типів хвороб або розладів і станів і симптомів, асоційованих з такими хворобами або розладами. Сполука згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, стереоізомер або проліки, також може полегшувати несприятливими ефекти, асоційовані з визначеними додатковими активними агентами, і навпаки.

Один або більше додаткових активних або компонентів агентів можуть бути застосовані в способах і композиціях згідно з даним винаходом. Додаткові активні агенти можуть являти собою великі молекули (наприклад, білки) або невеликі молекули (наприклад, синтетичні неорганічні, металорганічні або органічні молекули).

Приклади високомолекулярних активних агентів включають, без обмеження, гематопоеитичні ростові фактори, цитокіни і моноклональні і поліклональні антитіла. Специфічними прикладами активних агентів є моноклональні антитіла до CD40 (такі як, наприклад, SGN-40); інгібітори гістонної деацетилази (такі як, наприклад, SAHA і LAQ 824); інгібітори білка-90 теплового шоку (такі як, наприклад, 17-AAG); інгібітори рецепторної кінази інсуліноподібного фактора росту-1; інгібітори рецепторної кінази фактора росту ендотелію судин (такі як, наприклад, PTK787); інгібітори рецептора інсулінового фактора росту; інгібітори ацилтрансферази лізофосфатидової кислоти; інгібітори I κ B-кінази; інгібітори p38MAPK; інгібітори EGFR (такі як, наприклад, gefitinib і гідрохлорид ерлотиніба); антитіла до HER-2 (такі як, наприклад, трастузумаб (Herceptin®) і пертузумаб (Omnitarg™)); антитіла до VEGFR (такі як, наприклад, бевацизумаб (Avastin™)); інгібітори VEGFR (такі як, наприклад, інгібітори специфічної кінази flk-1, SU5416 і ptk787/zk222584); P13K інгібітори (такі як, наприклад, вортманін); інгібітори C-Met

(такі як, наприклад, РНА-665752); моноклональні антитіла (такі як, наприклад, ритуксимаб (Rituxan®), тоситумомаб (Вехха®), едреколомаб (Rapogex®) і G250); і антитіла до TNF- α . Приклади низькомолекулярних активних агентів включають, без обмеження, низькомолекулярні антиракові агенти й антибіотики (наприклад, кларитроміцин).

Специфічні додаткові активні сполуки, що можуть бути об'єднані зі сполуками згідно з даним винаходом, можуть варіюватися в залежності від специфічних показань для лікування, запобігання або контролю.

Наприклад, для лікування, запобігання або контролю раку додаткові активні агенти включають, без обмеження, семаксаніб; циклоспорин; етанерцепт; доксициклін; бортезоміб; ацивіцин, акларубіцин, гідрохлорид акадозола, акронін; адозелесин; алдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; ацетат аметантрона; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетеп; азотоміцин; батимастат; бензодепа; бікалутамід; гідрохлорид бісантрена; димезилат біснафіда; бізелесин; сульфат блеоміцина; брехінар натрію; бропіримін; бусулфан; кацтиноміцин; калустерон; карацемід; карбетиммер; карбоплатин; кармустин; гідрохлорид карубіцину; карзелесин; цедефінгол; целекоксиб; хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; мезилат криснатола; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дацтиноміцин; гідрохлорид даунорубіцину; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; дезагуанін мезилат; діазикун; досетаксел; доксорубіцин; гідрохлорид доксорубіцина; дролоксифен; цитрат дролоксифена; пропіонат дромостанолону; дуазоміцин; едтрексат; гідрохлорид ефлорнітину; елсамітруцин; енлоплатин; енпромаст; епипропідин; гідрохлорид епірубіцина; ербулозол; гідрохлорид езорубіцину; естрамустин; естрамустинфосфат натрію; етанідазол; етопозид; фосфат етопозиду; етоприн; гідрохлорид фадрозол; фазарабін; фенретинід; флоксуридин; фосфат флударабіну; фторурацил; флуоритабін; фосхидон; фострієцин-натрій; гемцитабін; гідрохлорид гемцитабіну; гідроксисечовину; гідрохлорид ідарубіцина; іфосфамід; ілмофозин; іпроплатин; іринотекан; гідрохлорид іринотекану; ацетат ланреотиду; летрозол; ацетат лейпролід; гідрохлорид ліарозолу; лометрексол натрій; ломустин; гідрохлорид лозоксантрону; мазопрокол; маїтанзин; гідрохлорид мехлоретаміну; ацетат мегестролу; ацетат меленгестролу; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрію; метоприн; метуредеп; мітіндомід; мітокарцин; мітокромін; мітогілін; мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; гідрохлорид мітоксантрону; микофенолову кислоту; нокодазол; ноґаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксель; пегаспаргас; пеліоміцин; пентамустин; сульфат пелломіцину; перфосфамід; піпоброман; піпосулфан; гідрохлорид піроксантрона; плікаміцин; пломестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин; гідрохлорид прокарбазину; пуроміцин; гідрохлорид пуроміцину; піразофурин; рібоприн; сафінгол; гідрохлорид сафінголу; семустин; симтразен; спарфосат натрію; спарзоміцин; гідрохлорид спірогерманію; спіромустин; спіроплатин;

стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талізоміцин; текогалан натрію; таксотер; тегафур; гідрохлорид телоксантрону; темопорфін; теніпосид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепа; тіазофурин; тирапазамін; цитрат тореміфену; ацетат трестолону; фосфат трицирибіну; триметрексат; глюкуронат триметрексату; трипторелін; гідрохлорид тубулозолу; урацилмустард; уредеп; вапреотид; вертепорфін; сульфат вінбластину; сульфат вінкрістину; віндезин; сульфат віндезину; сульфат вінепідину; сульфат вінгліцинату; сульфат вінлейрозину, тартрат вінолребіну, сульфат вінросидину, сульфат вінзолідину, ворозол, зеніплатин; зиностатин; і гідрохлорид зорубіцину.

Інші додаткові агенти включають, без обмеження, 20-епі-1,25-дигідроксивітамін D3; 5-етинілпурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфулвен; адеципенол; адозелесин; алдеслейкін; антагоністи ALL-TK; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенеза; D-антагоністи; G-антагоністи; антарелікс; анти-нейральний морфогенетичний білок-1; антиандрогенний гормон, карциному простати; антиестроген; антинеопластон; антисмислові олігонуклеотиди; гліцинат афідиколіну; модулятори гена апоптозу; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; дезаміназу аргініну; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатина III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорин; бензоїлстауроспорин; бета-лактамі похідні; бета-алетин; бетакламіцин B; бетулінову кислоту; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрен; бісазиринілспермін; біснафід; бістратен A; бізелесин; брэфлат; бропіримін; будотитан; бутіонін сульфоксимін; калципотриол; калфостин C; похідні камптотецину; капецитабін; карбоксамідамінотриазол; карбоксамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор, оснований на картилазі; карзелесин; інгібітори казеїнкінзи (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорини; хлорхіноксалінсульфонамід; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; клаторміцин; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин A; колісміцин B; комбретастатин A4; аналоги комбретастатина; конагенін; крамбесцидин 816; криснатола; криптофіцин 8; похідні криптофіцину A; цурацин A; циклопентантрахіноні; циклоплатам; ципеміцин; цитарабін оксфосфат; цитолітовий фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабін; дегідродидемнін B; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазикун; дидемнін B; дидокс; діетилноспермін; дигідро-5-азацитидин; дигідротаксол, 9-; діоксаміцин; дифенілспіромустин; досетаксел; докосанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубіцин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфозин; едреколомаб; ефлорнітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерид; аналоги естрамустану; агоністи естроген; антагоністи естрогену; етанідазол; фосфат етопозиду; ексеместан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; филграстим; фінастерид; флавопиридол;

флезеластин; флуастерон; флударабін; гідрохлорид фтордауноруніцину; форфенімекс; форместан; фострієцин; фотемустин; тексафірин гадолінію; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсулфам; герегулін; гексаметиленбісацетамід; гіперіцин; ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозин; іломастат; іматиніб (Gleevec®), іміхімод; імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора інсуліноподібного фактора росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йоддоксорубіцин; іпеомеанол, 4-; іроплакт; ірзогладин; ізобенгазол; ізогомогалікондрин В; ітасетрон; джасплакінолід; кагалалід F; ламеларін-N триацетат; ланреотид; леінаміцин; ленограстим; сульфат лентинану; лептолстатин; петрозол; фактор, інгібуючий лейкоїмію; лейкоцитарний альфа-інтерферон; лейпролід+естроген+прогестерон; лейпрорелін; левамізол; ліарозол; аналоги лінійних поліамінів; ліпофільний дисахаридний пептид; ліпофільні сполуки платини; лісколінамід 7; лобаплатин; ломбріцин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; локсорибін; луртотекан; тексафірин лютецій; лізофілін; літичні пептиди; мaitанзин; маностатин А; марімастат; мазопротекс; маспін; інгібітори матрилісину; інгібітори металопротеїнази матриксу; меногарил; мербарон; метерелін; метіонінас; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостим; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксин, фактор росту фібробластів-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; мограмотим; ербітукс, людський хоріонічний гонадотропін; монофосфорильований ліпід А + склітинні міобактерії; мопідамол; гірчичний антираковий агент; мукапероксид В; екстракт мікобактеріальної клітинної стінки; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубіцин; неридронову кислоту; нілутамід; нісаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксидний антиоксидант; нітрулін; облімерсен (Genasense®); Об-бензилгуанін; октреотид; окіценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; оральний індуктор цитокіну; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауноміцин; паклітаксель; аналоги паклітакселю; похідні паклітакселю; палауамін; пальмітоїлрізоксин; памідронову кислоту; панакситриол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегаспаргас; пелдезин; пентосанполісульфат натрію; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцібаніл; гідрохлорид пілокарпіну; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазмінотену; комплекс платини; сполука платини; платиновий триамінокомплекс; порфімер натрію; порфіроміцин; преднізон; пропіл-біс-акридон; простагландин J2; інгібітори протеасоми; імуномодулятор, оснований на білку А; інгібітор білкової кінази С; інгібітори білкової кінази С, мікроалгал; інгібітори білкової тирозин-фосфатази; інгібітори пуринової нуклеозидфосфорилази; пурпурины; піразолоакридин; кон'югат піридоксильований гемо-

глобін-поліоксіетиллен; антагоністи raf; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори білкової gas-фарнезил трансферази; інгібітори gas; інгібітор gas-GAP; деметильований ретеліптин; етидронат ренію Re 186; різоксин; рібозими; ретинамід RII; рогітукін; ромуртід; рохінімекс; рубігінон В1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; саркофітол А; сарграмостим; міметики Sd.il; семустин; інгібітор 1, генерований при старінні; смислові олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції; сізотирин; зобузоксан; боркапатат натрію; фенілацетат натрію; солверол; білок, що зв'язує соматомедін; сонермін; спарфосову кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скуаламін; стипіамід; інгібітори стромелісін; сулфінозин; антагоніст суперактивного вазоактивного пептиду кишечника; сурадиста; сурамін; свайзонін; талімустин; тамоксифен метіодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; телурапіріліум; інгібітори теломерази; темопорфін; теніпосид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбопоетин; міметики тромбопоетину; тималфасин; агоніст тимопоетинового рецептора; тимотринан; тиреостимулюючий гормон; оловоетилетіопурпурин; тирапазамін; біхлорид титаноцену; топсентин; тореміфен; інгібітори трансляції; третіноїн; триацетилуридин; трицирибін; триметрексет; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; генерований сечостативним синусом ростопридушуючий фактор; антагоністи урокіназного рецептора; вапреотид; варіолін В; веларезол; верамін; вердини; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатин-стималамер.

Специфічні додаткові активні агенти включають, без обмеження, 2-метоксіестрадіол, теломестатин, індуктори апоптозу в клітинах множинної мієломи (такі як, наприклад, TRAIL), бортезоміб, статини, семаксаніб, циклоспорин, етанерцепт, доксициклін, бортезоміб, облімерсен (Genasense®), ремікад, доцетаксел, целекоксіб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®), стероїди, гемцитабін, цисплатин, темозоломід, етопозид, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, іринотекан, кселода, СРТ-11, альфа-інтерферон, пегільований альфа-інтерферон (наприклад, PEG INTRON-A), капецитабін, цисплатин, тіотеп, флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, пачілітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, палмітронат, біаксин, бусульфан, преднізон, бісфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрістин, доксорубіцин (Doxil®), паклітаксель, ганцикловір, адіаміцин, естрамустин фосфат натрію (Emscyt®), суліндак і етопозид.

Аналогічно, приклади спеціальних додаткових агентів, відповідно до вказівок для лікування, заповідання або контролю, можуть бути знайдені в наступних посиланнях, усі з яких включені в опис у всій повноті: патент США №6281230 і 5635517; заявка на патент США №10/411649, 10/483213, 10/411656, 10/693794, 10/699154 і 10/981189; і по-

передня заявка США №60/554923, 60/565172, 60/626975, 60/630599, 60/631870 і 60/533862.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю болю, включають, без обмеження, традиційні терапевтичні агенти, застосовувані для лікування або запобігання болю, такі як антидепресанти, антиконвульсанти, гіпотензивні агенти, анксіолітики, блокатори кальцієвого каналу, м'язові релаксанти, ненаркотичні анальгетики, опіоїдні анальгетики, протизапальні засоби, інгібітори COX-2, імуномодуляторні агенти, агоністи або антагоністи альфа-адренергічного рецептора, імунопридушуючі агенти, кортикостероїди, гіпербарічний кисень, кетамін, інші анестетичні агенти, антагоністи NMDA і інші терапевтичні агенти, знайдені, наприклад, у Physician's Desk Reference 2003. Специфічні приклади включають, без обмеження, ацетат саліцилової кислоти (Aspirin®), целекоксиб (Celebrex®), Enbrel®, кетамін, габапентин (Neurontin®), фенітоїн (Dilantin®), карбамазепін (Tegretol®), окскарбазепін (Trileptal®), валпроїкову кислоту (Derakene®), сульфат морфіну, гідроморфон, преднізон, гризеофульвін, пентоніум, алендронат, дифенгідрамід, гуанетидин, кеторолак (Acular®), тирокальцитонін, диметилсульфоксид (DMCO), клонідин (Catapres®), бретиліум, кетансерин, ресерпін, дроперидол, атропін, фентоламін, бупівакаїн, лідокаїн, ацетамінофен, нортриптилін (Pamelor®), амітриптилін (Elavil), іміпрамін (Tofranil), доксепін (Sinequan®), клоніпрамін (Anafranil®), флуоксетин (Prozac®), сертралін (Zoloft®), нефазодон (Serzone®), венлафаксин (Effexor®), тразодон (Desyrel®), бупропіон (Wellbutrin®), мексилетин, ніфедипін, пропранолол, трамадол, ламотригін, зиконотид, кетамін, декстрометорфан, бензодіазепіни, баклофен, тизанідин і феноксифензамін.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю MD і родинних синдромів, включають, без обмеження, стероїд, світлосенсибілізатор, інтегрин, антиоксидант, інтерферон, похідне ксантину, ростовий гормон, нейротрофічний фактор, регулятор ревазуляризації, антитіла до VEGF, простагландин, антибіотик, фітоестроген, протизапальна сполука, антиангіогенезну сполуку або їх комбінацію. Специфічні приклади включають, без обмеження, вертепорфін, пурлітин, ангіостатичний стероїд, rhvFab, інтерферон-2а, пентоксифілін, етіопурпурин олова, мотексафін лютецій, 9-фтор-11,21-дигідрокси-16,17-1-метилетилиденбіс(окси)прегна-1,4-дієн-3,20-діон, латанопрол (див. патент США №6225348), тетрациклін і його похідні, ріфаміцин і його похідні, макроліди, метронідазол (патент США №6218369 і 6015803), геністеїн, геністин, 6'-O-Mal геністин, 6'-O-As геністин, даїдзеїн, даїдзин, 6'-O-Mal даїдзин, 6'-O-As даїдзин, гліцитеїн, гліцитин, 6'-O-Mal гліцитин, біошанін А, формонетин (патент США №6001368), триамцінолон ацетомід, дексаметазон (патент США №5770589), талідомід, глутатіон (патент США №5632984), основний фактор росту фібробластів (bFGF), трансформуючий фактор росту b(TGF-b), генерований мозком нейротроф-

ний фактор (BDNF), фактор активації плазміногену типу 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), імплантати Miravant і RETISERT (Bausch & Lomb). Усі згадані вище посилання включені в опис у всій повноті за допомогою посилання.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю захворювань шкіри, включають, без обмеження, кератолітичні препарати, ретиноїди, α -гідроксикислотні антибіотики, колаген, ботулінічний токсин, інтерферон і імуномодуляторні агенти. Специфічні приклади включають, без обмеження, 5-фторурацил, мазопрокол, трихлороцтову кислоту, саліцилову кислоту, молочну кислоту, лактат амонію, сечовину, третиноїн, ізотретиноїн, антибіотики, колаген, ботулінічний токсин, інтерферон, кортикостероїд, трансретінову кислоту і колагени, такі як людський плацентарний колаген, тваринний плацентарний колаген, дермалоген, алодерм, фасція, циметра, аутологен, зидерм, зипласт, резопласт і ізолаген.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю легеневої гіпертензії і родинних розладів, включають, без обмеження, антикоагулянти, діуретики, серцеві глікозиди, блокатори кальцієвого каналу, вазодилатори, простагландини аналоги, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодієстерази (наприклад, інгібітори PDE V), інгібітори ендонептидази, гіполіпідемічні агенти, тромбосанові інгібітори й інші терапевтичні агенти, відомі як агенти для зменшення тиску в легеневій артерії. Специфічні приклади включають, без обмеження, варфарин (Coumadin®), діуретичні, серцеві глікозиди, дигоксин-кисень, ділтіазем, ніфедипін, вазодилатор, такий як простагландин (наприклад, простагландин 12 (PGI2), епопростенол (EPO, Floran®), трепростиніл (Remodulin®), оксид азоту (NO), босентан (Tracleer®), амлодипін, епопростенол (Floran®), трепростиніл (Remodulin®), простагландин, тадалафіл (Cialis®), симвастатин (Zocor®), омапатрилат (Vanlev®), ірбесартан (Avarpro®), правастатин (Pravachol®), дигоксин, L-аргінін, ілопрост, бетапрост і силденафіл (Viagra®).

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю обумовлених азбестом розладів, включають, без обмеження, антрациклін, платину, алкілюючий агент, облімерсен (Genasense®), цисплатин, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, таксотер, іринотекан, капецитабін, цисплатин, тіотепа, флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, пачілітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, пальмітронат, біаксин, бусульфат, преднізон, бісфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрисдин, доксорубіцин (Doxil®), паклітаксел, ганцикловір, адіаміцин, блеоміцин, гіалуронідазу, мітоміцин C, мепакрин, тіотепа, тетрациклін і гемцитабін.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання

ня і/або контролю паразитичних хвороб, включають, без обмеження, хлорхин, хінін, хінідин, піриметамін, сульфадіазин, доксициклін, кліндаміцин, мефлохин, галофантрин, примахин, гідроксихлорхин, прогуаніл, атовакуон, азитроміцин, сурамін, пентамідин, меларзопрол, ніфуртимокс, бензнідазол, амфотерицин В, сполуки п'ятивалентної сурми (наприклад, стибоглюкуронат натрію), гамма-інтерферон, ітраконазол, комбінацію мертвих промастигот і BCG, лейковорин, кортикостероїди, сульфамід, спіраміцин, Іg (серологічний), триметоприм і сульфаметоксазол.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю імунodefіцитних розладів, включають, без обмеження, антибіотики (терапевтичні або профілактичні), такі як, без обмеження, ампіцилін, кларитроміцин, тетрациклін, пеніцилін, цефалоспорины, стрептоміцин, канаміцин і еритроміцин; антивірусні препарати, такі як, без обмеження, амантадин, римантадин, ацикловір і рибавірин; імуноглобулін; плазму; імуномодулятори, такі як, без обмеження, левамизол і ізопрінозин; біологічні препарати, такі як, без обмеження, гаммаглобулін, трансфер-фактор, інтерлейкіни й інтерферони; гормони, такі як, без обмеження, тим'яні; і інші імунологічні агенти, такі як, без обмеження, стимулятори В-клітин (наприклад, BAFF/Bly), цитокіни (наприклад, IL-2, IL-4 і IL-5), ростові фактори (наприклад, TGF- α), антитіла (наприклад, анти-СО40 і Іg), олигонуклеотиди, що містять неметилізовані СрG-мотиви і вакцини (наприклад, вірусні і пухлинні пептидні вакцини).

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю розладів ЦНС, включають, без обмеження, допаміновий агоніст або антагоніст, такі як, без обмеження, леводопа, L-DOPA, кокаїн, а-метилтирозин, ресерпін, тетрабеназин, бензотропін, парглілін, мезилат фенодолпама, каберголін, дигідрохлорид праміпексола, ропінол, гідрохлорид амантадину, гідрохлорид селегіліну, карбідоп, мезилат перголід, зинемет CR і симетрел; інгібітор MAO, такий як, без обмеження, іпроніазид, хлоргілін, фенелзін і ізокарбоксазид; інгібітор СОМТ, такий як, без обмеження, толкапон і ентакапон; інгібітор холінестерази, такий як, без обмеження, салікат фізостигміну, сульфат фізостигміну, бромід фізостигміну, бромід меостигміну, метилсульфат неостигміну, хлорид амбеноніму, хлорид едронію, такрин, хлорид пралідоксиму, хлорид обідоксиму, бромід тримедоксиму, диацетилмоноксим, едроніум, піридостигмін і демекаріум; протизапальний агент, такий як, без обмеження, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунісал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, імуноглобулін Rho-D, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіопрін, такролімус, басіліксимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метил саліцилат, іфлунісал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофе-

намак натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипін, амінопін, апазон, зилейтон, ауротіоглюкоза, тіомалат золота-натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон, або бетаметазон і інші глюкокортикоїди; і протиблювотний агент, такий як, без обмеження, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламін, алізапрід, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромпрід, буклізин, клепрід, циклізин, дименгідрилат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металлатал, метопімазин, набілон, оксиперидил, піпамазин, скополамін, сулпірид, тетрагідроканнабінол, тіетилперазин, тіопроперазин, тропісетрон і їх суміш.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю ушкодження ЦНС і родинних синдромів, включають, без обмеження, імуномодуляторні агенти, імуносупресорні агенти, гіпотензивні агенти, антиконвульсанти, фібринолітичні агенти, антитромбоцитарні агенти, нейролептичні засоби, антидепресанти, бензодіазепіни, буспірон, амантадин і інші відомі або традиційні агенти, застосовувані до пацієнтів з порушенням/ушкодженням ЦНС і родинними синдромами. Специфічні приклади включають, без обмеження, стероїди (наприклад, глюкокортикоїди, такі як, без обмеження, метилпреднізолон, дексаметазон і бетаметазон); протизапальний агент, включаючи, без обмеження, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунісал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, імуноглобулін Rho-D, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіопрін, такролімус, басіліксимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунісал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамак натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипін, амінопін, апазон, зилейтон, ауротіоглюкоза, тіомалат золота-натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензоніарон, аналог с-AMP, включаючи, без обмеження, db-cAMP; агент, що включає метилфенідатний лікарський засіб, що включає 1-треометилфенідат, d-треометилфенідат, d1-треометилфенідат, 1-ерітро-метилфенідат, d-еритрометилфенідат, d1-еритрометилфенідат і їх суміш; і сечогінний агент, такий як, без обмеження, маніт, фуросемід, гліцерин і сечовина.

Приклади другого активного агента, що може бути застосований для лікування, запобігання і/або контролю дисфункції сну і родинних синдромів, включають, без обмеження, трициклічний антидепресант, інгібітор зворотного захоплення се-

ротоніну, антиепілептичний агент (габapентин, прегабалін, карбамазепін, окскарбазепін, левітірацетам, топірамат), антиаритмічний агент, блокатор натрієвого каналу, інгібітор селективного запального медіатора, опіоїдний агент, додаткова імуномодуляторна сполука, що комбінує агент і інші відомі або традиційні агенти, застосовувані при терапії сну. Специфічні приклади включають, без обмеження, неуронтин, оксиконтин, морфін, топірамат, амітриптилін, нортриптилін, карбамазепін, леводопа, L-DOPA, кокаїн, α -метил-тирозин, ресерпін, тетрабеназин, бензотропін, паргілін, фенодолпам мезилат, каберголін, дигідрохлорид праміпексолу, ропінолор, гідрохлорид амантадину, гідрохлорид селегіліну, карбідоба, мезилат перголід, зинемет CR, симетрел, іпроніазид, хлоргілін, фенелзін, ізокарбоксазид, толкапон, ентакапон, саліклат фізостигміну, сульфат фізостигміну, бромід фізостигміну, бромід неостигміну, метилсульфат неостигміну, хлорид амбеноніму, хлорид едрофонію, такрин, хлорид пралідоксиму, хлорид обідоксиму, бромід тримедоксиму, діацетилмоноксим, ендروفоніум, піридостигмін, демекаріум, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, цефекоксид, суліндак, оксапрозин, дифлунісал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксид, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, імуноглобулін RHo-D, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиліксимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метил саліцилат, дифлунісал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, меклофенамат натрію, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипирин, амінопирин, апазон, зилейтон, ауротіоглюкозу, тіомалат золота-натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, аллопуринол, пробенецид, сулфінпіразон, бензбромарон, бетаметазон і інші глюкокортикоїди, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетилейцин моноетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензхінамід, бітанаутин, бромприд, клонідин, клеоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксиперидил, піпамазин, скополамін, сулпірид, тетрагідроканнабінол, тіетилперазин, тіпроперазин, тропісетрон і їх суміш.

Приклади додаткових активних агентів, що можуть бути застосовані для лікування, запобігання і/або контролю гемоглобінопатії і родинних розладів, включають, без обмеження, інтерлейкіни, такі як IL-2 (включаючи рекомбінантний IL-2 ("rIL2")) і канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 і IL-18; інтерферони, такі як інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1a і інтерферон гама-1b; і G-CSF; гідроксисечовину; бутирати або бутиратні похідні; оксид азоту; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; див. патент США №5800819); антагоністи каналу Гардоса (Gardos), такі як клотримазол і триарилметанові

похідні; дефероксамін; білок C; і переливання крові або замісники крові, такі як Hemospan™ або Hemospan™ PS (Sangart).

Введення сполуки згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, або стереоізомера проліків і додаткових активних агентів пацієнту може мати місце одночасно або послідовно тими ж або різними шляхами введення. Придатність окремого шляху введення, використовованого для окремого активного агента, буде залежати від самого активного агента (наприклад, або він може бути введений перорально, без розкладання перед влученням у потік крові) і хвороби, що виліковується. Переважним шляхом введення для сполук згідно з даним винаходом є пероральний шлях. Переважні шляхи введення для додаткових активних агентів або компонентів згідно з даним винаходом відомі для фахівців у даній галузі. Див., наприклад, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed, 2002).

В одному варіанті здійснення винаходу, другий активний агент вводиться внутрішньовенно або підшкірно, один раз або двічі на день у кількості від близько 1 до приблизно 1000мг, від близько 5 до приблизно 500мг, від близько 10 до приблизно 350мг або від близько 50 до приблизно 200мг. Специфічна кількість другого активного агента буде залежати від застосованого специфічного агента, типу лікованої або контрольованої хвороби, тяжкості і стадії хвороби і кількості(ей) сполук згідно з даним винаходом і будь-яких необов'язкових додаткових активних агентів, що одночасно вводиться пацієнту.

Як обговорюється в описі вище, винахід включає спосіб зменшення, лікування і/або запобігання шкідливих або небажаних ефектів, асоційованих із традиційною терапією, включаючи, без обмеження, хірургічне втручання, хіміотерапію, рентгенотерапію, гормональну терапію, біологічну терапію і імунотерапію. Сполуки згідно з даним винаходом й інші активні компоненти можуть бути введені пацієнту перед, протягом або після появи несприятливого ефекту, асоційованого з традиційною терапією.

4.4. Циклічна терапія

У визначених варіантах здійснення, профілактичні або терапевтичні агенти згідно з даним винаходом вводяться пацієнту циклічно. Циклічна терапія включає введення активного агента на період часу з продовженням, потім на період часу відпочинком і повторенням цього циклу при наступному введенні. Циклічна терапія може зменшувати розвиток резистентності до однієї або декількох з терапій, уникати або зменшувати побічні ефекти однієї з терапій і/або поліпшувати ефективність лікування.

Отже, в одному специфічному варіанті здійснення згідно з даним винаходом, сполука згідно з даним винаходом вводиться щодня як одиночна або розділена дози циклом від чотирьох до шести тижнів з періодом відпочинку близько тижня або двох тижнів. Далі, винахід допускає нарощування частоти, числа і тривалості циклів дозування. Так, інший специфічний варіант здійснення згідно з даним винаходом включає введення сполуки згідно

но з даним винаходом в більшому числі циклів, чим типово має місце, коли вона вводиться одна. У наступному специфічному варіанті здійснення згідно з даним винаходом, сполуку згідно з даним винаходом вводять у більшому числі циклів, що типово повинне викликати лімітовану дозою токсичність у пацієнта, якому не введений також другий активний компонент.

В одному варіанті здійснення, сполуку згідно з даним винаходом вводять щодня і постійно протягом трьох або чотирьох тижнів при дозі від близько 0,1мг до приблизно 500мг на день, потім перериваючи курс на один або два тижні. В інших варіантах здійснення, доза може бути від близько 1мг до приблизно 300мг, від близько 0,1мг до приблизно 150мг, від близько 1мг до приблизно 200мг, від близько 10мг до приблизно 100мг, від близько 0,1мг до приблизно 50мг, від близько 1мг до приблизно 50мг, від близько 10мг до приблизно 50мг, від близько 20мг до приблизно 30мг, або від близько 1мг до приблизно 20мг, з наступним перериванням.

В одному варіанті здійснення згідно з даним винаходом, сполуку згідно з даним винаходом і другий активний компонент вводять перорально, із введенням сполуки згідно з даним винаходом за 30-60 хвилин перед другим активним компонентом, протягом циклу від чотирьох до шести тижнів. В іншому варіанті здійснення згідно з даним винаходом, комбінацію сполуки згідно з даним винаходом і другого активного компоненту вводять внутрішньовенно інфузією протягом близько 90 хвилин, на кожен цикл.

Типово, число циклів, протягом яких пацієнту вводять комбіноване лікування, буде складати від близько одного до приблизно 24 циклів, більш типово від близько двох до приблизно 16 циклів і ще більш типово від близько чотирьох до приблизно трьох циклів.

4.5. Фармацевтичні композиції і форми дозування

Фармацевтичні композиції можуть бути придатні для готування індивідуальних, стандартних дозованих лікарських форм. Фармацевтичні композиції і форми дозування згідно з даним винаходом включають сполуку згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, стереоізомер або проліки. Фармацевтичні композиції і форми дозування згідно з даним винаходом можуть далі включати один або декілька наповнювачів.

Фармацевтичні композиції і форми дозування згідно з даним винаходом також можуть включати один або кілька додаткових активних компонентів. Приклади необов'язкових додаткових, або других, активних компонентів вперше описані в розділі 4.3 раніше.

Стандартні дозовані лікарські форми згідно з даним винаходом є придатними для перорального, стосовного до слизової оболонки (наприклад, назального, під'язичного, вагінального, зацічного або ректального), парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньовенного, шляхом болюсної ін'єкції, внутрішньом'язового або внутріартеріального), місцевого (наприклад, очні краплі або інші

очні препарати), шкірного або черезшкірного введення пацієнту. Приклади форм дозування включають, без обмеження, таблетки; каплетки; капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули; крохмальні облатки; пастилки; коржі; дисперсії; супозиторії; порошки; аерозолі (наприклад, назальні спреї або інгалятори); гелі; рідкі форми дозування, придатні для перорального або таких що стосуються слизової оболонки введення пацієнту, включаючи суспензії (наприклад, водні або суспензії в неводних рідинах, емульсії олія-у-воді, або рідкі емульсії вода-в-олії), розчини й еліксири; рідкі форми дозування, придатні для парентерального введення пацієнту; очні краплі або інші очні препарати, придатні для місцевого введення; і стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), для яких може бути проведене відновлення вологовмісту, що приводить до рідких форм дозування, придатних для парентерального введення пацієнту.

Композиція, вид і тип форм дозування згідно з даним винаходом буде типово варіювати в залежності від їхнього застосування. Наприклад, форма дозування, застосовувана при екстремому лікування хвороби, може містити великі кількості одного або декількох активних компонентів, що вона включає, у порівнянні з формою дозування, застосовуваною при хронічному лікуванні тієї ж хвороби. Аналогічно, парентеральна форма дозування може містити менші кількості одного або декількох з активних компонентів, що вона включає, у порівнянні з оральною формою дозування, застосовуваною для лікування тієї ж хвороби. Ці й інші шляхи, у яких специфічні форми дозування, що включаються цим винаходом, будуть відрізнятися одна від іншої, будуть легко очевидні для фахівців у даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, EastonPA (1990).

Типові фармацевтичні композиції і форми дозування включають один або декілька наповнювачів. Придатні наповнювачі є добре відомими для фахівців у даній галузі фармації, і необмежуючі приклади придатних наповнювачів надані в описі. Чи є окремий наповнювач придатним для включення у фармацевтичну композицію або форму дозування, залежить від різноманітних факторів, добре відомих у техніці, включаючи, без обмеження, шлях, яким форма дозування буде вводиться пацієнту. Наприклад, оральні форми дозування, такі як таблетки, можуть містити наповнювачі, не придатні для застосування в парентеральних формах дозування. Придатність окремого наповнювача також може залежати від специфічних активних компонентів у формі дозування. Наприклад, розкладання деяких активних компонентів може бути прискорено деякими наповнювачами, такими як лактоза, або у випадку впливу води. Активні компоненти, що включають первинні або вторинні аміни, є особливо сприйнятливими до такого прискореного розкладання. Отже, цей винахід включає фармацевтичні композиції і форми дозування, що містять менше, якщо взагалі містять, лактози, інших моно- або дисахаридів. Застосовуваний в описі термін "вільний від лактози" означає, що кі-

лькість присутньої лактози, якщо є присутньою, є недостатньою для істотного прискорення швидкості розкладання активного компонента.

Вільні від лактози композиції згідно з даним винаходом можуть включати наповнювачі, що є добре відомими в техніці і перераховані, наприклад, у Фармакопеї США (USP) 25-NF20 (2002). Загалом, вільні від лактози композиції включають активні компоненти, зв'язуюче/наповнювач і змазку у фармацевтично сумісних і фармацевтично прийнятних кількостях. Переважні вільні від лактози форми дозування включають активні компоненти, мікрокристалічну целюлозу, пептизований крохмаль і стеарат магнію.

Це винахід далі включає безводні фармацевтичні композиції і форми дозування, що включають активні компоненти, тому що вода може полегшувати розкладання деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5%) широко застосовується в галузі фармацевтики як метод симулювання довгострокового збереження з метою визначити характеристики, такі як термін зберігання або стабільність рецептур протягом часу. Див., наприклад, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Дійсно, вода і тепло прискорюють розкладання деяких сполук. Так, ефект води на рецептуру може мати велике значення, тому що волога і/або вологість звичайно випадково потрапляє під час виробництва, транспортування, упакування, збереження, навантаження і застосування рецептур.

Безводні фармацевтичні композиції і форми дозування згідно з даним винаходом можуть бути отримані з застосуванням безводних або низького вологовмісту компонентів і умов малої кількості вологи або низькою вологістю. Фармацевтичні композиції і форми дозування, що включають лактозу і щонайменше один активний компонент, що включає первинний або вторинний амін, переважно є безводними, якщо очікується ймовірний контакт із вологою і/або вологістю протягом виробництва, упакування і/або збереження.

Безводна фармацевтична композиція повинна виготовлятися і зберігатися так, щоб її безводний стан зберігався. Відповідно до цього, безводні композиції переважно упаковуються з застосуванням матеріалів, відомих як такі, що запобігають впливу води, так що вони можуть бути включені в придатні запропоновані правилами набори. Приклади придатного упакування включають, без обмеження, герметично запаюну фольгу, пластик, контейнери стандартної дози (наприклад, пляшечки), прозорі упакування і контурні упакування.

Винахід далі включає фармацевтичні композиції і форми дозування, що включають одну або кілька сполук, що зменшують швидкість, з яким активний компонент буде розкладатися. Такі сполуки, що позначаються в описі як "стабілізатори", включають, без обмеження, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, pH-буфери або сольові буфери. Подібно кількостям і типам наповнювачів, кількості і специфічні типи активних компонентів у формі дозування можуть розрізнятися в залежності від факторів, таких як, без обмеження, шлях, по

якому сполука вводиться пацієнтам. Однак, типові форми дозування згідно з даним винаходом включають сполуку згідно з даним винаходом в кількості від близько 0,10 до приблизно 500мг. Типові форми дозування включають сполуку згідно з даним винаходом в кількості від близько 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 або 500мг.

Типові форми дозування включають другий активний компонент у кількості від 1 до приблизно 1000мг, від близько 5 до приблизно 500мг, від близько 10 до приблизно 350мг або від близько 50 до приблизно 200мг. Звичайно, специфічні кількості другого активного агента будуть залежати від застосовуваного специфічного агента, типу раку, що піддається лікуванню або контролю і кількості(ей) сполуки згідно з даним винаходом і будь-яких необов'язкових додаткових активних агентів, що вводяться одночасно пацієнту.

4.5.1. Оральні форми дозування

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, що є придатними для перорального введення, можуть бути представлені як розділені форми дозування, такі як, без обмеження, таблетки (наприклад, жувальні таблетки), каплетти, капсули і рідини (наприклад, сиропи з віддушкою). Такі форми дозування містять попередньо визначені кількості активних компонентів і можуть бути отримані способами фармацевтики, добре відомими для фахівців у даній галузі. Див. загалом, Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Типові оральні форми дозування згідно з даним винаходом отримуються сполученням активних компонентів у добре перемішаній суміші з щонайменше одним наповнювачем відповідно до традиційних фармацевтичних методик рецептурування. Наповнювачі можуть мати широко різноманітні форми в залежності від форми рецептури, бажаної для введення. Наприклад, наповнювачі, придатні для застосування в оральній рідкій або аерозольній формах дозування, включають, без обмеження, воду, гліколи, олії, спирти, віддушки, консерванти й фарбувальні агенти. Приклади наповнювачів, придатних для застосування у твердих оральних формах дозування (наприклад, порошки, таблетки, капсули і каплетти) включають, без обмеження, крохмалі, цукри, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, гранулюючі агенти, змазки, зв'язуючі і дезінтегруючі агенти. Завдяки легкості їхнього введення, таблетки і капсули представляються найбільш сприятливим елементом оральних форм дозування, у такому випадку застосовуються тверді наповнювачі. Якщо бажано, таблетки можуть бути покриті стандартними водними або неводними методиками. Такі форми дозування можуть бути приготовлені будь-яким зі способів фармацевтики. Загалом, фармацевтичні композиції і форми дозування приготуються шляхом рівномірного і глибокого змішування активних компонентів з рідкими носіями, ретельним роздібненням твердих носіїв, або обома методами, і потім надання продукту бажаної форми, якщо необхідно.

Наприклад, таблетка може бути отримана пресуванням або формуванням. Пресовані таблетки можуть бути отримані шляхом стиснення, у прийнятній машині, активних компонентів з вільно-текучої форми, такої як порошок або гранули, не-обов'язково змішаних з наповнювачем. Формовані таблетки можуть бути приготовлені формуванням у прийнятній машині суміші порошкоподібної сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем.

Приклади наповнювачів, що можуть бути застосовані в оральних формах дозування згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, зв'язуючі, наповнювачі, дезінтегруючі агенти і змазки. Зв'язувальні, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і формах дозування, включають, без обмеження, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, або інші крохмалі, желатин, природні і синтетичні смоли, такі як гумі-арабік, альгінат натрію, альгінову кислоту, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарову камедь, целюлозу і її похідні (наприклад, етилцелюлоза, ацетат целюлози, кальцій-карбоксиметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, пептизований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, №2208, 2906, 2910), мікрокристалічну целюлозу і їхньої суміші.

Придатні форми мікрокристалічної целюлози включають, без обмеження, матеріали, що продаються як AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (доступний від FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) і їхні суміші. Специфічне зв'язуюче являє собою суміш мікрокристалічної целюлози і натрій-карбоксиметилцелюлози, що продається як AVICEL RC-581. Придатні безводні або маловодні наповнювачі або добавки включають AVICEL-PH-103™ і крохмаль 1500 LM.

Приклади наповнювачів, придатних для застосування у фармацевтичних композиціях і формах дозування, вперше описаних в описі, включають, без обмеження, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, пептизований крохмаль і їх суміші. Зв'язуюче або наповнювач у фармацевтичних композиціях згідно з даним винаходом типово присутнє в кількостях від близько 50 до приблизно 99 масових відсотків від фармацевтичної композиції або форми дозування. Дезінтегруючі агенти застосовуються в композиціях згідно з даним винаходом, що приводить до таблеток, які дезінтегруються, коли попадають у водне середовище. Таблетки, що містять занадто багато дезінтегруючого агента, можуть дезінтегруватися при збереженні, в той час як ті, що містять занадто мало дезінтегруючого агента, можуть не дезінтегруватися з бажаною швидкістю або в бажаних умовах. Таким чином, достатня кількість дезінтегруючого агента, що не є ні занадто великою, ні занадто маленькою для того, щоб згубно змінювати вивільнення активних компонентів, повинна застосовуватися для формування твердих оральних форм дозування згідно з даним винаходом. Кількість застосовуваного дезінтегру-

ючого агента варіюють, ґрунтуючись на типі рецептури, і легко визначають фахівці в даній галузі. Типові фармацевтичні композиції включають від близько 0,5 до приблизно 15 масових відсотків дезінтегруючого агента, переважно від близько 1 до приблизно 5 масових відсотків дезінтегруючого агента.

Дезінтегруючі агенти, що можуть бути застосовані у фармацевтичних композиціях і формах дозування згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полакрилін калію, крохмальгліколят натрію, картопляний або тапіоковий крохмаль, інші крохмалі, попередньо желатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, смоли і їхні суміші. Змазки, що можуть застосовуватися у фармацевтичних композиціях і формах дозування згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідровану рослинну олію (наприклад, арахісову олію, бавовняну олію, соняшникову олію, кунжутну олію, оливкову олію, кукурудзяну олію і соєву олію), стеарат цинку, етилолеат, етиллаурат, агар і їх суміші. Додаткові змазки включають, наприклад, силоїдний силікагель (AEROSIL200, вироблений W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), коагульований аерозоль синтетичного оксиду кремнію (що продається Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (пірогенний продукт діоксиду кремнію, що продається Cabot Co. of Boston, MA) і їх суміші. Якщо взагалі застосовуються, змазки типово застосовуються в кількості, меншій, чим близько 1 масового відсотка від фармацевтичних композицій або форм дозування, у які вони включені.

Переважаюча тверда оральна форма дозування згідно з даним винаходом включає сполуку згідно з даним винаходом, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, стеаринову кислоту, колоїдний безводний діоксид кремнію і желатин.

4.5.2. Форми дозування з відстроченим вивільненням

Активні компоненти згідно з даним винаходом можуть бути введені методами контрольованого вивільнення або пристроями доставки, що є добре відомими для фахівців у даній галузі. Приклади включають, без обмеження, ті, що описані в патентах США №: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556 і 5733566, кожний з яких включений в опис за допомогою посилання. Можуть бути застосовані такі форми дозування, що приводять до повільного або контрольованого вивільнення одного або декількох активних компонентів, із застосуванням, наприклад, гідропропілметилцелюлози, інших полімерних матриць, гелів, проникних мембран, осмотичних систем, багатошарових покриттів мікрочастинок, ліпосом, мікросфер, або їх комбінації, що приводить до бажаного профілю вивільнення з варіюваними співвідно-

шеннями. Придатні рецептури контрольованого вивільнення, відомі для фахівців у даній галузі, включаючи ті, що описані в даному описі, можуть бути легко вибрані для застосування з активними компонентами згідно з даним винаходом. Винахід, таким чином, включає стандартні дозовані лікарські форми, придатні для перорального введення, такі як, без обмеження, таблетки, капсули, гелеві пластири і каплетти, що адаптовані для контрольованого вивільнення.

Усі фармацевтичні продукти контрольованого вивільнення мають стандартну мету поліпшення лікарської терапії в порівнянні з тією, яка досягається їх неконтрольованими еквівалентами. В ідеалі, застосування оптимально складених рецептур контрольованого вивільнення при медичному лікуванні характеризується мінімумом лікарської речовини, застосовуваної для лікування або контролю стану за мінімальну кількість часу. Переваги рецептур контрольованого вивільнення включають збільшену активність лікарського засобу, зменшену частоту дозування і дотримання пацієнтом схеми лікування, виключаючи те, що рецептури контрольованого вивільнення можуть бути застосовані для впливу на час початку дії або інші характеристики, такі як рівні лікарського засобу в крові, і можуть, таким чином, впливати на частоту побічних (наприклад, несприятливих) ефектів.

Більшість рецептур контрольованого вивільнення складаються для початкового вивільнення кількості лікарського засобу (активного компонента), що прямо продукує бажаний терапевтичний ефект і поступового і безупинного вивільнення наступних кількостей лікарського засобу для підтримки цього рівня терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. Для того, щоб підтримати цей постійний рівень надходження лікарського засобу, лікарський засіб повинний вивільнятися з форми дозування зі швидкістю, що буде замінювати кількість ліків, яка метаболізується і виводиться з тіла. Контрольоване вивільнення активного компонента може бути викликано різними способами, включаючи, без обмеження, pH, температуру, ензими, воду, або інші фізіологічні умови або сполуки.

4.5.3. Парентеральні форми дозування

Парентеральні форми дозування можуть бути введені пацієнтам різними шляхами, включаючи, без обмеження, підшкірний, внутрішньовенний (включаючи болюсну ін'єкцію), внутрішньом'язовий і внутріартеріальний. Тому що їхнє введення типове обходить природний захист пацієнтів від забруднюючих речовин, парентеральні форми дозування переважно є стерильними або здатними до стерилізації перед введенням пацієнту. Приклади парентеральних форм дозування включають, без обмеження, розчини, готові для ін'єкції, сухі продукти, готові для розчинення або суспендування у фармацевтично прийнятному носії для ін'єкції, суспензії, готові для ін'єкції, і емульсії.

Придатні носії, що можуть бути застосовані для одержання парентеральних форм дозування згідно з даним винаходом, є добре відомими для фахівців у даній галузі. Приклади включають, без обмеження, воду для ін'єкції USP; водні носії, такі

як, без обмеження, ін'єкція хлориду натрію, ін'єкція Рінгера (Ringer), ін'єкція декстрази, ін'єкція декстрази і хлориду натрію і лактатна ін'єкція Рінгера; водозмішувані носії, такі як, без обмеження, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, такі як, без обмеження, кукурдзяна олія, бавовняна олія, арахісова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

Сполуки, що збільшують розчинність одного або декількох з активних компонентів, вперше описаних у даному описі, також можуть бути включені в парентеральні форми дозування згідно з даним винаходом. Наприклад, циклодекстрин і його похідні можуть бути застосовані для збільшення розчинності імуномодуляторної сполуки згідно з даним винаходом і її похідних. Див., наприклад, патент США №5134127, що включений в опис за допомогою посилання.

4.5.4 Місцеві форми і стосовні до слизуватої оболонки форми дозування

Місцеві і стосовні до слизуватої оболонки форми дозування згідно з даним винаходом включають, без обмеження, спреї, аерозолі, розчини, емульсії, суспензії, очні краплі або інші очні рецептури, або інші форми, відомі фахівцю в даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th і 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); і Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Форми дозування, придатні для лікування стосовних до слизуватої оболонки тканин у межах ротової порожнини, можуть бути рецептуровані як рідини для полоскання рота або як оральні гелі.

Придатні наповнювачі (наприклад, носії і розріджувачі) і інші речовини, що можуть бути застосовані для готування місцевих і стосовних до слизуватої оболонки форм дозування, що включаються цим винаходом, є добре відомими для фахівців в галузі фармацевтики і залежать від особливостей тканини, до якої дана фармацевтична композиція або форма дозування буде застосовуватися. З урахуванням цього факту, типові наповнювачі включають, без обмеження, воду, ацетон, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, ізопропіл міристат, ізопропіл пальмітат, мінеральне масло і їх суміші для одержання розчинів, емульсій або гелів, що є нетоксичними і фармацевтично прийнятними. Зволожувачі або гігроскопічні речовини можуть також додаватися до фармацевтичної композиції і форми дозування, якщо бажано. Приклади таких додаткових компонентів є добре відомими в техніці. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th і 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

pH фармацевтичної або композиції форми дозування також може бути встановлений для поліпшення доставки одного або декількох активних компонентів. Аналогічно, полярність несучого розчинника, його іонна сила або концентрація можуть бути встановлені для поліпшення доставки. Сполуки, такі як стеарати, можуть також додаватися до фармацевтичних композицій або форм дозування для сприятливого варіювання гідрофільності

або ліпофільності одного або декількох активних компонентів, тобто для поліпшення доставки. У цьому відношенні, стеарати можуть служити ліпідними носіями для рецептури, як емульгуючого агента або поверхнево-активної речовини й як полегшуючого доставку або полегшуючого проникнення агента. Різні солі, гідрати або сольвати активних компонентів можуть бути застосовані для подальшого регулювання властивостей отриманої композиції.

4.6. Набори

Типово, активні компоненти згідно з даним винаходом переважно не вводять пацієнту в той самий час або тим же шляхом введення. Це винахід, таким чином, включає набори, що, коли застосовуються практикуючим лікарем, можуть спрощувати введення пацієнту відповідних кількостей активних компонентів.

Типовий набір згідно з даним винаходом включає форми дозування сполуки згідно з даним винаходом. Набори даного винаходу можуть далі включати додаткові активні компоненти, такі як облімерсен (Genasense®), мелфалан, G-CSF, GM-CSF, EPO, топотекан, дакарбазин, іринотекан, таксотер, IFN, інгібітор COX-2, пентоксифілін, ципрофлоксацин, дексаметазон, IL2, IL8, IL18, Ага-С, вінорелбін, ізотретиноїн, 13-цис-ретиноеву кислоту, або фармакологічно активний мутант або його похідне, або їхню комбінацію. Приклади додаткових активних компонентів включають, без обмеження, ті, що вперше описано тут {див., наприклад, розділ 4.3}.

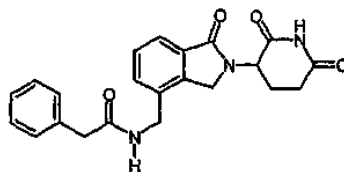
Набори згідно з даним винаходом можуть далі включати пристрої, що застосовуються для введення активних компонентів. Приклади таких пристроїв включають, без обмеження, шприци, краплинні пакети, пластири й інгалятори.

Набори згідно з даним винаходом можуть далі включати клітини або кров для трансплантації, а також фармацевтично прийнятні носії, що можуть бути застосовані для введення одного або більше активних компонентів. Наприклад, якщо активний компонент знаходиться у твердій формі, що повинна бути розчинена для парентерального введення, набір може включати запаяний контейнер, що містить придатний розріджувач, у якому активний компонент може бути розчинений для одержання вільного від мікрочастинок стерильного розчину, що є придатним для парентерального введення. Приклади фармацевтично прийнятних розріджувачів включають, без обмеження, воду для ін'єкції USP; водні носії, такі як, без обмеження, ін'єкція хлориду натрію, ін'єкція Рінгера (Ringer), ін'єкція декстрази, ін'єкція декстрази і хлориду натрію і лактатна ін'єкція Рінгера; водозмішувані носії, такі як, без обмеження, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, такі як, без обмеження, кукурудзяна олія, бавовняна олія, арахісова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

5. ПРИКЛАДИ

Визначені варіанти здійснення винаходу проілюстровані наступними не обмежувочими прикладами.

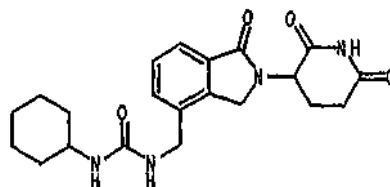
5.1. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фенілацетамід



1,8-Дізабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,7г, 4,3ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-[4-(амінометил)-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл]піперидин-2,6-діону (0,6г, 1,9ммоль) в ацетонітрилі (50мл). Після перемішування протягом 30 хвилин додавали фенілацетилхлорид (0,4г, 2,3ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Розчинник видаляли і залишок перемішували з водою (40мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фенілацетаміду (0,41г, 54%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 236-238°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,94-1,98 (м, 1H, CH₂), 2,15-2,19 (м, 1H, CH₂), 2,49-2,63 (м, 1H, CH₂), 2,85-2,99 (м, 1H, CH₂), 3,47 (з, 2H, CH₂), 4,23-4,43 (м, 4H, 2CH₂), 5,07-5,14 (дд, J=5,1 і 13,2 Гц, 1H, CH), 7,18-7,33 (м, 5H, Ar), 7,46-7,64 (м, 3H, Ar), 8,61 (т, J=5,6 Гц, 1H, NH), 11,03 (з, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 22,51, 31,14, 42,23, 46,08, 51,47, 121,70, 126,34, 128,22, 128,95, 130,73, 131,69, 134,49, 136,16, 140,09, 167,99, 170,18, 170,87, 172,81;

Аналітично обчислено для C₂₂H₂₁N₃O₄ + 0,07 H₂O: C, 67,29; H, 5,43; N, 10,70. Знайдено: C, 66,94; H, 5,22; N, 10,63.

5.2. 1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

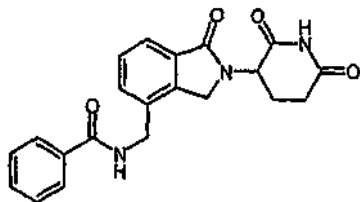


1,8-Дізабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,4г, 2,9ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил)-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл]піперидин-2,6-діону (0,6г, 1,9ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (100мл). Суміш нагрівали протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали циклогексилізоціанат (0,4г, 2,9ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і тверду речовину перемішували з водою (25мл) з одержанням 0,9г неочищеного продукту. Неочищений продукт перекристалізовували з метанолу з одержанням

1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,12г, 16%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 309-311°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,97-1,75 (м, 10H), 1,99-2,04 (м, 1H), 2,32-2,64 (м, 3H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,27-4,51 (м, 4H), 5,11-5,18 (дд, J=4,9 і 13,1 Гц, 1H, CH), 5,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,26 (т, J=5,5 Гц, 1H, NH), 7,47-7,62

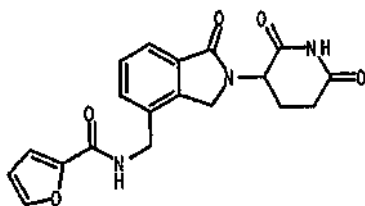
(м, 3H, Ar), 11,01 (з, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,64, 24,44, 25,29, 31,16, 33,32, 46,09, 47,50, 47,85, 51,47, 121,36, 128,18, 130,26, 131,61, 136,28, 139,77, 157,20, 168,09, 170,97, 172,82. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: С, 63,30; Н, 6,58; N, 14,06. Знайдено: С, 63,18; Н, 6,58; N, 13,99.

5.3. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]-ундец-7-ен (0,8 г, 5,3 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали бензоїлхлорид (0,4 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 2н HCl (30 мл) і CH_2Cl_2 (80 мл). Збирали тверду речовину з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду (0,5 г, 68%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 228-230°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,05 (м, 1H), 2,33-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,48 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=22,1$ Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 5,12-5,19 (дд, $J=5,0$ і 13,2 Гц, 1H, CH), 7,44-7,65 (м, 6H, Ar), 7,87 (д, $J=7,1$ Гц, 2H, Ar), 9,11 (т, $J=5,7$ Гц, 1H, NH), 11,03 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,61, 31,20, 46,30, 51,60, 121,67, 127,25, 128,35, 130,67, 131,36, 131,63, 134,07, 134,74, 140,16, 166,37, 168,10, 171,04, 172,88. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 66,83; Н, 5,07; N, 11,13. Знайдено: С, 66,58; Н, 5,08; N, 11,12.

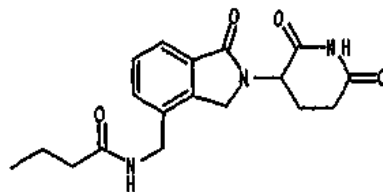
5.4. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід фуран-2-карбонової кислоти



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]-ундец-7-ен (0,8 г, 5,3 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали 2-фувоїлхлорид (0,4 г, 3,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з CH_2Cl_2 (60 мл) і 2н HCl (30 мл). Суміш фільтрували, тверду речовину суспендували етанолом (20 мл) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду фу-

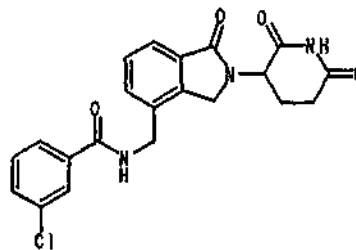
ран-2-карбонової кислоти (0,5 г, 58%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 219-221°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,05 (м, 1H), 2,30-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,39-4,49 (м, 3H), 4,53 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 5,11-5,18 (дд, $J=5,0$ і 13,1 Гц, 1H, CH), 6,62-6,63 (м, 1H), 7,14 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,47-7,65 (м, 3H, Ar), 7,84 (с, 1H), 8,00 (т, $J=5,8$ Гц, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,59, 31,18, 38,72, 46,24, 51,58, 111,87, 113,69, 121,70, 128,32, 130,74, 131,61, 134,55, 140,11, 145,15, 147,61, 157,84, 168,05, 171,01, 172,85. Аналітично обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: С, 62,12; Н, 4,66; N, 11,44. Знайдено: С, 61,91; Н, 4,64; N, 11,38.

5.5. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бутирамід



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]-ундец-7-ен (0,8 г, 5,3 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали н-бутирилхлорид (0,3 г, 3,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з CH_2Cl_2 (60 мл) і 2н HCl (30 мл). Тверду речовину збирали і суспендували етанолом (20 мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бутираміду (0,5 г, 67%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 244-246°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 0,85 (т, $J=7,4$ Гц, 3H, CH_3), 1,40-1,60 (м, 2H), 1,99-2,14 (м, 3H), 2,34-2,65 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,32-4,53 (м, 4H), 5,11-5,18 (дд, $J=4,9$ і 13,2 Гц, 1H, CH), 7,48-7,64 (м, 3H, Ar), 8,13 (т, $J=5,1$ Гц, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,67; 18,65, 22,61, 31,19, 37,16, 38,93, 46,15, 51,54, 121,62, 128,29, 130,60, 131,63, 134,82, 140,08, 168,08, 171,02, 172,01, 172,88. Аналітично обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 62,96; Н, 6,16; N, 12,24. Знайдено: С, 63,08; Н, 6,06; N, 12,08.

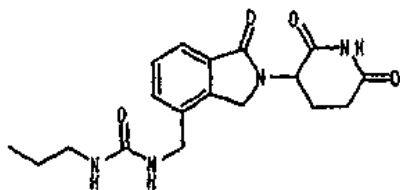
5.6. 3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]-ундец-7-ен (0,8 г, 5,3 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону, що перемішується в ацетонітрилі (100 мл). Суміш перемішували протягом 30

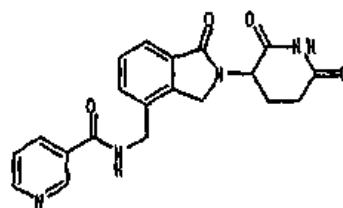
хвилин. Додавали 3-хлорбензоїлхлорид (0,6 г, 3,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з CH_2Cl_2 (60 мл) і 2н HCl (30 мл). Суміш фільтрували, тверду речовину суспендували етанолом (20 мл) з одержанням 3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду (0,8 г, 96%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 266-268°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,01-2,06 (м, 1H), 2,37-2,66 (м, 2H), 2,86-2,99 (м, 1H), 4,48 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=21,1$ Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 5,12-5,20 (дд, $J=5,0$ і 13,2 Гц, 1H, CH), 7,48-7,66 (м, 5H, Ar), 7,87 (д, $J=7,7$ Гц, 1H, Ar), 7,93 (д, $J=1,3$ Гц, 1H, Ar), 9,23 (т, $J=5,6$ Гц, 1H, NH), 11,03 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,60, 31,20, 39,66, 46,28, 51,60, 121,76, 126,07, 127,08, 128,38, 130,40, 130,77, 131,22, 131,65, 133,23, 134,37, 136,01, 140,21, 164,94, 168,07, 171,04, 172,88. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$: С, 61,24; Н, 4,41; N, 10,20; Cl, 8,61. Знайдено: С, 60,92; Н, 4,21; N, 10,01; Cl, 8,92.

5.7. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-пропілсечовина



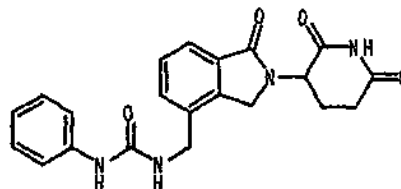
1,8-Діазабіцикло[5,4,0]-ундец-7-ен (0,8 г, 5,3 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали пропілізоціанат (0,3 г, 3,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з CH_2Cl_2 (60 мл) і 2н HCl (30 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з метанолом (40 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-пропілсечовини (0,3 г, 31%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 298-300°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 0,82 (т, $J=7,3$ Гц, 3H, CH_3), 1,32-1,41 (м, 2H), 1,99-2,04 (м, 1H), 2,37-2,65 (м, 2H), 2,86-2,99 (м, 3H), 4,29 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,37 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 5,11-5,18 (дд, $J=5,1$ і 13,2 Гц, 1H, CH), 6,00 (т, $J=5,5$ Гц, 1H, NH), 6,38 (т, $J=5,9$ Гц, 1H, NH), 7,47-7,62 (м, 3H, Ar), 11,03 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,31, 22,62, 23,24, 31,18, 41,16, 46,13, 51,50, 121,36, 128,19, 130,24, 131,58, 136,29, 139,80, 157,97, 168,13, 171,01, 172,87. Аналітично обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: С, 60,32; Н, 6,19; N, 15,63. Знайдено: С, 59,93; Н, 6,27; N, 15,40.

5.8. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]нікотинамід



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]-ундец-7-ен (1,1 г, 7,3 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали 3-нікотиноїлхлорид (0,5 г, 2,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з водою (40 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (25 мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]нікотинаміду (0,4 г, 51%): т.пл. 259-26°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,01-2,06 (м, 1H), 2,34-2,65 (м, 2H), 2,86-3,01 (м, 1H), 4,41-4,62 (м, 4H, 2CH_2), 5,13-5,20 (дд, $J=4,8$ і 13,1 Гц, 1H, CH), 7,50-7,67 (м, 4H, Ar), 8,21 (д, $J=7,9$ Гц, 1H, Ar, 8,73 (д, $J=4,2$ Гц, 1H, Ar), 9,05 (с, 1H, Ar), 9,30 (т, $J=5,1$ Гц, 1H, NH), 11,04 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,58, 31,19, 46,27, 51,60, 121,77, 123,48, 128,37, 129,56, 130,77, 131,67, 134,30, 135,02, 140,22, 148,41, 151,99, 164,97, 168,05, 171,02, 172,37. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$: С, 63,49; Н, 4,79; N, 14,81. Знайдено: С, 63,19; Н, 4,75; N, 14,68.

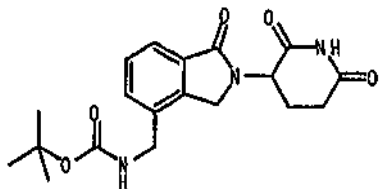
5.9. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фенілсечовина



Суспензію гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,7 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до 4°C. Додавали фенілізоціанат (0,3 г, 2,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н HCl (30 мл). Тверду речовину збирали і суспендували етанолом (10 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фенілсечовини (0,7 г, 89%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 328-330°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,36-2,64 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,37-4,58 (м, 4H, 2CH_2), 5,12-5,19 (дд, $J=5,0$ і 13,2 Гц, 1H, CH), 6,71 (т, $J=5,7$ Гц, 1H, NH), 6,89 (т, $J=7,3$ Гц, 1H, Ar), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 2H, Ar), 7,38 (д, $J=7,6$ Гц, 2H, Ar), 7,48-7,65 (м, 3H, Ar), 8,61 (с, 1H, NH), 11,03 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,57, 31,18, 39,67, 46,20, 51,58, 117,80, 121,20, 121,54, 128,29, 128,62, 130,33, 131,64, 135,59, 139,90, 140,29, 155,22, 168,09, 171,01, 172,84. Аналітично обчислено для

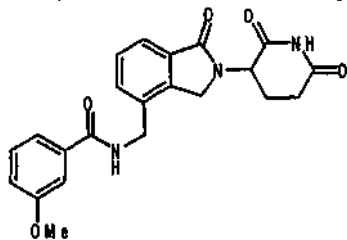
$C_{21}H_{20}N_4O_4$: С, 64,28; Н, 5,14; N, 14,28. Знайдено: С, 64,36; Н, 4,96; N, 14,17.

5.10. трет-бутиловий ефір [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]карбамінової кислоти



Ди-трет-бутил дикарбонат (0,6 г, 2,7 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,5 г, 5,3 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з водою (40 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим етанолом (20 мл) з одержанням трет-бутилового ефіру [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]карбамінової кислоти (0,7 г, 91%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 239-246°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,38 (с, 9H, 3CH₃), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,31-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,21 (д, J=5,5 Гц, 2H, CH₂), 4,37 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,45 (д, J=17,3 Гц, 1H), 5,11-5,18 (дд, J=4,8 і 13,0 Гц, 1H, CH), 7,48-7,62 (м, 4H, Ar і NH), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,64, 28,17, 31,15, 40,36, 46,02, 51,48, 78,01, 121,56, 128,23, 130,37, 131,60, 135,25, 139,84, 155,69, 168,05, 170,98, 172,81. Аналітично обчислено для $C_{19}H_{23}N_3O_5$: С, 61,12; Н, 6,21; N, 11,25. Знайдено: С, 60,90; Н, 6,19; N, 11,21.

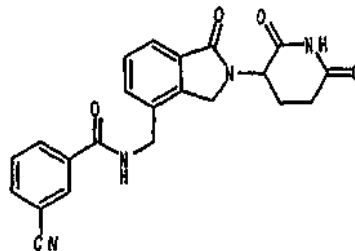
5.11. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метоксибензамід



Суспензію гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і мета-анізоїлхлориду (0,4 г, 2,5 ммоль) у ТГФ 30 мл охолоджували до 5°C. Додавали триетиламін (0,5 г, 4,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н HCl (40 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим етанолом (20 мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метоксибензаміду (0,8 г, 93%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 244-246°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,07 (м, 1H), 2,36-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 3,80 (с, 3H, CH₃), 4,41-4,61 (м, 4H, 2CH₂), 5,12-5,19 (дд, J=5,1 і 13,2 Гц, 1H, CH), 7,08-7,12 (м, 1H, Ar), 7,35-7,65 (м, 6H, Ar), 9,09 (т, J=5,6 Гц, 1H, NH),

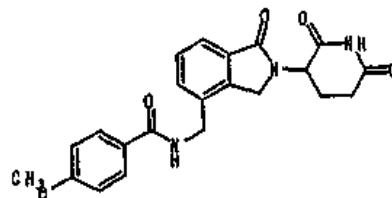
11,02 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,59, 31,17, 46,29, 51,59, 55,24, 112,41, 117,19, 119,44, 121,65, 128,31, 129,46, 130,67, 131,61, 134,68, 135,46, 140,12, 159,18, 166,08, 168,06, 171,00, 172,82. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{21}N_3O_5$: С, 64,86; Н, 5,20; N, 10,31. Знайдено: С, 64,62; Н, 5,06; N, 10,23.

5.12. 3-ціано-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



Суспензію гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндрл-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і мета-ціанобензоїлхлориду (0,4 г, 2,5 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали триетиламін (0,5 г, 4,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н HCl (40 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з підігрітим етанолом (20 мл) з одержанням 3-ціано-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил] бензаміду (0,8 г, 92%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 282-284°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,06 (м, 1H), 2,34-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,41-4,62 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=4,8 і 13 Гц, 1H, CH), 7,48-7,74 (м, 4H, Ar), 8,01 (д, J=7,7 Гц, 1H, Ar), 8,17 (д, J=7,9 Гц, 1H, Ar), 8,31 (с, 1H, Ar), 9,28 (т, J=5,0 Гц, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,69, 31,17, 46,26, 51,60, 111,50, 118,26, 121,79, 128,35, 129,80, 130,82, 130,89, 131,65, 132,08, 134,14, 134,79, 135,00, 140,25, 164,54, 168,02, 170,98, 172,81. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{18}N_4O_4$: С, 65,67; Н, 4,51; N, 13,92. Знайдено: С, 65,38; Н, 4,42; N, 13,77.

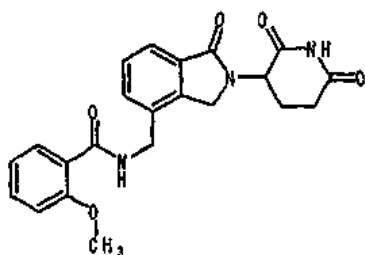
5.13. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензамід



Суспензію гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і пара-анізоїлхлориду (0,4 г, 2,5 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали триетиламін (0,5 г, 4,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н HCl (30 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували етанолом (15 мл) з одер-

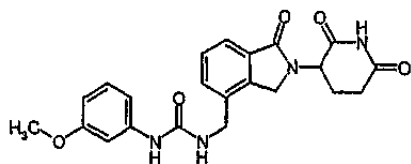
женням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензаміду (0,8 г, 90%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 289-291°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,05 (м, 1H), 2,32-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 3,81 (с, 3H, OCH₃), 4,40-4,60 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=4,9 і 13,1 Гц, 1H, CH), 7,02 (д, J=8,6 Гц, 2H, Ar), 7,46-7,64 (м, 3H, Ar), 7,85 (д, J=8,7 Гц, 2H, Ar), 8,93 (т, J=5,3 Гц, 1H, NH), 11,00 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,58, 31,17, 46,28, 51,59, 55,32, 113,51, 121,57, 126,25, 128,27, 129,06, 130,64, 131,58, 134,93, 140,07, 161,63, 165,81, 168,07, 170,98, 172,81. Аналітично обчислено для C₂₂H₂₁N₃O₅: C, 64,86; H, 5,20; N, 10,31. Знайдено: C, 64,51; H, 5,04; N, 10,09.

5.14. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксибензамід



Суспензію 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону гідрохлориду (0,7 г, 2,1 ммоль) і орто-анізоїлхлориду (0,4 г, 2,5 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали триетиламін (0,5 г, 4,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і суміш концентрували. Залишок перемішували з 1н HCl (30 мл) і фільтрували. Тверду речовину суспендували етанолом (15 мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксибензаміду (0,8 г, 94%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 236-238°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,06 (м, 1H), 2,32-2,66 (м, 2H), 2,86-3,01 (м, 1H), 3,88 (с, 3H, OCH₃), 4,39-4,61 (м, 4H, 2CH₂), 5,12-5,19 (дд, J=4,9 і 13,1 Гц, 1H, CH), 7,02 (т, J=7,4 Гц, 1H, Ar), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H, Ar), 7,44-7,72 (м, 5H, Ar), 8,77 (т, J=5,6 Гц, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,60, 31,17, 46,20, 51,55, 55,82, 111,93, 120,41, 121,51, 123,10, 128,24, 130,22, 130,43, 131,57, 134,89, 139,94, 156,87, 165,34, 168,09, 171,00, 172,83. Аналітично обчислено для C₂₂H₂₁N₃O₅: C, 64,86; H, 5,20; N, 10,31. Знайдено: C, 64,59; H, 5,01; N, 10,17.

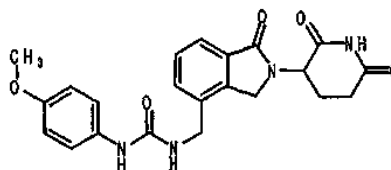
5.15. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксифеніл)сечовина



Суспензію гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,7 ммоль),

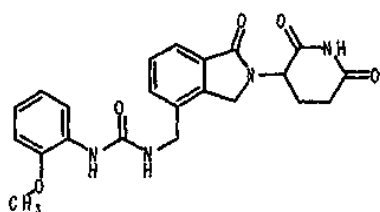
що перемішується у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали 3-метоксифенілізоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н HCl (30 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з підігрітим метанолом (15 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксифеніл)сечовини (0,8 г, 95%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 340-342°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,33-2,64 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 3,69 (с, 3H, OCH₃), 4,36-4,57 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=5,0 і 13,2 Гц, 1H, CH), 6,45-6,50 (м, 1H, Ar), 6,70 (т, J=5,7 Гц, 1H, NH), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H, Ar), 7,08-7,14 (м, 2H, Ar), 7,48-7,64 (м, 3H, Ar), 8,63 (с, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,56, 31,17, 39,65, 46,19, 51,57, 54,81, 103,57, 106,63, 110,14, 121,52, 128,28, 129,34, 130,29, 131,62, 135,55, 139,87, 141,50, 155,12, 159,60, 168,07, 170,99, 172,81. Аналітично обчислено для C₂₂H₂₂N₄O₅: C, 62,55; H, 5,25; N, 13,26. Знайдено: C, 62,41; H, 5,04; N, 13,25.

5.16. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовина



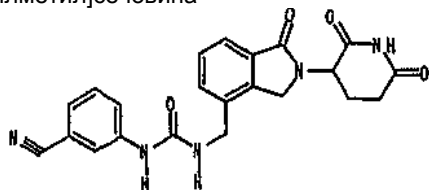
Суспензію гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,7 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали 4-метоксифенілізоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл), потім концентрували. Залишок перемішували з 1н HCl (30 мл) протягом однієї години, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (20 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовини (0,8 г, 93%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 320-322°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,36-2,64 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 3,68 (с, 3H, OCH₃), 4,35-4,57 (м, 4H, 2CH₂), 5,12-5,19 (дд, J=4,6 і 13,0 Гц, 1H, CH), 6,61 (т, J=5,5 Гц, 1H, NH), 6,83 (д, J=8,9 Гц, 2H, Ar), 7,27 (д, J=8,9 Гц, 2H, Ar), 7,47-7,64 (м, 3H, Ar), 8,40 (с, 1H, NH), 11,03 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,58, 31,18, 46,20, 51,58, 55,11, 113,86, 119,70, 121,49, 128,27, 130,34, 131,62, 133,36, 135,76, 139,88, 154,08, 155,47, 168,10, 171,00, 172,84. Аналітично обчислено для C₂₂H₂₂N₄O₅: C, 62,55; H, 5,25; N, 13,26. Знайдено: C, 62,61; H, 4,95; N, 13,59.

5.17. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовина



Суспензію гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,7 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5 °С. Додавали 2-метоксифенілізоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і потім концентрували. Залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) протягом 1 години, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (20 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовини (0,8 г, 89%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 187-189 °С; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,31-2,64 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 3,82 (с, 3H, OCH₃), 4,36-4,58 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=5,0 і 13,2 Гц, 1H, CH), 6,98-6,82 (м, 3H, Ar), 7,38 (т, J=5,6 Гц, 1H, NH), 7,48-7,66 (м, 3H, Ar), 8,04-8,08 (м, 2H), 11,03 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,56, 31,18, 39,63, 46,18, 51,60, 55,64, 110,58, 118,07, 120,44, 121,19, 128,35, 129,21, 130,40, 131,69, 135,36, 139,99, 147,36, 155,14, 168,07, 171,00, 172,84. Аналітично обчислено для C₂₂H₂₂N₄O₅+0,35H₂O: С, 61,63; Н, 5,34; N, 13,07. Знайдено: С, 61,34; Н, 5,15; N, 12,78.

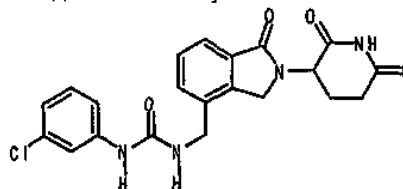
5.18. 1-(3-ціанофеніл)-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



3-Ціанофенілізоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,9 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл) при 5-10 °С. Після перемішування при 5 °С протягом 10 хв суміш відігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і концентрували. Залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) протягом 30 хвилин і фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (15 мл) з одержанням 1-(3-ціанофеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,33 г, 38%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 330-333 °С; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,05 (м, 1H), 2,37-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,37-4,58 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=4,9 і 13,1 Гц, 1H, CH), 6,92 (т, J=5,5 Гц, 1H, NH), 7,32-7,65 (м, 6H, Ar), 7,93 (с, 1H, Ar), 9,00 (с, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,55, 31,17, 39,67, 46,18, 51,57, 111,41, 118,91,

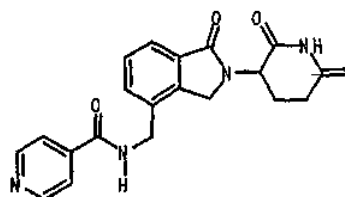
120,24, 121,59, 122,36, 124,64, 128,30, 130,02, 130,35, 131,63, 135,27, 139,92, 141,21, 154,98, 168,05, 171,00, 172,82. Аналітично обчислено для C₂₂H₁₉N₅O₄+0,1H₂O: С, 63,03; Н, 4,62; N, 16,71. Знайдено: С, 62,69. Н, 4,48; N, 16,41.

5.19. 1-(3-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



3-Хлорфенілізоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,9 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл) при 5-10 °С. Після перемішування при 5 °С протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і потім концентрували, залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) до 1 години і фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (15 мл) з одержанням 1-(3-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,8 г, 91%): т.пл. 250-252 °С; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,05 (м, 1H), 2,37-2,65 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,37 (д, J=5,3 Гц, 2H, CH₂), 4,44 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,51 (д, J=17,3 Гц, 1H), 5,11-5,18 (дд, J=4,9 і 13,1 Гц, 1H, CH), 6,82 (т, J=5,4 Гц, 1H, NH), 6,92-6,95 (м, 1H, Ar), 7,18-7,27 (м, 2H, Ar), 7,48-7,65 (м, 4H, Ar), 8,84 (с, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,57, 31,18, 39,68, 46,20, 51,59, 116,15, 117,13, 120,78, 121,57, 128,30, 130,21, 130,35, 131,64, 133,06, 135,37, 139,90, 141,86, 154,99, 168,07, 171,00, 172,82. Аналітично обчислено для C₂₁H₁₉N₄O₄Cl: С, 59,09; Н, 4,49; N, 13,13; Cl, 8,31. Знайдено: С, 59,06; Н, 4,39; N, 13,24; Cl, 7,95.

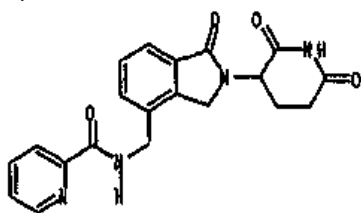
5.20. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил] ізонікотинамід



Триетиламін (0,7 г, 7,4 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і гідрохлориду ізонікотинілу (0,5 г, 2,5 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл) при 5-10 °С. Після перемішування протягом 10 хвилин при 5 °С суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (30 мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил] ізонікотинаміду (0,5 г, 63%): т.пл. 282-284 °С; ^1H -ЯМР

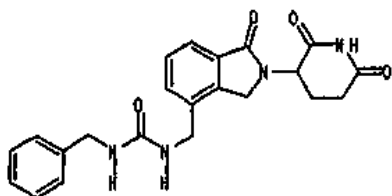
(ДМСО- d_6) δ 2,01-2,06 (м, 1H), 2,38-2,66 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,41-4,64 (м, 4H, 2CH₂), 5,12-5,19 (дд, J=4,6 і 13,0 Гц, 1H, CH), 7,48-7,67 (м, 3H, Ar), 7,78-7,80 (д, J=4,8 Гц, 2H, Ar), 9,39 (с, 1H, NH), 11,03 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,59, 31,18, 39,67, 46,27, 51,61, 121,25, 121,83, 128,38, 130,76, 131,68, 134,11, 140,24, 140,98, 150,27, 164,87, 168,03, 171,00, 172,84. Аналітично обчислено для C₂₀H₁₈N₄O₄: С, 63,49; Н, 4,79; N, 14,81. Знайдено: С, 63,22; Н, 4,73; N, 14,62.

5.21. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піридин-2-карбонові кислоти



Триетиламін (0,7 г, 7,4 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і гідрохлориду піколіноїлхлориду (0,5 г, 2,5 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Після перемішування при 5°C протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з H₂O (30 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (15 мл) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду піридин-2-карбонової кислоти (0,6 г, 78%): т.пл. 254-256°C; ¹H-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,06 (м, 1H), 2,32-2,66 (м, 2H), 2,86-3,01 (м, 1H), 4,43-4,65 (м, 4H, 2CH₂), 5,12-5,19 (дд, J=4,7 і 13,0 Гц, 1H, CH), 7,45-7,64 (м, 4H, Ar), 7,97-8,07 (м, 2H, Ar), 8,65 (д, J=4,2 Гц, 1H, Ar), 9,51 (т, J=5,8 Гц, 1H, NH), 11,03 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,59, 31,17, 46,30, 51,57, 121,63, 122,02, 126,60, 128,28, 130,77, 131,58, 134,73, 137,79, 140,08, 148,44, 149,80, 164,16, 168,06, 170,99, 172,82. Аналітично обчислено для C₂₀H₁₈N₄O₄: С, 63,49; Н, 4,79; N, 14,81. Знайдено: С, 63,32; Н, 4,66; N, 14,80.

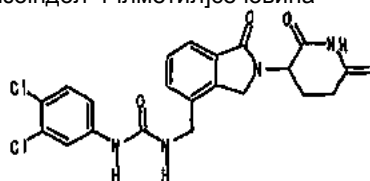
5.22. 1-бензил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



Бензилозоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,9 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1N HCl (30 мл).

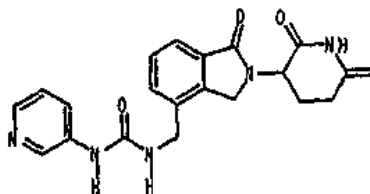
Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (15 мл) з одержанням 1-бензил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,8 г, 88%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 304-306°C, ¹H-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,97-2,02 (м, 1H), 2,30-2,34 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 1H), 2,85-2,98 (м, 1H), 4,21-4,52 (м, 6H), 5,09-5,16 (дд, J=4,5 і 13,0 Гц, 1H, CH), 6,51-6,53 (м, 2H), 7,23-7,61 (м, 8H), 11,01 (с, 1H), ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,56, 31,18, 40,01, 42,96, 46,14, 51,52, 121,38, 126,52, 126,95, 128,17, 130,23, 131,60, 136,11, 139,80, 140,78, 157,95, 168,09, 170,95, 172,82. Аналітично обчислено для C₂₂H₂₂N₄O₄: С, 65,01; Н, 5,46; N, 13,78. Знайдено: С, 64,90; Н, 5,53; N, 13,46.

5.23. 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



3,4-Дихлорфенілозоціанат (0,5 г, 2,7 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,9 ммоль), що перемішується у ТГФ (30 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1N HCl (30 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (20 мл) з одержанням 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,6 г, 67%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 253-255°C; ¹H-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,05 (м, 1H), 2,37-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,36-4,58 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=4,9 і 13,1 Гц, 1H, CH), 6,89 (т, J=5,6 Гц, 1H, NH), 7,24-7,84 (м, 6H, Ar), 8,96 (с, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,56, 31,17, 39,69, 46,19, 51,58, 117,86, 118,83, 121,58, 122,37, 128,29, 130,38, 130,86, 131,64, 135,27, 139,91, 140,56, 154,87, 168,05, 170,98, 172,81. Аналітично обчислено для C₂₁H₁₈N₄O₄Cl₂: С, 54,68; Н, 3,93; N, 12,15; Cl, 15,37. Знайдено: С, 54,52; Н, 3,78; N, 11,89; Cl, 15,28.

5.24. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-3-ілсечовина

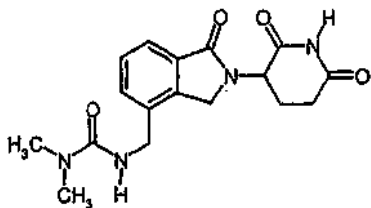


Стадія 1: розчин 3-амінопіридину (1,5 г, 15,5 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали до розчину N,N'-дисукцинімідил карбамату (4,0 г, 15,5 ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (150 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (120 мл). CH_2Cl_2 -розчин промивали насиченим NaHCO_3 (40 мл), H_2O (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли, одержуючи 2,5-діоксопіролідін-1-іловий ефір піридин-3-ілкарбамінової кислоти (1,3 г, 36%), що застосовували на наступній стадії без очищення.

Стадія 2:2,5-діоксопіролідін-1-іловий ефір піридин-3-ілкарбамінової кислоти (0,5 г, 2,1 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ена (0,4 г, 2,3 ммоль), що перемішується в ацетонітрилі (100 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з водою (30 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (15 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксофеніл-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-3-ілсечовини (0,5 г, 60%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 273-275°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,00-2,05 (м, 1Н), 2,33-2,65 (м, 2Н), 2,85-3,00 (м, 1Н), 4,38-4,58 (м, 4Н, 2CH_2), 5,11-5,18 (дд, $J=4,9$ і 13,1 Гц, 1Н, СН), 6,87 (т, $J=5,4$ Гц, 1Н, NH), 7,22-7,27 (w, 1Н, Ar), 7,48-7,65 (м, 3Н, Ar), 7,86 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н, Ar), 8,11 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н, Ar), 8,54 (с, 1Н, Ar), 8,80 (с, 1Н, NH), 11,00 (с, 1Н, NH); ^{13}C -ЯМР (DSMO-d_6) δ 22,56, 31,17, 46,19, 51,57, 121,57, 123,43, 124,62, 128,29, 130,34, 131,64, 135,37, 136,96, 139,69, 139,90, 142,25, 155,16, 168,06, 170,99, 172,81. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: С, 61,06; Н, 4,87; N, 17,80. Знайдено: С, 60,74, 4,75; N, 17,66.

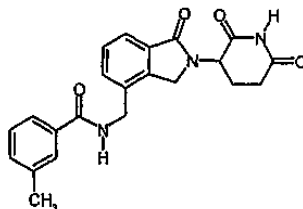
5.25. 3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовина



Триетиламін (0,6 г, 5,9 ммоль) повільно додавали до суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль), що перемішується і диметилкарбамоїлхлориду (0,3 г, 3,2 ммоль) у ТГФ (100 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступну порцію диметилкарбамоїлхлориду (0,3 г) і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,6 г) додавали і перемішували протягом наступного дня. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1Н HCl (15 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (10 мл) з одержанням 3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовини (0,3 г, 46%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 169-171°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,99-2,04 (м, 1Н), 2,32-2,64 (м, 2Н), 2,80 (с, 6Н, 2CH_3), 2,85-3,00 (м, 1Н), 4,27 (д, $J=5,6$ Гц, 2Н, CH_2), 4,40 (д, $J=17,3$ Гц,

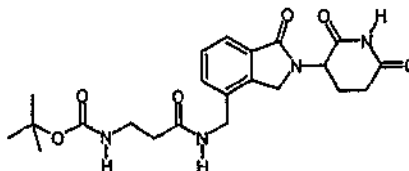
1Н), 4,47 (д, $J=17,3$ Гц, 1Н), 5,10-5,17 (дд, $J=5,0$ і 13,2 Гц, 1Н, СН), 6,94 (т, $J=5,6$ Гц, 1Н, NH), 7,44-7,64 (м, 3Н, Ar), 11,02 (с, 1Н); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,58, 31,18, 35,88, 46,20, 51,55, 121,20, 128,08, 130,38, 131,39, 136,35, 139,77, 158,08, 168,15, 171,00, 172,83. Аналітично обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: С, 59,29; Н, 5,85; N, 16,27. Знайдено: С, 59,05; Н, 5,91; N, 15,92.

5.26. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензамід



Триетиламін (0,5 г, 5,2 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і метатолуїлхлориду (0,5 г, 2,9 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Після перемішування при 5°C протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1Н HCl (20 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (15 мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензаміду (0,7 г, 86%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 253-255°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,01-2,05 (м, 1Н), 2,35 (с, 3Н, CH_3), 2,35-2,65 (м, 2Н), 2,86-3,00 (м, 1Н), 4,40-4,61 (м, 4Н, 2CH_2), 5,12-5,19 (дд, $J=5,0$ і 13,2 Гц, 1Н, СН), 7,34-7,70 (м, 7Н, Ar), 9,05 (т, $J=5,6$ Гц, 1Н, NH), 11,03 (с, 1Н, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 20,90, 22,59, 31,17, 46,28, 51,58, 121,62, 124,36, 127,76, 128,20, 128,30, 130,66, 131,60, 131,86, 134,07, 134,75, 137,59, 140,11, 166,45, 168,06, 170,99, 172,82. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 67,51; Н, 5,41; N, 10,74. Знайдено: С, 67,52; Н, 5,35; N, 10,71.

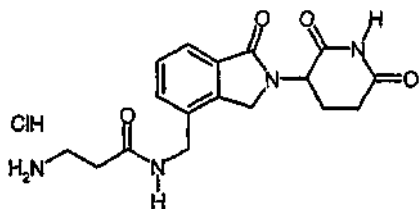
5.27. трет-бутиловий ефір (2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл} етилкарбамінової кислоти



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (2,6 г, 16,8 ммоль) додавали до перемішуваного розчину гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (2,0 г, 6,5 ммоль) у ДМФА (100 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (1,1 г, 7,8 ммоль) і N-ВОС- β -аланін (1,4 г, 7,1 ммоль). Реакцію ініціювали додаванням гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (1,9 г, 9,7 ммоль). Суміш перемі-

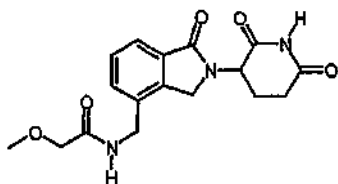
шували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з H_2O (40 мл) і CH_2Cl_2 (120 мл). Збирали тверду речовину з одержанням трет-бутилового ефіру (2-[[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл]етил)карбаїнової кислоти (2,1 г, 73%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 203-205°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,36 (с, 9H, 3CH₃), 1,99-2,04 (м, 1H), 2,27-2,64 (м, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), 3,00-3,18 (м, 2H), 4,31 (д, $J=5,3$ Гц, 2H, CH₂), 4,33-4,53 (дд, $J=17,3$ і 37,3 Гц, 2H, CH₂), 5,10-5,17 (дд, $J=4,8$ і 13,1 Гц, 1H, CH), 6,79 (т, 1H, NH), 7,47-7,52 (м, 2H, Ar), 7,61-7,64 (м, 1H, Ar), 8,43 (т, $J=5,3$ Гц, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,54, 28,19, 31,17, 35,60, 36,67, 46,15, 51,55, 77,77, 121,60, 128,24, 130,56, 131,61, 134,56, 140,04, 155,43, 168,02, 170,43, 170,95, 172,80. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$: С, 59,45; Н, 6,35; N, 12,60. Знайдено: С, 59,16; Н, 6,31; N, 12,50.

5.28. гідрохлорид 3-аміно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]пропіонаміда



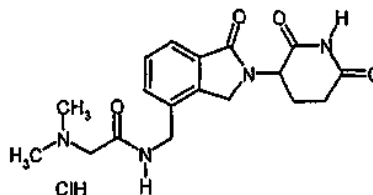
4н HCl /діоксан (3,4 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутилового ефіру (2-[[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл]етил)карбаїнової кислоти (1,5 г, 3,4 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) і ДМФА (25 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 днів. Суміш фільтрували з одержанням гідрохлориду 3-аміно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]пропіонаміду (1,0 г, 74%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 249-251°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,37-2,65 (м, 4H, 2CH₂), 2,86-2,99 (м, 3H), 4,34-4,57 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, $J=4,8$ і 13,1 Гц, 1H, CH), 7,46-7,64 (м, 3H, Ar), 8,02 (с, 3H, NH₃), 8,78 (т, $J=5,3$ Гц, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,57, 31,17, 31,94, 35,09, 39,02, 46,21, 51,57, 121,71, 128,27, 130,81, 131,65, 134,28, 140,14, 167,99, 169,47, 170,96, 172,83. Аналітично обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$: С, 52,38; Н, 5,69; N, 14,37; Cl, 9,09. Знайдено: С, 52,31; Н, 5,56; N, 14,19; Cl, 9,01.

5.29. N-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксіацетамід



Триетиламін гідрохлориду (0,5 г, 5,0 ммоль) додавали до перемішаної суспензії 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і метоксіацетилхлориду (0,3 г, 2,7 ммоль) у ТГФ (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили метанолом (1 мл) і потім концентрували. Залишок перемішували з 1н HCl (30 мл) протягом 30 хвилин і фільтрували. Тверду речовину суспендували етанолом (15 мл) з одержанням №[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-метоксіацетаміду (0,4 г, 57%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 232-234°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,32-2,64 (м, 2H), 2,85-3,00 (м, 1H), 3,31 (с, 3H, CH₃), 3,87 (с, 2H, CH₂), 4,35 (д, $J=6,2$ Гц, 2H, CH₂), 4,41 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 5,10-5,17 (дд, $J=5,0$ і 13,2 Гц, 1H, CH), 7,45-7,64 (м, 3H, Ar), 8,46 (т, $J=5,8$ Гц, 1H, NH), 11,00 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,57, 31,16, 38,42, 46,18, 51,54, 58,61, 71,46, 121,60, 128,23, 130,69, 131,56, 134,65, 140,01, 168,03, 169,20, 170,97, 172,82. Аналітично обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: С, 59,12; Н, 5,55; N, 12,17. Знайдено: С, 59,10; Н, 5,51; N, 12,05.

5.30. гідрохлорид 2-диметиламіно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду

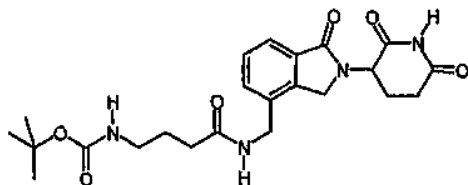


Стадія 1: Триетиламін (0,7 г, 6,5 ммоль) додавали до перемішаної суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,8 г, 2,6 ммоль) у ТГФ (50 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин повільно додавали хлорацетилхлорид (0,4 г, 3,6 ммоль). Отриману коричневу суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували і гасили метанолом (1 мл). Суміш концентрували і тверду речовину перемішували з 0,5н HCl (30 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували етанолом (15 мл) з одержанням 2-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,7 г, 76%): ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,99-2,04 (м, 1H), 2,35-2,65 (м, 2H), 2,85-2,94 (м, 1H), 4,19 (с, 2H, CH₂), 5,10-5,18 (дд, $J=5,1$ і 13,3 Гц, 1H, CH), 7,50-7,66 (м, 3H), 8,80 (т, $J=5,7$ Гц, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH).

Стадія 2: Диметиламін/ТГФ (2М, 6,1 мл, 12,3 ммоль) додавали до перемішаного розчину 2-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (1,0 г, 3,1 ммоль) у ДМФА (30 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з CH_2Cl_2 (15 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину розчиняли в H_2O (10 мл). Додавали 4н HCl (1,5 мл) і перемішували протягом 30 хвилин.

Отриманий розчин концентрували, залишок упарювали з етанолом (3 x 10 мл). Залишок суспендували з ефіром (15 мл) і етанолом (5 мл). Суміш фільтрували з одержанням гідрохлориду 2-диметиламіно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил] ацетаміду (0,7 г, 54%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 273-275°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,33-2,65 (м, 2H), 2,81 (с, 6H, 2CH₃), 2,87-3,01 (м, 1H), 4,02 (с, 2H, CH₂), 4,36 (д, J=17,4 Гц, 1H), 4,43 (д, J=4,6 Гц, 2H, CH₂), 4,55 (д, J=17,4 Гц, 1H), 5,12-5,19 (дд, J=5,0 і 13,1 Гц, 1H, CH), 7,48-7,67 (м, 3H, Ar), 9,41 (т, J=5,7 Гц, 1H, NH), 10,08 (с, 1H, NH), 11,04 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 22,60, 31,16, 39,06, 43,05, 46,19, 51,55, 57,07, 121,95, 128,32, 130,87, 131,72, 133,59, 140,25, 164,43, 167,93, 170,94, 172,84. Аналітично обчислено для C₁₈H₂₃N₄O₄Cl·H₂O: C, 53,92; H, 5,95; N, 13,94; Cl, 8,84. Знайдено: C, 54,06; H, 6,08; N, 13,72; Cl, 9,06.

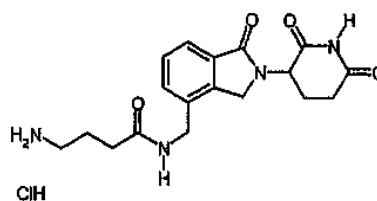
5.31. трет-бутиловий ефір (3-{[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл} пропіл)карбаїнової кислоти



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]-ундец-7-ен (1,8 г, 11,8 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (1,4 г, 4,5 ммоль) у ДМФА (50 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,7 г, 5,4 ммоль) і N-BOC-γ-аміноасляну кислоту (1,1 г, 5,4 ммоль). Реакцію ініціювали додаванням гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіїміду (1,3 г, 6,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з EtOAc (50 мл) і H₂O (40 мл) протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували і висушували з одержанням трет-бутилового ефіру (3-{[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-

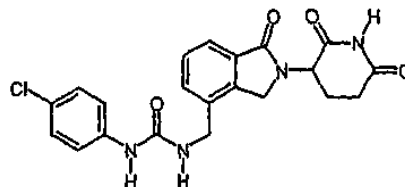
ілметил]карбомойл}пропілкарбаїнової кислоти (1,6 г, 77%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 199-20°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 1,37 (с, 9H, 3CH₃), 1,58-1,66 (м, 2H, CH₂), 1,99-2,16 (м, 3H), 2,36-2,49 (м, 1H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,86-2,94 (м, 3H), 4,31 (д, J=5,6 Гц, 2H, CH₂), 4,38 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,46 (д, J=17,3 Гц, 1H), 5,10-5,18 (дд, J=5,0 і 13,1 Гц, 1H, CH), 6,81 (т, J=5,4 Гц, 1H, NH), 7,48-7,64 (м, 3H, Ar), 8,37 (т, J=5,7 Гц, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 22,56, 25,72, 28,23, 31,18, 32,63, 38,95, 46,15, 51,56, 77,04, 121,60, 128,27, 130,55, 131,61, 134,70, 140,06, 155,55, 168,04, 170,97, 171,90, 172,82. Аналітично обчислено для C₂₃H₃₀N₄O₆: C, 60,25; H, 6,59; N, 12,22. Знайдено: C, 60,12; H, 6,55; N, 12,15.

5.32. гідрохлорид 4-аміно-2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бутирамід



2н HCl/ефір (4 мл) додавали до перемішувального розчину трет-бутилового ефіру (3-{[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбомойл}пропіл)карбаїнової кислоти (1г, 2,2 ммоль) у ДМФА (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 днів. Суміш розбавляли CH₂Cl₂ (20 мл) і фільтрували з одержанням гідрохлориду 4-аміно-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бутирамід (0,8 г, 87%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 268-270°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 1,74-1,86 (м, 2H, CH₂), 2,00-2,04 (м, 1H), 2,24-2,79 (м, 6H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,32-4,39 (м, 3H), 4,49 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,10-5,18 (дд, J=5,0 і 12,5 Гц, 1H, CH), 7,49-7,64 (м, 3H, Ar), 8,01 (ушир., 3H, NH₃), 8,61 (т, J=5,0 Гц, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 22,59, 23,10, 31,18, 31,87, 38,40, 38,98, 46,20, 51,57, 121,64, 128,28, 130,64, 131,63, 134,61, 140,09, 168,03, 170,99, 171,37, 172,85. Аналітично обчислено для C₁₈H₂₃N₄O₄Cl: C, 54,75; H, 5,87; N, 14,19; Cl, 8,98. Знайдено: C, 54,50; H, 5,81; N, 13,90; Cl, 8,92.

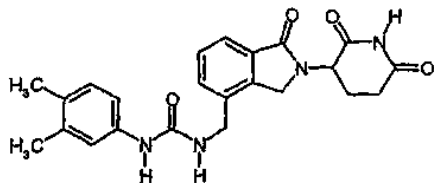
5.33. 1-(4-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



4-Хлорфенілізоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,9 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Після перемішування при 5°C протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і концентрували. Залишок перемішували з 1н HCl (30 мл) протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим ацетоном (10 мл) з одержанням 1-(4-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,7 г, 73%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,33-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,36-4,58 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=5,0 і 12,5 Гц, 1H, CH), 6,77 (т, J=5,0 Гц, 1H, NH), 7,27 (д, J=10,0 Гц, 2H, Ar), 7,40 (д, J=10 Гц, 2H, Ar), 7,47-7,64 (м, 3H, Ar), 8,77 (с, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 22,57, 31,18, 39,68, 45,19, 51,58, 119,29, 121,56, 124,66, 128,30, 128,44, 130,35, 131,64, 135,46, 139,31, 139,92, 155,08, 168,07, 171,00, 172,84. Аналітично обчис-

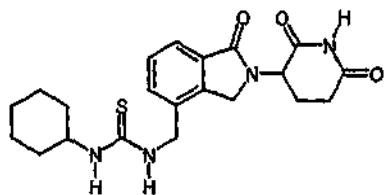
лено для $C_{21}H_{19}N_4O_4Cl$: С, 59,09; Н, 4,49; N, 13,13; Cl, 8,31. Знайдено: С, 58,85; Н, 4,35; N, 12,97; Cl, 8,19.

5.34. 1-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



3,4-Диметилфенілізоціанат (0,4 г, 2,7 ммоль) додавали до перемішаної суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,9 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Після перемішування при 5°C протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і потім концентрували. Залишок перемішували з 1Н HCl (30 мл) протягом 1 години, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим ацетоном (10 мл) протягом 30 хвилин з одержанням 1-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,8 г, 91%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,11 (с, 3H, CH₃), 2,14 (с, 3H, CH₃), 2,32-2,64 (м, 2H), 2,85-3,00 (м, 1H), 4,34-4,57 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,18 (дд, J=5,0 і 12,5 Гц, 1H, CH), 6,64 (т, J=5,0 Гц, 1H, NH), 6,94-7,15 (м, 3H, Ar), 7,47-7,64 (м, 3H, Ar), 8,39 (с, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 18,59, 19,60, 22,57, 31,18, 39,69, 46,19, 51,57, 115,45, 119,25, 121,51, 128,28, 128,76, 129,49, 130,34, 131,63, 135,71, 136,09, 137,95, 139,88, 155,29, 168,09, 171,00, 172,84. Аналітично обчислено для $C_{23}H_{24}N_4O_4$: С, 65,70; Н, 5,75; N, 13,32. Знайдено: С, 65,36; Н, 5,61; N, 13,10.

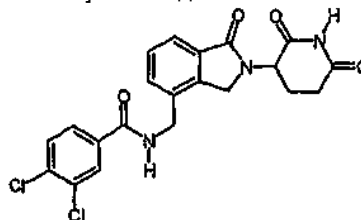
5.35. 1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]тіосечовина



Циклогексилізоціанат (0,4 г, 2,5 ммоль) додавали до перемішаної суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,9 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Після перемішування при 5°C протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 днів. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1Н HCl (30 мл) протягом 1 години. Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (20 мл) з одержанням 0,5 г неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали методом препаративної HPLC з одер-

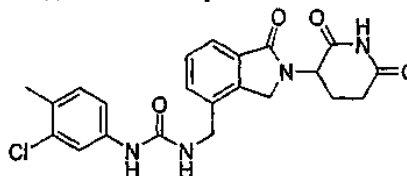
жанням 1-циклогексил-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]тіосечовини (0,3 г, 29%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,10-1,34 (м, 5H), 1,52-1,63 (м, 3H), 1,82-1,85 (м, 2H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,32-2,39 (м, 1H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,31 (ушир., 1H), 4,38 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,47 (д, J=17,4 Гц, 1H), 4,77 (д, J=5,0 Гц, 2H), 5,11-5,19 (дд, J=5,0 і 13,2 Гц, 1H), 7,49-7,73 (м, 5H), 11,02 (с, 1H), ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,65, 24,44, 25,12, 31,15, 32,24, 43,89, 46,21, 51,48, 51,91, 121,55, 128,20, 130,35, 131,68, 134,92, 139,74, 168,02, 170,97, 172,82. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{26}N_4O_3S$: С, 60,85; Н, 6,32; N, 13,52; S, 7,74. Знайдено: С, 60,51; Н, 6,05; N, 13,33; S, 7,79.

5.36. 3,4-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



Триетиламін (0,5 г, 5,3 ммоль) додавали до перемішаної суспензії гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) і 3,4-дихлорбензоїлхлориду (0,6 г, 2,9 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Після перемішування при 5°C протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і концентрували. Залишок перемішували з 1Н HCl (40 мл) протягом 1 години, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим ацетоном (25 мл) з одержанням 3,4-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду (0,6 г, 62%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,08 (м, 1H), 2,33-2,65 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 1H), 4,40-4,61 (м, 4H, 2CH₂), 5,11-5,19 (дд, J=5,0 і 13,2 Гц, 1H, CH), 7,47-7,88 (м, 5H, Ar), 8,12 (д, J=1,9 Гц, 1H, Ar), 9,26 (т, J=5,6 Гц, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,56, 31,16, 39,73, 46,25, 51,58, 121,78, 127,60, 128,34, 129,22, 130,73, 130,81, 131,27, 131,65, 134,16, 134,33, 140,23, 164,09, 168,01, 170,98, 172,81. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{17}N_3O_4Cl_2$: С, 56,52; Н, 3,84; N, 9,42; Cl, 15,89. Знайдено: С, 56,42; Н, 3,79; N, 9,21; Cl, 15,85.

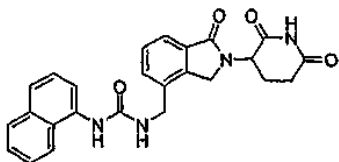
5.37. 1-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



Суміш гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,50 г,

1,6 ммоль), 3-хлор-4-метилфенілізоціанату (0,26 г, 1,6 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,40 г, 3,1 ммоль) у 10 мл піридину відігрівали до 40°C при перемішуванні в атмосфері N_2 і отриманий розчин перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Суміш охолоджували, розчинник упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували, при елюванні сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,35 г продукту з 50% виходом: т.пл. >260°C; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,04 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,36-2,43 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,36 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,40 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 5,15 (дд, $J=13,1$ Гц, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,77 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,09-7,19 (м, 2H), 7,48-7,57 (м, 2H), 7,61-7,64 (м, 2H), 8,72 (с, 1H), 11,01 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 18,7, 22,6, 31,2, 39,7, 46,2, 51,6, 116,5, 117,7, 121,6, 127,5, 128,3, 130,4, 131,0, 131,7, 133,0, 135,5, 139,5, 139,9, 155,1, 168,1, 171,0, 172,8. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{21}Cl_4O_4 \cdot 0,2 H_2O$: С, 59,45; Н, 4,85; N, 12,60. Знайдено: С, 59,28; Н, 4,83; N, 12,39.

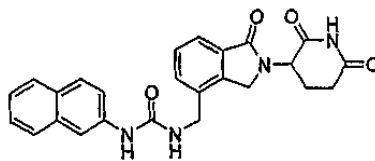
5.38. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-1-ілсечовина



Гетерогенну суміш гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,50 г, 1,6 ммоль), 1-нафтилізоціанату (0,26 г, 1,6 ммоль) і триетиламіну (4,9 г, 4,9 ммоль) у 25 мл ТГФ перемішували в атмосфері азоту при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з 3% водним HCl (100 мл) протягом 1 години, потім фільтрували і фільтр додатково промивали 3% HCl.

Отриману тверду речовину сушили, розтирали з 30 мл ацетону при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години і фільтрували, фільтр додатково промивали гарячим ацетоном. Отриману тверду речовину сушили, потім розтирали з 30 мл ацетонітрилу при кип'ятінні зі зворотним холодильником, фільтрували і висушували з одержанням 0,40 г продукту з 56% виходом: 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,09 (м, 1H), 2,35-2,42 (м, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,44 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,58 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,16 (дд, $J=13,1$ Гц, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,09-7,67 (м, 7H), 7,90 (дд, $J=6,6$ Гц, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 11,03 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,6, 31,2, 40,0, 46,2, 51,6, 117,0, 121,4, 121,6, 122,4, 125,5, 125,8, 125,9, 128,3, 128,4, 130,4, 131,7, 133,7, 134,9, 135,5, 140,0, 155,7, 168,1, 171,0, 172,8. Аналітично обчислено для $C_{25}H_{22}N_4O_4$: С, 67,86; Н, 5,01; N, 12,66. Знайдено: С, 67,64; Н, 4,99; N, 12,28.

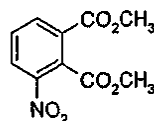
5.39. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-2-ілсечовина



Гетерогенну суміш гідрохлориду 3-(4-амінометил-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (0,50 г, 1,6 ммоль), 2-нафтилізоціанату (0,26 г, 1,6 ммоль) і триетиламіну (4,9 г, 4,9 ммоль) у 25 мл ТГФ перемішували в атмосфері азоту при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з 3% водною HCl (100 мл) протягом 1 години і потім фільтрували, фільтр додатково промивали 3% HCl. Отриману тверду речовину сушили, розтирали з 30 мл ацетону при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години і фільтрували, фільтр додатково промивали гарячим ацетоном. Отриману тверду речовину сушили, потім розтирали з 30 мл ацетонітрилу при кип'ятінні зі зворотним холодильником, фільтрували і висушували з одержанням 0,45 г продукту з 63% виходом: 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,01-2,08 (м, 1H), 2,38-2,45 (м, 1H), 2,57-2,65 (м, 1H), 2,86-2,93 (м, 1H), 4,41 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,43 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 5,16 (дд, $J=13,2$ Гц, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,28-7,79 (м, 9H), 8,02 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 11,03 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,6, 31,2, 39,8, 46,2, 51,6, 112,8, 119,6, 121,6, 123,6, 126,2, 126,8, 127,4, 128,2, 128,3, 128,8, 130,4, 131,7, 133,8, 135,6, 138,0, 139,9, 155,3, 168,1, 171,0, 172,8. Аналітично обчислено для $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 0,2 H_2O$: С, 67,31; Н, 5,06; N, 12,56. Знайдено: С, 67,37; Н, 4,90; N, 12,53.

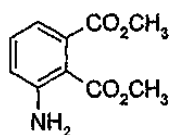
5.40. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-феніламіноізоіндол-1,3-діон

5.40.1. Диметилловий ефір 3-нітрофталевої кислоти



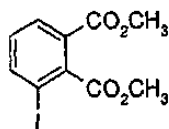
Метил йодид (30,2 г, 213 ммоль) додавали до перемішуваної суміші 3-нітрофталевої кислоти (15,0 г, 71,0 ммоль) і бікарбонату натрію (23,9 г, 284 ммоль) у ДМФА (150 мл) при кімнатній температурі, потім суміш нагрівали в масляній бані, нагрітої до 60°C протягом 4 годин. Потім суміш виливали в 700 мл крижаної води. Після розплавлення льоду суміш екстрагували етилацетатом (3 x 150 мл) і органічні фази промивали водою (7 x 500 мл), висушували ($MgSO_4$) і упарювали з одержанням 16,2 г продукту у вигляді біло-жовтої твердої речовини з 95% виходом: 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,95 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 7,69 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,36 (м, 2H).

5.40.2. Диметилловий ефір 3-амінофталевої кислоти



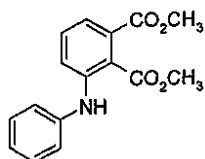
Суміш 3:1 етанол-концентрована HCl (200 мл) охолоджували до 0°C, потім додавали диметил-овий ефір 3-нітрофталевої кислоти (15,0 г, 62,8 ммоль). Продовжуючи охолодження, додавали порціями хлорид олова (70,8 г, 314 ммоль) протягом 15 хвилин. Після завершення додавання охолодну баню видаляли і перемішування продовжували при кімнатній температурі. Після 2 годин суміш нейтралізували додаванням твердого бікарбонату натрію й отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 x 150 мл), об'єднані екстракти промивали водою (5 x 250 мл), сушили (MgSO₄) і упарювали з одержанням 11,3 г продукту у вигляді жовтої олії в 86% виходом: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,84 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,20 (ушир., 2H), 6,78 (дд, J=8,5 Гц, J=1,0 Гц, 1H), 6,90 (дд, 1H, J=7,3 Гц, J=1,0 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,8 Гц, 1H).

5.40.3. Диметил-овий ефір 3-йодфталевої кислоти



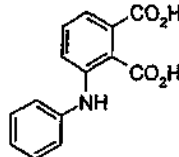
Розчин диметил-ового ефіру 3-амінофталевої кислоти (9,5 г, 45,4 ммоль) у суміші 1:1 вода-концентрована HCl (300 мл) охолоджували до 0°C, протягом чого утворювався осад. Потім повільно додавали розчин NaNO₂ (3,5 г, 50,0 ммоль) у 10 мл води, підтримуючи при додаванні температуру в діапазоні 0-5°C. Після завершення додавання суміш перемішували при тій же температурі протягом 10 хвилин, перед додаванням розчину KI (11,3 г, 68,3 ммоль) у 30 мл 1:1 вода-концентрована HCl. Цей розчин додавали весь за один раз і потім реакційну колбу негайно переносили в масляну баню, попередньо нагріту до 65°C. Суміш перемішували з нагріванням протягом 10 хвилин і потім охолоджували в крижаній бані. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 x 150 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 150 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали, залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат. Продукт, що елюювався при складі 17:3 гексани-етилацетат, являв собою світло-фіолетову тверду речовину, що промивали гексаном з одержанням 9,7 (67%) кінцевого продукту після висушування у вигляді безбарвної твердої речовини: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,90 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,19 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,9 Гц, 2H).

5.40.4. Диметил-овий ефір 3-феніламінофталевої кислоти



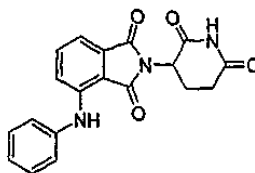
Суміш диметил-ового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), аніліну (0,31 г, 3,1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного ВШАР (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) і потім фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH₂Cl₂ (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат, при елююванні 0,60 г продукту сумішшю 4:1 гексани-етилацетат, з 83% виходом: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,87 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 7,03-7,16 (м, 4H), 7,29-7,40 (м, 4H), 8,06 (ушир., 1H).

5.40.5. 3-Феніламінофталева кислота



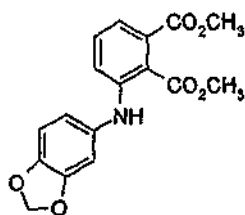
Суміш диметил-ового ефіру 3-феніламінофталевої кислоти (0,60 г, 2,1 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням 0,52 г продукту з 97% виходом: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,09 (м, 2H), 7,18-7,29 (м, 3H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,98 (с, 1H).

5.40.6. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-феніламіноізоіндол-1,3-діон



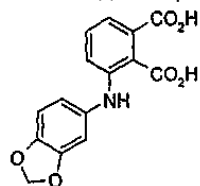
Суміш 3-феніламінофталевої кислоти (0,52 г, 2,0 ммоль) і гідрохлорид рацемічного аміноглютаріміду (0,33 г, 2,0 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат, при елююванні 0,60 г продукту сумішшю 4:6 гексани-етилацетат, з 83% виходом: т.пл. 214-216°C; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,99-2,09 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 5,13 (дд, J=12,6 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 7,11-7,16 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,31-7,45 (м, 5H), 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆) δ 22,1, 31,0, 48,7, 112,0, 113,4, 119,4, 121,9, 124,0, 129,4, 132,5, 136,2, 139,4, 142,8, 167,0, 168,3, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для C₁₉H₁₅N₃O₄: C, 65,32; H, 4,33; N, 12,03. Знайдено: C, 64,93; H, 4,33; N, 11,79.

5.41. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-метилendioкси феніламіно)ізоіндол-1,3-діон
 5.41.1. Диметилловий ефір 3-(3,4-метилendioксифеніламіно)фталевої кислоти



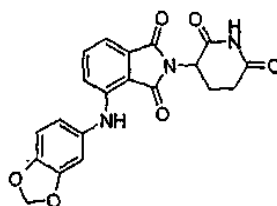
Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 3,4-метилendioксаніліну (0,43 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і потім фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат, при елюванні 0,69 г продукту сумішшю 85:15 гексани-етилацетат, з 67% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 5,97 (с, 2H), 6,63 (дд, $J=8,2$ Гц, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,06 (ушир., 1H).

5.41.2. 3-(3,4-Метилendioксифеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(3,4-метилendioксифеніламіно)фталевої кислоти (0,63 г, 1,9 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,50 г продукту з 88% виходом: ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5,99 (с, 2H), 6,59 (дд, $J=8,7$ Гц, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H).

5.41.3. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-метилendioксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

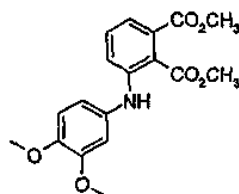


Суміш

3-(3,4-метилendioксифеніламіно)фталевої кислоти (0,50 г, 1,7 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α-аміноглутараміду (0,29 г, 1,7 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елюванні 0,52 г продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол, з 80% виходом: т.пл. $>260^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,57-2,63 (м, 2H), 2,83-2,96 (м, 1H), 5,11 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 6,80 (дд, $J=8,3$ Гц, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,92-6,95 (м, 2H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,56 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 11,12 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,1, 31,0, 48,7, 101,3, 105,5, 108,6, 110,9, 112,7, 116,7, 118,9, 132,3, 133,2, 136,2, 144,1, 144,5, 147,9, 167,1, 168,3, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60,51; H, 3,91; N, 10,58. Знайдено: C, 60,49; H, 3,62; N, 10,50.

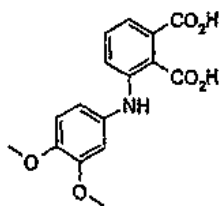
5.42. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-диметоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.42.1. Диметилловий ефір 3-(3,4-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти



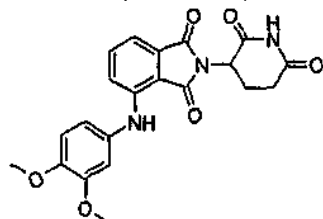
Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 3,4-диметоксianіліну (0,48 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і потім фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат, при елюванні 0,80 г продукту сумішшю 65:35 гексани-етилацетат, з 74% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,84 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,89 (с, 6H), 6,71-6,77 (м, 2H), 6,85 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,08 (ушир., 1H).

5.42.2. 3-(3,4-Диметоксифеніламіно)фталева кислота



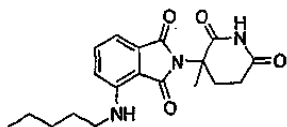
Суміш диметилового ефіру 3-(3,4-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,80 г, 2,3 ммоль) і 3н NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням 0,59 г продукту з 81% виходом: ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,72 (с, 6H), 6,68 (дд, J=8,6 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 (ушир., 1H).

5.42.3. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3,4-диметоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(3,4-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,59 г, 1,9 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α-аміноглутаріміду (0,32 г, 1,9 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 0,64 г продукту сумішшю 96:4 хлористий метилен-метанол, з 85% виходом: т.пл. >215-217°C; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,15-2,19 (м, 1H), 2,74-2,96 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 4,97 (дд, J=11,8 Гц, J=5,1 Гц, 1H), 6,78-6,81 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 2H), 7,16-7,21 (м, 2H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,07 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ 22,8, 31,4, 49,0, 56,0, 56,2, 108,6, 110,9, 111,8, 113,2, 116,5, 118,5, 131,7, 132,4, 135,9, 145,2, 147,1, 149,8, 167,4, 168,2, 169,4, 170,8. Аналітично обчислено для C₂₁H₁₉N₃O₆: С, 61,61; Н, 4,68; N, 10,26. Знайдено: С, 61,47; Н, 4,52; N, 10,12.

5.43. 2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-пентиламіноізоіндол-1,3-діон



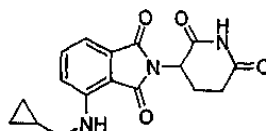
Стадія 1: До перемішаного розчину диметил 3-амінофталату (0,84 г, 4,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (40 мл), додавали пентаналь (0,67 г, 8,0 ммоль) і оц-

тову кислоту (1,4 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (2,5 г, 12 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли 60 мл CH₂Cl₂, промивали водою (2 x 100 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (2 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник упарювали з одержанням 1,1 г злегка жовтої олії.

Стадія 2: Суміш продукту стадії 1 і 5н NaOH (8 мл) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі. Розчинник упарювали й отриману білу тверду речовину розчиняли у воді (50 мл), промивали діетиловим ефіром (2 x 100 мл) і підкисляли до pH 2-3 (концентрована HCl). Потім водну суміш екстрагували етилацетатом (2x15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням жовтої олії.

Стадія 3: Продукт стадії 2 і гідрохлорид α-метил-α-аміноглутаріміду (0,71 г, 4,0 ммоль) розчиняли в піридині (40 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (120 мл), промивали водою (2 x 100 мл), 0,1н HCl (2 x 100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили (MgSO₄). Розчинник упарювали у вакуумі й отриману жовту тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі (10 мл) з одержанням 0,63 г продукту з загальним виходом 44% (3 стадії): т.пл. 96-98°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,87 (т, J=5,9 Гц, 3H), 1,32 (м, 4H), 1,57 (м, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,96-2,07 (м, 1H), 2,48-2,79 (м, 3H), 3,26 (кв., J=6,4 Гц, 2H), 6,56 (т, J=5,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 11,00 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 13,90, 20,97, 21,87, 28,35, 28,52, 28,63, 29,26, 41,77, 58,39, 108,72, 109,91, 116,89, 131,99, 136,18, 146,24, 167,98, 169,91, 172,17, 172,46. Аналітично обчислено для C₁₉H₂₃N₃O₄: С, 63,85; Н, 6,49; N, 11,76. Знайдено: С, 63,63; Н, 6,27; N, 11,68.

5.44. 4-(циклопропілметиламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

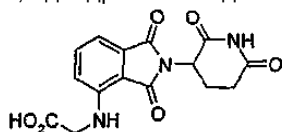


Стадія 1: До перемішаного розчину диметил 3-амінофталату (1,1 г, 5,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (40 мл) додавали циклопропанкарбоксальдегід (0,70 г, 10,0 ммоль) і оцтову кислоту (1,7 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (3,2 г, 15 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли 50 мл CH₂Cl₂, промивали водою (2 x 100 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Після розпарювання розчинника одержували 2 г жовті олії.

Стадія 2: Суміш продукту стадії 1 і 5н КОН (10 мл) у метанолі (15 мл) перемішували протягом ночі. Розчинник упарювали й отриману білу тверду речовину розчиняли у воді (30 мл), промивали діетиловим ефіром (2 x 50 мл), підкисляли до pH 2-3 (концентрованою HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням жовтої твердої речовини, що сушили у високому вакуумі з одержанням 0,81 г жовтої твердої речовини.

Стадія 3: продукт стадії 2 і гідрохлорид рацемічного α-аміноглутаріміду (0,73 г, 4,5 ммоль) розчиняли в піридині (20 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл), промивали водою (3 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчин обробляли норитом (~2 г), перемішували протягом 15 хвилин і фільтрували через целіт. Жовтий фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини, що хроматографували, при елююванні сумішшю 9:1 хлористий метилен-етилацетат. Отриману речовину далі очищали препаративною HPLC при елююванні сумішшю 3:2 вода-ацетонітрил з одержанням 0,59 г продукту у вигляді жовтої твердої речовини з 36% загальним виходом (3 стадії): т.пл. 162-164°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,25-0,35 (м, 2H), 0,46-0,53 (м, 2H), 1,06-1,16 (м, 1H), 2,02-2,09 (м, 1H), 2,50-2,63 (м, 2H), 2,82-2,97 (м, 1H), 3,18 (т, J=6,3 Гц, 2H), 5,06 (дд, J=12,5 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 6,58 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,9 Гц, 1H), 11,11 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,21, 10,61, 22,13, 30,95, 46,22, 48,54, 108,97, 110,47, 117,36, 132,10, 136,23, 146,38, 167,26, 168,97, 170,04, 172,76. Аналітично обчислено для C₁₇H₁₇N₃O₄·0,97 H₂O: С, 61,77; Н, 5,29; N, 12,71. Знайдено: С, 61,39; Н, 5,24; N, 12,55.

5.45. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-іламіно] оцтова кислота



Стадія 1: До перемішаного розчину диметил 3-амінофталату (4,2 г, 20 ммоль) у CH₂Cl₂ (100 мл), додавали гліоксилову кислоту (3,7 г, 40 ммоль) і оцтову кислоту (6,9 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали триацетоксиборогидрид натрію (12 г, 60 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш промивали 0,1н HCl (3 x 100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник упарювали, при цьому залишався масляний залишок, що розчиняли в насиченому водному бікарбонаті натрію (50 мл). Цей водний розчин промивали етилацетатом (3 x 50 мл) і потім підкисляли до pH 2-3 (концентрова-

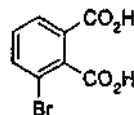
ною HCl). Цю суміш екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл) і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розпарювання приводило до 3,4 г не зовсім білої твердої речовини (63%).

Стадія 2: Суміш продукту стадії 1 і 5н КОН (30 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш потім підкисляли до pH 2-3 (концентрованою HCl). Розчинник упарювали у вакуумі з одержанням жовтого твердого залишку, що застосовували без додаткового очищення.

Стадія 3: Продукт стадії 2 і гідрохлорид рацемічного α-аміноглутаріміду (2,1 г, 13 ммоль) розчиняли в піридині (60 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в насиченому водному бікарбонаті натрію (100 мл) і промивали етилацетатом (3 x 100 мл). Водну фазу підкисляли до pH 2-3 (концентрованою HCl) і отриманий осад виділяли фільтруванням і додатково промивали водою (30 мл) і потім етилацетатом (50 мл). Тверду речовину розтирали з 50 мл етилацетату протягом ночі, фільтрували і висушували у високому вакуумі з одержанням 3,6 г продукту з 84% виходом (кінцевий 2 стадії): ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,98-2,07 (м, 1H), 2,47-2,62 (м, 2H), 2,83-2,95 (м, 1H), 4,11 (д, J=5,4 Гц, 2H), 5,08 (дд, J=12,3 Гц, J=5,1 Гц, 1H), 6,84 (ушир., 1H), 6,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,4 Гц, 1H), 11,12 (с, 1H), 12,93 (ушир., 1H).

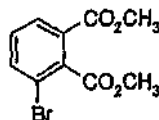
5.46. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(2-метокси-1-метилетиламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.46.1. 3-Бромфталева кислота



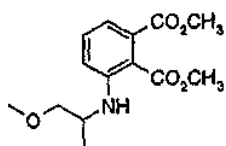
3-Бром-2-метилбензойну кислоту (2,15 г, 10,0 ммоль) розчиняли в 100 мл 0,5н КОН. До цього прозорого розчину додавали KMnO₄. Отриману суміш нагрівали до 70°C протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали етанол (30 мл), що приводило до утворення чорного осаду Mn₂. Додавали NaHSO₃ (3,0 г, 29 ммоль), потім повільно додавали концентровану HCl, до одержання прозорого безбарвного гомогенного розчину. Розчин підкисляли далі до pH 2-3 для одержання білого осаду. Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл) і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (150 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник упарювали з одержанням 2,5 г продукту у вигляді білої твердої речовини (100%): ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 7,47 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (т, J=7,3 Гц, 2H), 13,49 (ушир, 2H).

5.46.2. Диметилловий ефір 3-бромфталевої кислоти



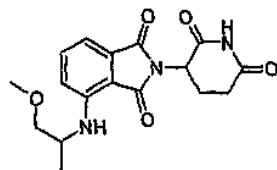
До перемішаного розчину 3-бромфталевої кислоти (2,5 г, 10 ммоль) у ДМФА (20 мл), додавали йодметан (3,1 г, 22 ммоль) і бікарбонат натрію (1,8 г, 22 ммоль). Суміш нагрівали до 70°C при перемішуванні протягом 26 годин. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок розподіляли між діетиловим ефіром (100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу промивали насиченим бікарбонатом натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник упарювали у вакуумі і висушували у високому вакуумі з одержанням 2,4 г (86%) продукту у вигляді білої твердої речовини: ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 3,84 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,57 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,1$ Гц, 2H).

5.46.3. Диметильовий ефір 3-(2-метокси-1-метилетиламіно)фталевої кислоти



До перемішаного розчину диметилового ефіру 3-бромфталевої кислоти (0,82 г, 3,0 ммоль) у толуолі (20 мл), додавали S-BINAP (56 мг, 0,09 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,06 ммоль), CS_2CO_3 (1,37 г, 4,2 ммоль) і 1-метокси-2-пропанамін (0,32 г, 3,6 ммоль) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником при перемішуванні в атмосфері азоту протягом 24 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і додавали діетиловий ефір (70 мл). Суміш фільтрували і фільтрат упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували при елююванні сумішшю 17:3 гексани-етилацетат. Отриману речовину далі очищали препаративною HPLC при елююванні сумішшю 11:9 вода-ацетонітрил з одержанням 0,32 г продукту з 38% виходом: ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,14 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,37 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,74-3,80 (м, H), 6,53 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=7,8$ Гц, 1H).

5.46.4. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(2-метокси-1-метилетиламіно)ізоіндол-1,3-діон



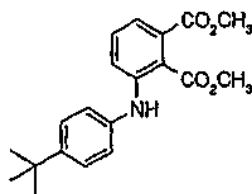
Стадія 1. Суміш диметилового ефіру 3-(2-метокси-1-метилетиламіно)фталевої кислоти (0,47 г, 1,7 ммоль) і 5н KOH (4 мл) у метанолі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 26 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і додавали воду (30 мл). Суміш промивали діетиловим ефіром (2 x 50 мл) і водну фазу підкисляли до pH 2 (концентрованою HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували (MgSO_4) і розчинник упарювали.

Стадія 2: продукт стадії 1 і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,32 г, 2,0 ммоль) розчиняли в піридині (20 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником

протягом 8 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), промивали водою (3 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували (MgSO_4) і розчинник упарювали у вакуумі. Після розтирання в діетиловому ефірі (30 мл), одержували 350 мг продукту у вигляді жовтої твердої речовини (64% вихід, дві стадії): т.пл. 193-195°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,01-2,06 (м, 1H), 2,62-2,45 (м, 2H), 2,82-2,94 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,43 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 3,97 (м, 1H), 5,06 (дд, $J=12,4$ Гц, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,59 (т, 7,8 Гц, 1H), 11,12 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 17,45, 22,12, 30,96, 46,87, 48,55, 58,52, 75,18, 109,14, 110,66, 117,55, 132,11, 136,31, 145,74, 167,19, 169,11, 170,05, 172,77. Аналітично обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 59,12; H, 5,55; N, 12,17. Знайдено: C, 58,83; H, 5,44; N, 12,01.

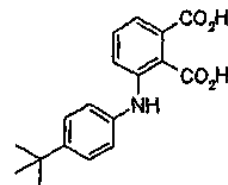
5.47. 4-(4-трет-бутилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.47.1. Диметильовий ефір 3-(4-трет-бутилфеніламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 4-трет-бутиланіліну (0,46 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат, при елююванні 0,78 г продукту сумішшю 85:15 гексани-етилацетат, з 74% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,32 (с, 9H), 3,86 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,01-7,11 (м, 3H), 7,27-7,36 (м, 4H), 8,07 (ушир., 1H).

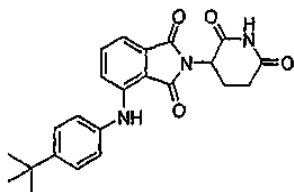
5.47.2. 3-(4-трет-Бутилфеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(4-трет-бутилфеніламіно)фталевої кислоти (0,70 г, 2,1 ммоль) і 3н NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x

75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали. Коричневий залишок розчиняли в 15 мл суміші 1:1 гексан-простий ефір. Додавання 35 мл гексану приводило до випадання в осад продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини, 0,50 г з 78% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,33 (с, 9H), 7,11-7,15 (м, 3H), 7,33-7,39 (м, 4H).

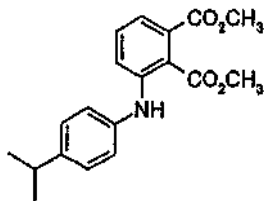
5.47.3. 4-(4-трет-Бутилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(4-трет-бутилфеніламіно)фталевої кислоти (0,50 г, 1,6 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,26 г, 1,6 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водною HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували сумішшю 1:1 гексани-етилацетат при елюванні 0,60 г продукту з 92% виходом: т.пл. 228-230°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (с, 9H), 2,14-2,19 (м, 1H), 2,73-2,96 (м, 3H), 4,96 (дд, $J=11,9$ Гц, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 3H), 7,33-7,49 (м, 4H), 7,98 (с, 1H), 8,07 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 22,8, 31,3, 31,4, 34,5, 49,0, 111,2, 113,4, 118,6, 122,7, 126,5, 132,5, 135,8, ****, 144,4, 148,1, 167,4, 168,4, 169,3, 171,1. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: С, 67,39; Н, 5,78; N, 10,25. Знайдено: С, 67,42; Н, 5,65; N, 10,15.

5.48. 4-(4-ізопропілфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

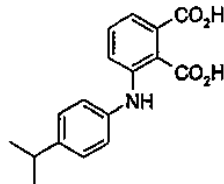
5.48.1. Диметилловий ефір 3-(4-ізопропілфеніламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 4-ізопропіланіліну (0,42 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного ВГНАР (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елюванні 0,70 г продукту

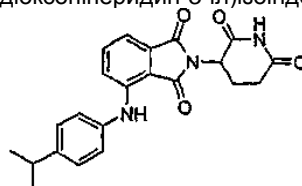
сумішшю 85:15 гексани-етилацетат з 70% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,25 (с, $J=6,8$ Гц, 6H), 2,90 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,01-7,13 (м, 3H), 7,27-7,34 (м, 4H), 8,07 (ушир., 1H).

5.48.2. 3-(4-ізопропілфеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(4-ізопропілфеніламіно)фталевої кислоти (0,70 г, 2,1 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,64 г з кількісним виходом: ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,18 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 2,84 (м, 1H), 7,02-7,06 (м, 2H), 7,08-7,18 (м, 3H), 7,26-7,37 (м, 2H), 7,99 (ушир., 1H).

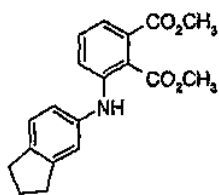
5.48.3. 4-(4-ізопропілфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(4-ізопропілфеніламіно)фталевої кислоти (0,64 г, 2,1 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,35 г, 2,1 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водним HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 1:1 гексани-етилацетат при елюванні 0,74 г продукту з 89% виходом: т.пл. 138-140°C; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,21 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 2,04-2,08 (м, 1H), 2,52-2,64 (м, 2H), 2,84-2,94 (м, 2H), 5,13 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,19-7,30 (м, 5H), 7,35 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,1, 23,9, 31,0, 32,9, 48,7, 111,3, 113,0, 119,0, 122,5, 127,2, 132,4, 136,2, 136,9, 143,3, 144,5, 167,1, 168,4, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 67,51; Н, 5,41; N, 10,74. Знайдено: С, 67,27; Н, 5,36; N, 10,64.

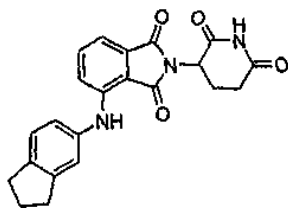
5.49. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(індан-5-іламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.49.1. Диметилловий ефір 3-(індан-5-іламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 5-аміноіндан (0,42 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елюванні 0,82 г продукту сумішшю 85:15 гексани-етилацетат з 82% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,09 (м, 2H), 2,88 (т, $J=7,4$ Гц, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,93 (дд, $J=7,9$ Гц, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,99-7,06 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,40-7,71 (м, 1H), 8,07 (ушир., 1H).

5.49.2. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(індан-5-іламіно)ізоіндол-1,3-діон



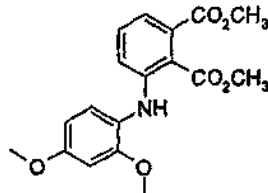
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-(індан-5-іламіно)фталевої кислоти (0,80 г, 2,5 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3x75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3x75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3x75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,14 р.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,082 г, 0,5 ммоль) у піридині (5 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водним HCl (2x100 мл) і водою (2x100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 1:1 гексани-етилацетат при елюванні 0,14 г продукту з 15% загальним виходом на двох стадіях: т.пл. 230-232°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,05-2,19 (м, 3H), 2,72-2,95 (м, 7H), 4,96 (дд, $J=12,0$ Гц, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,19 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,02 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 22,8, 25,7, 31,4, 32,4, 33,0, 49,0, 110,1, 113,2, 118,6, 119,6,

121,4, 125,2, 132,4, 135,8, 136,8, 141,4, 144,8, 146,0, 167,4, 168,4, 169,3, 170,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 67,86; H, 4,92; N, 10,79. Знайдено: C, 67,69; H, 4,91; N, 10,61.

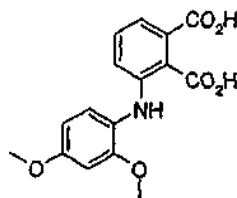
5.50. 4-(2,4-диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.50.1. Диметилловий ефір 3-(2,4-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти



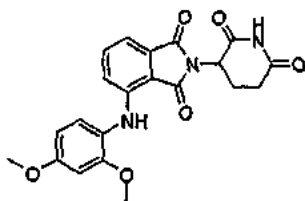
Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2,4-диметоксіаніліну (0,48 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елюванні 0,87 г продукту сумішшю 70:30 гексани-етилацетат з 81% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,81 (с, 6H), 3,87 (с, 6H), 6,46 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=8,0$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,92 (ушир., 1H).

5.50.2. 3-(2,4-Диметоксифеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(2,4-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,85 г, 2,5 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,76 г з 97% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,82 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,52 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,52 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61 (ушир., 1H).

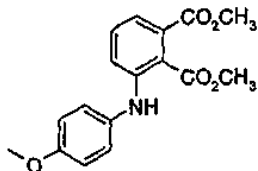
5.50.3. 4-(2,4-Диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(2,4-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,75 г, 2,4 ммоль) і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,40 г, 2,4 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водної HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,64 г продукту сумішшю 25:75 гексани-етилацетат з 67% виходом: т.пл. 208-210°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,83-2,92 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 5,12 (дд, J=12,7 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,1, 31,0, 48,7, 55,4, 55,7, 99,5, 104,7, 110,4, 112,2, 118,3, 120,1, 125,2, 132,1, 136,1, 144,2, 153,7, 157,9, 167,2, 168,9, 170,1, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: С, 60,81; Н, 4,76; N, 10,13. Знайдено: С, 60,87; Н, 4,64; N, 10,00.

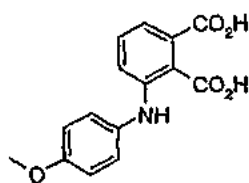
5.51. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.51.1. Диметиловий ефір 3-(4-метоксифеніламіно)фталевої кислоти



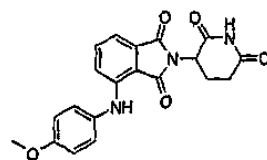
Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), пара-анізидину (0,38 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,80 г продукту сумішшю 70:30 гексани-етилацетат з 82% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,81 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,86-6,96 (м, 3H), 7,05-7,12 (м, 3H), 7,23 (т, J=7,6 Гц, 1H), 8,11 (ушир., 1H).

5.51.2. 3-(4-Метоксифеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(4-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,80 г, 2,5 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,61 г у 85% виходом: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,74 (с, 3H), 6,89-6,99 (м, 3H), 7,03-7,12 (м, 3H), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (ушир., 1H).

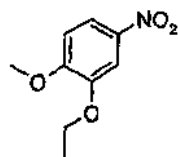
5.51.3. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(4-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,52 г, 1,8 ммоль) і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,30 г, 1,8 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водним HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в 95:5 хлористий метилен-метанол при елююванні 0,58 г продукту з 84% виходом: т.пл. 228-230°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,52-2,64 (м, 2H), 2,83-2,96 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 5,12 (дд, J=12,6 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 6,96-7,00 (м, 2H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,24-7,28 (м, 2H), 7,54 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,1, 31,0, 48,7, 55,3, 110,6, 112,4, 114,7, 118,5, 125,3, 131,8, 132,4, 136,1, 144,3, 156,6, 167,1, 168,4, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: С, 63,32; Н, 4,52; N, 11,08. Знайдено: С, 63,31; Н, 4,47; N, 10,83.

5.52. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-етокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

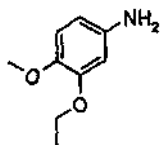
5.52.1. 2-Етоксифеніламіно-4-нітробензол



Суміш 2-метокси-5-нітрофенолу (5,3 г, 31,3 ммоль), йодетану (14,6 г, 93,9 ммоль) і карбонату калію (43,2 г, 310 ммоль) в ацетоні (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником про-

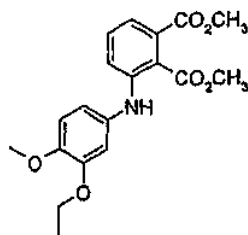
тягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (250 мл) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл) і висушували (MgSO_4), розчинник упарювали у вакуумі з одержанням 5,8 г продукту з 99% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,51 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,18 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 6,22 (дд, $J=8,4$ Гц, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

5.52.2. 3-Етоксифеніламін



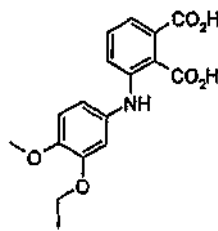
Суміш 2-етокси-1-метокси-4-нітробензолу (1,5 г, 7,6 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) у 30 мл етилацетату гідрували при 50 psi газоподібного водню протягом 14 годин. Суміш фільтрували через целіт, фільтрат упарювали з одержанням 1,25 г продукту, з 98% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,44 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,27 (ушир., 2H), 3,79 (с, 3H), 4,04 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,9$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H).

5.52.3. Диметиловий ефір 3-(3-етокси-4-метоксифеніламіно)фталевої кислоти



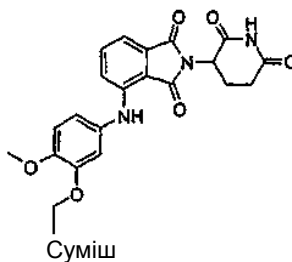
Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 3-етокси-4-метоксіаніліну (0,51 г, 3,1 ммоль), $\text{PAr}(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елюванні 0,90 г продукту сумішшю 70:30 гексани-етилацетат з 80% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,45 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,05 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 6,71-6,74 (м, 2H), 6,84 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H).

5.52.4.3-(3-Етоксифеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(3-етокси-4-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,85 г, 2,4 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,68 г продукту з 87% виходом: ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,96 (кв., $J=6,9$, 2H), 6,69 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H).

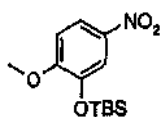
5.52.5. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-етокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(3-етокси-4-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,85 г, 2,6 ммоль) і гідрохлориду рацемічного аміноглутаріміду (0,43 г, 2,6 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водним HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 95:5 хлористий метилен-метанол, при елюванні 0,72 г продукту, з 67% виходом: т.пл. 162-164°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,46 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,11-2,18 (м, 1H), 2,72-2,94 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,06 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 4,96 (дд, $J=12,0$ Гц, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,76-6,89 (м, 3H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,43 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 14,7, 22,8, 31,4, 49,0, 56,2, 64,5, 109,9, 110,8, 112,1, 113,1, 116,4, 118,5, 131,7, 132,4, 135,9, 145,2, 147,4, 149,1, 167,5, 168,4, 169,4, 171,1. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 62,41; H, 5,00; N, 9,92. Знайдено: C, 62,16; H, 4,89; N, 9,72.

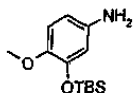
5.53. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.53.1. трет-бутил-(2-метокси-5-нітрофенокси)диметилсилан



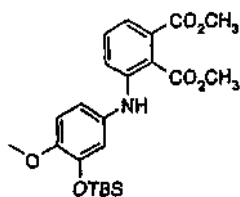
Суміш 2-метокси-5-нітрофенолу (3,0 г, 17,8 ммоль), трет-бутилдиметилсилілхлориду (3,2 г, 21,4 ммоль) і етилдіізопропіламіну (5,8 г, 44,5 ммоль) у ДМФА (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш виливали у воду (100 мл) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (5 x 100 мл) і висушували (MgSO_4), розчинник упарювали у вакуумі. Залишок перекристалізовували із суміші етанол-вода з одержанням 3,2 г продукту у вигляді білих кристалів з 64% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,19 (с, 6H), 1,01 (с, 9H), 3,91 (с, 3H), 6,89 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=8,9$ Гц, $J=2,8$ Гц, 1H).

5.53.2. 3-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-4-метоксифеніламін



Суміш трет-бутил-(2-метокси-5-нітрофенокси)диметилсилану (3,0 г, 10,6 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) у 30 мл етилацетату гідрували при 50 psi газоподібного водню протягом 14 годин. Суміш фільтрували через целіт, фільтрат упарювали. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 2,0 г продукти сумішшю 85:15 гексани-етилацетат з 74% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,15 (с, 6H), 0,99 (с, 9H), 3,37 (ушир., 2H), 3,72 (с, 3H), 6,23-6,29 (м, 2H), 6,68 (д, $J=8,1$ Гц, 1H).

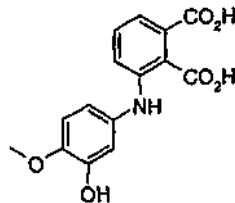
5.53.3. Диметиловий ефір 3-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4-метоксифеніламіно]фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 3-трет-бутилдиметилсиланілокси)-4-метоксифеніламіну (0,79 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 1,0 г продукту сумішшю 90:10 гексани-етилацетат з 71% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,16 (с, 6H), 0,98 (с, 9H), 3,81 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,69-6,75

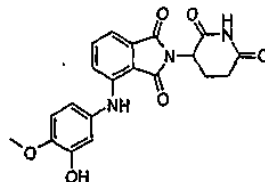
(м, 2H), 6,82 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=7,0$ Гц, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H).

5.53.4. 3-(3-Гідрокси-4-метоксифеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4-метоксифеніламіно]фталевої кислоти (1,0 г, 2,2 ммоль) і 3n NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,65 г продукту з 96% виходом: ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,73 (с, 3H), 6,54 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H).

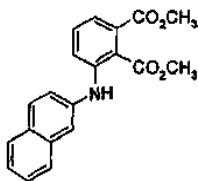
5.53.5. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)фталевої кислоти і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,33 г) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водним HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл), сушили (MgSO_4) і упарювали. Залишок розтирали сумішшю 1:1 ацетонітрил-вода (15 мл) і фільтрували й отриману тверду речовину промивали додатково сумішшю 1:1 ацетонітрил-вода і висушували у високому вакуумі з одержанням 0,45 г продукту з 58% виходом: т.пл. 225-227°C; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,83-2,92 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 5,11 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,69-6,76 (м, 2H), 6,94 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,14-7,23 (м, 2H), 7,56 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,1, 31,0, 48,6, 55,9, 110,7, 111,5, 112,5, 113,0, 114,2, 118,8, 132,1, 132,3, 136,1, 144,2, 145,2, 147,2, 167,1, 168,4, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 60,76; H, 4,33; N, 10,63. Знайдено: C, 60,76; H, 4,11; N, 10,42.

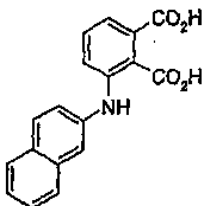
5.54. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(нафталін-2-іламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.54.1. Диметилловий ефір 3-(нафталін-2-іламіно)фталевої кислоти



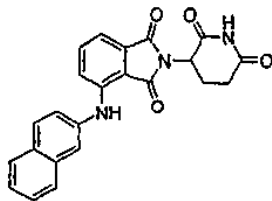
Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2-амінонафталіну (0,44 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,78 г продукту сумішшю 85:15 гексани-етилацетат з 75% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,89 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,14 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,27-7,50 (м, 5H), 7,55 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,77-7,82 (м, 2H), 8,20 (ушир., 1H).

5.54.2. 3-(Нафталін-2-іламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(нафталін-2-іламіно)фталевої кислоти (0,75 г, 2,2 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,64 г з 93% виходом: ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,29-7,54 (м, 7H), 7,68 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,76-7,81 (м, 2H), 8,16 (ушир., 1H).

5.54.3. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(нафталін-2-іламіно)ізоіндол-1,3-діон

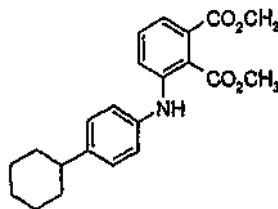


Суміш 3-(нафталін-2-іламіно)фталевої кислоти (0,62 г, 1,8 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,33 г, 2,0 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником

ком протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водним HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 95:5 хлористий метилен-метанол при елююванні 0,74 г продукту з 92% виходом: т.пл. 235-237°C; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,85-3,00 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 5,15 (дд, $J=12,7$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 3H), 7,57-7,69 (м, 2H), 7,80-7,95 (м, 4H), 8,66 (с, 1H), 11,16 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,1, 31,0, 48,8, 112,5, 113,8, 117,0, 120,0, 122,1, 124,8, 126,6, 127,0, 127,6, 129,2, 130,0, 132,5, 133,7, 136,2, 137,3, 142,5, 167,0, 168,2, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 68,86; H, 4,32; N, 10,47. Знайдено: C, 68,73; H, 4,01; N, 10,36.

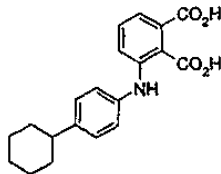
5.55. 4-(4-циклогексилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.55.1. Диметилловий ефір 3-(4-циклогексилфеніламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 4-циклогексиланіліну (0,54 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,90 г продукту сумішшю 90:10 гексани-етилацетат з 78% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,27-1,44 (м, 6H), 1,73-1,85 (м, 4H), 2,45-2,55 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,00-7,10 (м, 3H), 7,15-7,18 (м, 2H), 7,23-7,34 (м, 2H), 8,07 (ушир., 1H).

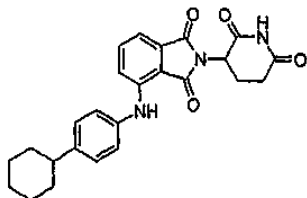
5.55.2. 3-(4-Циклогексилфеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(4-циклогексилфеніламіно)фталевої кислоти (0,85 г, 2,3 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом

(3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,70 г з 90% виходом: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 1,14-1,44 (с, 5H), 1,67-1,78 (м, 5H), 2,35-2,45 (м, 1H), 7,00-7,04 (м, 2H), 7,08-7,14 (м, 3H), 7,26-7,37 (м, 2H), 7,98 (с, 1H).

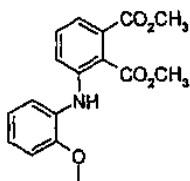
5.55.3. 4-(4-Циклогексилфеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(4-циклогексилфеніламіно)фталевої кислоти (0,80 г, 2,4 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,39 г, 2,4 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водною HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 1:1 гексани-етилацетат при елююванні 0,86 г продукту з 86% виходом: т.пл. 219-221°C; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 1,10-1,46 (м, 5H), 1,67-1,80 (м, 5H), 2,04-2,07 (м, 1H), 2,40-2,50 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,83-2,90 (м, 1H), 5,12 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 5H), 7,35 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6) δ 22,1, 25,6, 26,4, 31,0, 34,0, 43,2, 48,7, 111,3, 113,0, 119,0, 122,4, 127,6, 132,4, 136,2, 136,9, 143,3, 143,7, 167,1, 168,4, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 69,59; Н, 5,84; N, 9,74. Знайдено: С, 69,38; Н, 5,85; N, 9,41.

5.56. 4-[2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

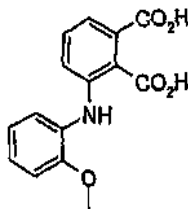
5.56.1. Диметиловий ефір 3-(2-метоксифеніламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2-метоксіаніліну (0,38 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували за застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,75 г продукту сумішшю 75:25 гексани-етилацетат з 77% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,88 (с, 9H), 6,89-7,00 (м,

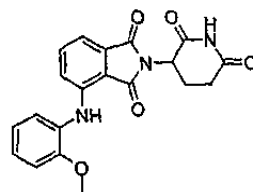
3H), 7,14 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,99 (ушир., 1H).

5.56.2. 3-(2-Метоксифеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(2-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,74 г, 2,4 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,61 г з 91% виходом: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,83 (с, 3H), 6,89-7,11 (м, 4H), 7,24 (дд, $J=7,5$ Гц, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,96 (с, 1H).

5.56.3. 4-(2-Метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

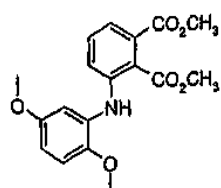


Суміш 3-(2-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,55 г, 1,9 ммоль) і рацемічного α -аміноглутаріміду гідрохлориду (0,31 г, 1,9 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеним водним HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали.

Залишок хроматографували в суміші 95:5 хлористий метилен-метанол при елююванні 0,66 г продукту з 92% виходом: т.пл. 223-225°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,13-2,20 (м, 1H), 2,73-2,95 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,97 (дд, $J=11,9$ Гц, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,94-7,00 (м, 2H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,38-7,52 (м, 3H), 8,08 (с, 1H), 8,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 22,8, 31,4, 49,0, 55,7, 111,4, 112,1, 113,6, 118,8, 120,6, 121,1, 124,8, 128,2, 132,5, 135,7, 143,6, 151,4, 167,4, 168,1, 169,1, 170,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: С, 63,02; Н, 4,55; N, 11,02. Знайдено: С, 62,91; Н, 4,42; N, 10,71.

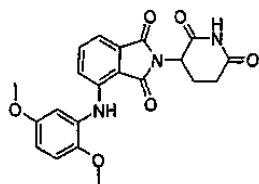
5.57. 4-(2,5-диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.57.1. Диметиловий ефір 3-(2,5-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2,5-диметоксіаніліну (0,48 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,73 г продукту сумішшю 80:20 гексани-етилацетат з 68% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,74 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 6,48 (дд, $J=8,8$ Гц, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=7,7$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,95 (ушир., 1H).

5.57.2. 4-(2,5-Диметоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



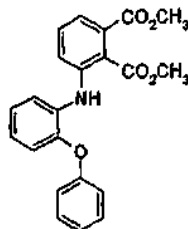
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-(2,5-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,71 г, 2,1 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,48 г.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,26 г, 1,6 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеною водною HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,42 г продукту з 68% виходом: т.пл. 231-233°C; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,82-2,92 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 5,13 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,9$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,03-7,07 (м, 2H), 7,26 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,1, 31,0, 48,7, 55,4, 56,2, 107,3, 108,4, 111,9, 112,6, 113,4, 119,2, 128,6, 132,2, 136,4, 142,2,

144,9, 153,3, 167,0, 168,8, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 61,61; H, 4,68; N, 10,26. Знайдено: C, 61,46; H, 4,50; N, 10,23.

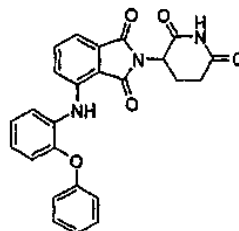
5.58. 4-(2-феноксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.58.1. Диметилловий ефір 3-(2-феноксифеніламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2-феноксіаніліну (0,57 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,86 г продукту сумішшю 80:20 гексани-етилацетат з 73% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,75 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,93-7,03 (м, 4H), 7,06-7,12 (м, 2H), 7,17 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,29-7,38 (м, 4H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H).

5.58.2. 4-(2-Феноксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



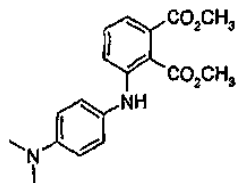
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-(2-феноксифеніламіно)фталевої кислоти (0,85 г, 2,3 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли (HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,72 г.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,32 г, 2,0 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведеною водною HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол

при елююванні 0,85 г продукту сумішшю 98:2 хлористий метилен-метанол з 93% виходом: т.пл. 219-221°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,07-2,17 (м, 1H), 2,63-2,92 (м, 3H), 4,92 (дд, $J=12,0$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,95-7,01 (м, 3H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,22-7,33 (м, 4H), 7,40-7,52 (м, 3H), 8,07 (с, 1H), 8,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 22,7, 31,4, 48,9, 112,3, 113,9, 118,4, 119,0, 119,7, 122,6, 123,6, 123,9, 125,2, 129,8, 130,5, 132,5, 135,7, 143,4, 149,2, 156,6, 167,3, 168,0, 168,9, 170,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 68,02; H, 4,34; N, 9,52. Знайдено: C, 68,00; H, 4,13; N, 9,43.

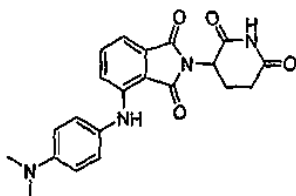
5.59. 4-(4-диметиламінофеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.59.1. Диметиловий ефір 3-(4-диметиламінофеніламіно)фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), N,N-диметил-1,4-фенілендіаміну (0,42 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтрат додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,73 г продукту сумішшю 70:30 гексани-етилацетат з 71% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,95 (с, 6H), 3,86 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,71-6,76 (м, 2H), 6,88 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,00-7,09 (м, 3H), 7,20 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,10 (ушир., 1H).

5.59.2. 4-(4-Диметиламінофеніламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-ізоіндол-1,3-діон



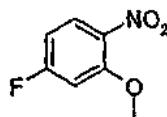
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-(4-диметиламінофеніламіно)фталевої кислоти (0,70 г, 2,1 ммоль) і 3н NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,35 г, 2,1 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), промивали розведе-

ним водним HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 95:5 хлористий метилен-метанол при елююванні 0,50 г. Цю речовину очищали далі методом зворотnofазової препаративної HPLC, при елююванні сумішшю 1:1 ацетонітрил-вода з одержанням 90 мг (11% загальний вихід на дві стадії): т.пл. >260°C; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 2H), 2,83-3,00 (м, 7H), 5,11 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,76-6,79 (м, 2H), 7,04-7,17 (м, 4H), 7,52 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6) δ 22,1, 31,0, 40,3, 48,6, 110,0, 111,9, 113,1, 118,3, 125,5, 127,6, 132,3, 136,1, 145,0, 148,4, 167,2, 168,6, 170,1, 172,8; Аналіз, обчислене для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C, 62,65; H, 5,13; N, 13,85. Знайдено: C, 62,85; H, 4,78; N, 13,67.

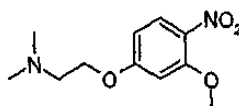
5.60. 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.60.1.4-Фтор-2-метокси-1-нітробензол



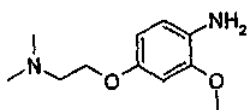
Суміш 5-фтору-2-нітрофенолу (5,0 г, 31,8 ммоль), йодметану (13,5 г, 95,4 ммоль) і карбонату калію (16,7 г, 159 ммоль) в ацетоні (80 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл) і промивали водою (3 x 250 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 5,25 г, з 97% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,97 (с, 3H), 6,69-6,82 (м, 2H), 7,97 (дд, $J=8,9$ Гц, $J=6,0$ Гц, 1H).

5.60.2. [2-(3-Метокси-4-нітрофенокси)етил]диметиламін



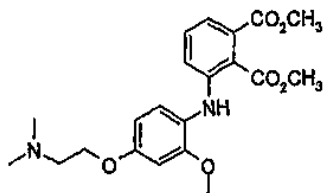
N,N-Диметилетаноламін (0,80 г, 9,0 ммоль) додавали до суміші порошкоподібного KOH (0,50 г, 9,0 ммоль) і Aliquat 336 (0,36 г, 0,9 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при 80°C. Потім додавали 4-фтор-2-метокси-1-нітробензол (1,28 г, 7,5 ммоль) і перемішування продовжували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували і розподіляли між хлористим метиленом (80 мл) і розведеним водним HCl (50 мл) і органічний шар екстрагували розведеним водним HCl (2 x 50 мл). Об'єднані водні фази промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), підлугували (3н NaOH) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 1,1 г у вигляді жовтої олії з 62% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,34 (с, 6H), 2,75 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,12 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 6,51 (дд, $J=9,1$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,00(д, $J=9,1$ Гц, 1H).

5.60.3. 4-(2-Диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламін



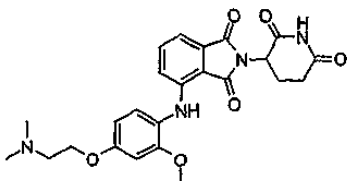
Суміш [2-(3-метокси-4-нітрофенокси)етил]диметиламіну (1,0 г, 4,2 ммоль) і 5% Pd-C (0,2 г) в етилацетаті (75 мл) трясали при 50 psi водню протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 0,80 г продукту у вигляді світло-золтавої олії, у 91% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,33 (с, 6H), 2,69 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,00 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,35 (дд, $J=8,3$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1H).

5.60.4. Диметиловий ефір 3-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіну (0,65 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні 0,75 г продукту сумішшю 96:4 хлористий метилен-метанол з 60% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,35 (с, 6H), 2,73 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,06 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 6,46 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 7,22 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,93 (ушир., 1H).

5.60.5. 4-[4-(2-Диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-ізоіндол-1,3-діон

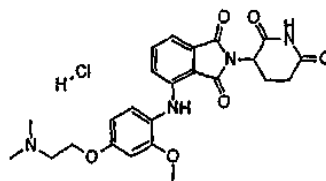


Стадія 1: суміш диметилового ефіру 3-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]фталевої кислоти (0,72 г, 1,8 ммоль) і Zn NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: продукт стадії 1 і гідрохлориду рацемічного α -аміноглутаріміду (0,30 г, 1,8 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі.

Залишок розподіляли між хлористим метиленом (100 мл) і водою (150 мл). Водну фазу промивали хлористим метиленом (2 x 100 мл), підлугували (насиченим Na_2CO_3) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали. Залишок розтирали в ефірі і фільтрували з одержанням 0,45 г продукту з 52% загальним виходом на 2 стадії: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,00-2,08 (м, 1H), 2,22 (с, 6H), 2,53-2,65 (м, 4H), 2,83-2,90 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 4,07 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 5,11 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,58 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 11,15 (с, 1H).

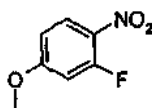
5.61. гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону



4-[4-(2-Диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-ізоіндол-1,3-діон (0,45 г, 1,0 ммоль) розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (30 мл) і додавали 2M розчин хлористого водню в ефірі (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали в ефірі і фільтрували з одержанням 0,49 г з кількісним виходом: т.пл. $>260^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 7H), 3,50 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,39 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 5,11 (дд, $J=13,4$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 10,57 (ушир., 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6) δ 22,1, 31,0, 42,7, 48,7, 55,2, 55,9, 62,7, 100,4, 105,7, 110,6, 112,4, 118,3, 121,1, 124,8, 132,1, 136,2, 144,0, 153,4, 155,9, 167,1, 168,8, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_4\text{O}_6 \cdot 0,1 \text{ Et}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$: C, 55,85; H, 5,69; N, 10,68. Знайдено: C, 55,80; H, 5,32; N, 10,38.

5.62. гідрохлорид 4-[2-(2-диметиламіноетокси)-4-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону

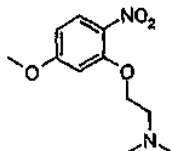
5.62.1. 2-Фтор-4-метокси-1-нітробензол



Суміш 3-фтору-4-нітрофенолу (5,0 г, 31,8 ммоль), йодметану (13,5 г, 95,4 ммоль) і карбонату

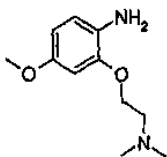
калію (16,7 г, 159 ммоль) в ацетоні (80 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі і розподіляли між водою (75 мл) і хлористим метиленом (75 мл) і водну фазу екстрагували хлористим метиленом (2 x 75 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 5,30 г з 97% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,90 (с, 3H), 6,70-6,79 (м, 2H), 8,09 (т, $J=9,1$ Гц, 1H).

5.62.2. [2-(5-Метокси-2-нітрофенокси)етил]диметиламін



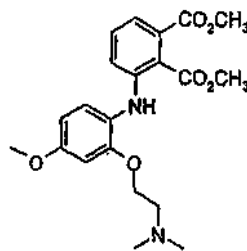
N,N-Диметилетаноламін (0,80 г, 9,0 ммоль) додавали до суміші порошкоподібного KOH (0,50 г, 9,0 ммоль) і Aliquat 336 (0,36 г, 0,9 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при 80°C . Потім додавали 2-фтор-4-метокси-1-нітробензол (1,28 г, 7,5 ммоль) і перемішування продовжували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували і розподіляли між хлористим метиленом (80 мл) і розведеною водною HCl (50 мл), органічний шар екстрагували розведеною водною HCl (2 x 50 мл). Об'єднані водні фази промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), підлговували (3н NaOH) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 1,3 г у вигляді жовтої олії, з 74% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,36 (с, 6H), 2,81 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,17 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,47-6,54 (м, 2H), 6,97 (д, $J=9,0$ Гц, 1H).

5.62.3. 2-(2-Диметиламіноетокси)-4-метоксифеніламін



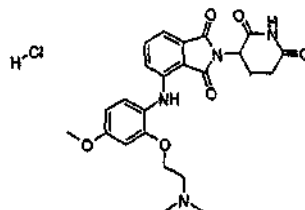
Суміш [2-(5-метокси-2-нітрофенокси)етил]диметиламіну (1,2 г, 5,0 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) в етилацетаті (75 мл) струшували при 50 psi водню протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 0,94 г продукту з 90% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,34 (с, 6H), 2,75 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 4,08 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,36 (дд, $J=8,4$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

6.62.4. Диметиловий ефір 3-[2-(2-диметиламіноетокси)-4-метоксифенілзміно]фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2-(2-диметиламіноетокси)-4-метоксифеніламіну (0,65 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні 0,82 г продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол. Цю речовину розчиняли в хлористому метиліні (100 мл) і екстрагували розведеним водним HCl (3 x 75 мл). Об'єднані водні екстракти промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), приводили до лужної реакції (Na_2CO_3) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). Органічні фази сушили (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,25 г з 20% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,28 (с, 6H), 2,70 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,06 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,46 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,09-7,23 (м, 3H), 7,87 (ушир., 1H).

5.62.5. Гідрохлорид 4-[2-(2-диметиламіноетокси)-4-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону



Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[2-(2-диметиламіноетокси)-4-метоксифеніламіно]фталевої кислоти (0,20 г, 0,5 ммоль) і 3н NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

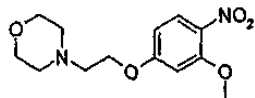
Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,10 г, 0,6 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між хлористим метиленом (100 мл) і водою

(150 мл). Водну фазу промивали хлористим метиленом (2 x 100 мл), підлугувували (насиченим Na_2CO_3) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали. Залишок розтирали з простим ефіром і фільтрували з одержанням 0,10 г продукту з 44% загальним виходом на 2 стадії.

Стадія 3: 4-[4-[2-диметиламіноетокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-ізоіндол-1,3-діон (0,10 г, 0,2 ммоль) розчиняли в хлористому метилени (30 мл) і додавали 2М розчин хлористого водню в ефірі (0,4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали з простим ефіром і фільтрували з одержанням 0,10 г з кількісним виходом: т.пл. 210-212°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,04-2,08 (м, 1H), 2,57-2,71 (м, 8H), 2,83-2,91 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,41 (м, 2H), 5,11 (дд, $J=15,4$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=8,7$ Гц, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 10,43 (ушир., 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,1, 31,0, 43,0, 48,7, 55,5, 55,6, 63,4, 100,7, 105,6, 110,6, 112,4, 118,5, 120,7, 125,8, 132,1, 136,2, 144,4, 152,1, 157,8, 167,1, 168,8, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$: 0,5 H_2O : С, 56,31; Н, 5,51; N, 10,94. Знайдено: С, 56,24; Н, 5,34; N, 10,72.

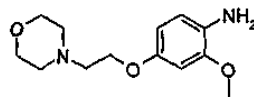
5.63. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону

5.63.1 4-[2-(3-Метокси-4-нітрофенокси)етил]морфолін



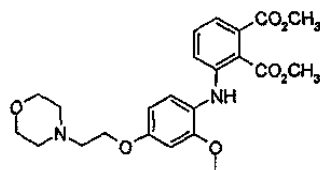
4-(2-Гідроксиетил)морфолін (0,98 г, 9,0 ммоль) додавали до суміші порошкоподібного КОН (0,50 г, 9,0 ммоль) і Aliquat 336 (0,36 г, 0,9 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при 80°C. Потім додавали 4-фтор-2-метокси-1-нітробензол (1,28 г, 7,5 ммоль) і перемішування продовжували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували і розподіляли між хлористим метиленом (80 мл) і розбавляли водним *** і органічний шар екстрагували розведеною водною ***. Об'єднані водні фази промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), підлугувували (3N NaOH) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 1,2 г у вигляді жовтої олії з 57% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,58 (т, $J=4,6$ Гц, 6H), 2,83 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,94 (с, 3H), 4,17 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 6,51 (дд, $J=9,1$ Гц, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=9,1$ Гц, 1H).

5.63.2. 2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламін



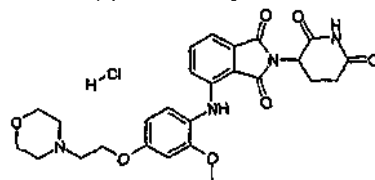
Суміш 4-[2-(3-метокси-4-нітрофенокси)етил]морфоліну (1,2 г, 4,3 ммоль) і 5% Pd-C (0,2 г) в етилацетаті (75 мл) трясали при 50 psi водню протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 0,95 г продукту у вигляді ясно-сірої олії з 87% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,57 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,77 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,82 (с, 3H), 4,05 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 6,34 (дд, $J=8,4$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

5.63.3. Диметиловий ефір 3-[2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси) феніламіно] фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіну (0,78 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 1,0 г продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з 72% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,59 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,81 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,75 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,11 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 6,45 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), *** $J=1,0$ Гц, 1H), 7,08-7,17 (м, 2H), 7,22 (т, *** 1H).

5.63.4. Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно] ізоіндол-1,3-діону



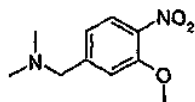
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[2-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти (1,0 г, 2,2 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,36 г, 2,2 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між хлористим метиленом (100 мл) і водою (150 мл). Водну фазу промивали хлористим метиленом (2 x 100 мл), підлугувували (насичений Na_2CO_3) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали. Залишок хроматографували в суміші 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,3 г продукти з 27% виходом на 2 стадії.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (30 мл) і додавали 2М розчин хлористого водню в ефірі (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали з простим ефіром і фільтрували з одержанням 0,3 г з кількісним виходом: т.пл. $>260^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,13 (м, 1H), 2,57-2,71 (м, 2H), 2,84-2,95 (м, 1H), 3,38 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,42-3,55 (м, 4H), 3,80-3,92 (м, 7H), 4,47 (с, 2H), 5,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,03 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 11,62 (ушир., 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,1, 31,0, 48,7, 51,7, 54,8, 55,9, 62,7, 63,2, 100,4, 105,7, 110,6, 112,4, 118,3, 121,0, 124,8, 132,1, 136,2, 144,0, 153,5, 155,9, 167,1, 168,8, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{O}_7\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 55,47; Н, 5,55; N, 9,95. Знайдено: С, 55,40; Н, 5,24; N, 9,66.

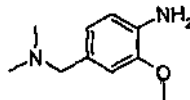
5.64. 4-(4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

5.64.1. (3-Метокси-4-нітробензил)диметиламін



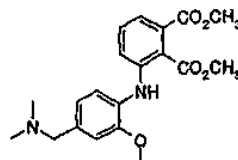
Триетиламін (5 мл) додавали до розчину 3-метокси-4-нітробензилового спирту (2,5 г, 13,6 ммоль) у 50 мл хлористого метилена і суміш охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. По краплях додавали метансульфонілхлорид (1,9 г, 16,3 ммоль) і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Додавали триетиламін (5 мл), потім додавали гідрохлорид диметиламіну (1,6 г, 20,4 ммоль). Після 5 хвилин охолодну баню видаляли і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 годин. Суміш розбавляли хлористим метиленом (75 мл), промивали водою (3 x 75 мл) і екстрагували в розведеній водній HCl (3 x 75 мл). Об'єднані водні екстракти промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), підлугувували (3N NaOH) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 1,8 г продукту з 65% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,26 (с, 6H), 3,45 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 6,95 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

5.64.2. 4-Диметиламінометил-2-метоксифеніламін



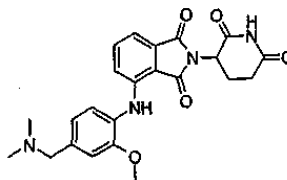
Суміш (3-метокси-4-нітробензил)диметиламіну (1,5 г, 7,1 ммоль) і 5% Pd-C (0,2 г) в етилацетаті (75 мл) трясали при 50 psi водню протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 1,2 г продукту у вигляді ясно-сірої олії з 93% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,22 (с, 6H), 3,32 (с, 2H), 3,74 (ушир., 2H), 3,86 (с, 3H), 6,62-6,67 (м, 2H), 6,78 (с, 1H).

5.64.3. Диметиловий ефір 3-(4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіно) фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, ***) 4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіну (0,56 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння з зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 0,9 г продукту сумішшю 92:8 хлористий метилен-метанол з 78% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,31 (с, 6H), 3,47 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 6,80 (дд, $J=8,0$ Гц, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,14 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,99 (ушир., 1H).

5.64.4. 4-(4-Диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

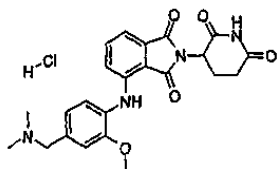


Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-(4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,9 г, 2,4 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одер-

женням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,39 г, 2,4 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між хлористим метиленом (100 мл) і водою (150 мл). Водну фазу промивали хлористим метиленом (2 x 100 мл), підлговували (насиченим Na_2CO_3) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали. Залишок розтирали в діетиловому ефірі і фільтрували з одержанням 0,45 г продукту з 43% виходом на 2 стадії: ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,11 (с, 6H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,82-2,92 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 5,12 (дд, $J=***$, 6,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,34-7,41 (м, 2H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 11,14 (с, 1H).

5.65. гідрохлорид 4-(4-диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону

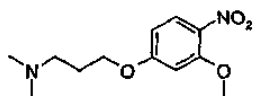


4-(4-Диметиламінометил-2-метоксифеніламіно)-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон (0,42 г, 1,0 ммоль) розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (75 мл) і додавали 2М розчин хлористого водню в ефірі (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали з простим ефіром і фільтрували з одержанням 0,44 г з кількісним виходом: т.пл. $>260^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 1,96-2,14 (м, 1H), 2,53-2,68 (м, 8H), 2,84-2,95 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,24 (с, 2H), 5,13 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,25-7,66 (м, 4H), 8,41 (с, 1H), 11,11 (ушир., 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6) δ 22,1, 31,0, 41,4, 48,8, 56,1, 59,4, 112,3, 113,7, 114,3, 119,3, 123,5, 126,1, 129,0, 132,2, 136,4, 141,7, 150,0, 167,0, 168,8, 170,0.

172.8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ Et}_2\text{O}$: С, 57,44; Н, 5,56; N, 11,45. Знайдено: С, 57,44; Н, 5,48; N, 11,08.

5.66. гідрохлорид 4-[4-(3-диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону

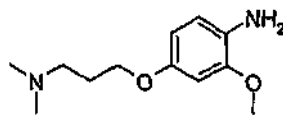
5.66.1. [3-(3-Метокси-4-нітрофенокси)пропіл]диметиламін



3-Диметиламінопропанол (1,45 г, 14,0 ммоль) додавали до суміші порошкоподібного КОН (0,79 г, 14,0 ммоль) і Aliquat 336 (0,57 г, 1,4 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при

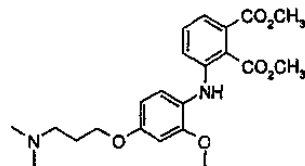
80°C . Потім додавали 4-фтор-2-метокси-1-нітробензол (2,0 г, 11,7 ммоль) і перемішування продовжували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували і розподіляли між хлористим метиленом (80 мл) і розведеної водній HCl (80 мл), органічний шар екстрагували розведеною водною HCl (2 x 50 мл). Об'єднані водні фази промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), підлговували *** і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). *** екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 2,1 г у вигляді жовтої олії з 71% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,98 (кв., $J=6,8$ Гц, 6H), 2,25 (с, 6H), 2,45 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,94 (с, 3H), 4,10 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,48-6,53 (м, 2H), 7,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

5.66.2. 4-(3-Диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламін



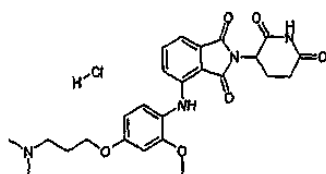
Суміш [3-(3-метокси-4-нітрофенокси)пропіл]диметиламіну (2,0 г, 7,7 ммоль) і 5% Pd-C (0,4 г) в етилацетаті (75 мл) трясали при 50 psi водню протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 1,7 г продукту у вигляді ясно-сірої олії з 97% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,86-1,98 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,44 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,44 (ушир., 2H), 3,82 (с, 3H), 3,94 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 6,35 (дд, $J=8,4$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

5.66.3. Диметиловий ефір 3-[4-(3-диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламіно]фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 4-(3-диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламіну (0,70 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 0,6 г продукту сумішшю 94:6 хлористий метилен-метанол з 46% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,98 (р, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,30 (с, 6H), 2,51 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,87 (с, 6H), 4,02 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,45 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,92 (ушир., 1H).

5.66.4. Гідрохлорид 4-[4-(3-диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону



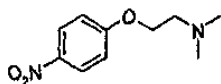
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[4-(3-диметиламінопропокси)-2-метоксифеніламіно]фталевої кислоти (0,6 г, 1,4 ммоль) і 3л NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,23 г, 1,4 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між хлористим метиленом (100 мл) і водою (150 мл). Водну фазу промивали хлористим метиленом (2 x 100 мл), підлугувували (насиченим Na_2CO_3) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали. Залишок розтирали в діетиловому ефірі і фільтрували з одержанням 0,2 г продукту з 29% виходом на 2 стадії.

Стадія 3: продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (25 мл) і додавали 2М розчин хлористого водню в ефірі (0,8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали з простим ефіром і фільтрували з одержанням 0,2 г з кількісним виходом: т.пл. 225-227°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,94-2,22 (м, 3H), 2,56-2,62 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,82-2,92 (м, 1H), 3,21 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,09 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 5,11 (дд, $J=12,3$ Гц, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 7,01 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 10,70 (ушир., 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,1, 23,9, 31,0, 42,1, 48,7, 54,0, 55,8, 65,3, 100,1, 105,4, 110,5, 112,3, 118,3, 120,4, 125,0, 132,1, 136,1, 144,1, 153,5, 156,8, 167,1, 168,8, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{O}_6\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 56,13; Н, 5,84; N, 10,47. Знайдено: С, 55,91; Н, 5,62; N, 10,31.

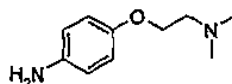
5.67. гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)феніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону

5.67.1. Диметил-[2-(4-нітрофенокси)етил]амін



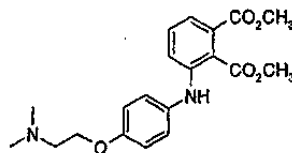
Суміш 4-нітрофенолу (3,5 г, 25 ммоль), гідрохлориду 2-(диметиламіно)етилхлориду (3,6 г, 25 ммоль) і карбонату калію (13,2 г, 125 ммоль) в ацетоні (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (150 мл) і етилацетатом (150 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 150 мл) і екстрагували розведеною водною HCl (2 x 125 мл). Ці екстракти промивали CH_2Cl_2 (2 x 150 мл), приводили до лужної реакції (NaOH) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Ці органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 3,0 г у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, з 57% виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,35 (с, 6H), 2,76 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,15 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 6,96-7,00 (м, 2H), 8,17-8,22 (м, 2H).

5.67.2. 4-(2-Диметиламіноетокси)феніламін



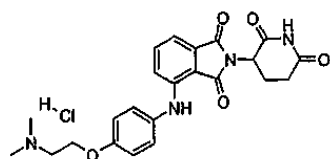
Суміш диметил-[2-(4-нітрофенокси)етил]аміну (3,0 г, 14 ммоль) і 5% Pd-C (0,4 г) в етилацетаті (70 мл) гідрували при 50 psi водню протягом 20 годин. Суміш фільтрували через целіт, фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням 2,6 г з кількісним виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,32 (с, 6H), 2,69 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,99 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,00-6,66 (м, 2H), 6,73-6,78 (м, 2H).

5.67.3. Диметиловий ефір 3-[4-(2-диметиламіноетокси)феніламіно]фталевої кислоти



Суміш 4-(2-диметиламіноетокси)феніламіну (0,56 г, 3,1 ммоль), диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елююванні 0,53 г продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з 46% виходом, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,34 (с, 3H), 2,73 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,06 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 6,89-6,96 (м, 3H), 7,06-7,23 (м, 3H), 7,33-7,50 (м, 1H), 8,09 (с, 1H).

5.67.4. Гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)феніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону



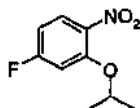
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[4-(2-диметиламіноетокси) феніл аміно] фталевої кислоти (0,50 г, 1,3 ммоль) і 3н NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,21 г, 1,3 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (150 мл) і етилацетатом (75 мл). Водну фазу промивали CH_2Cl_2 (3 x 75 мл) і підлугувували (насиченим Na_2CO_3) і потім екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали і залишок розтирали з етиловим ефіром і фільтрували з одержанням 130 мг у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (20 мл) і по краплях додавали 2н розчин HCl у діетиловому ефірі (0,6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім упарювали з одержанням 0,13 г у вигляді жовтогарячої твердої речовини, у 21% виходом на 3 стадії: т.пл. $>260^\circ\text{C}$; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ HCO_2NH_4): $t=2,50$ (95,99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,04-2,12 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 7H), 3,39 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,37 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 5,12 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,06 (***, 2H), 7,16-7,20 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,5 (***, 8,30 (с, 1H), 10,53 (ушир., 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,1, 31,0, 42,7, 48,7, 55,3, 62,6, 110,9, 112,7, 115,6, 118,6, 125,0, 132,4, 132,7, 136,2, 144,0, 154,7, 167,1, 168,4, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{O}_5 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$: С, 56,89; Н, 5,48; N, 11,54. Знайдено: С, 57,02; Н, 5,28; N, 11,15.

5.68. гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-ізопропоксибензіламіно]-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл) ізоіндол-1,3-діону

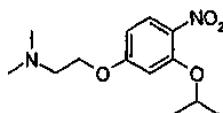
5.68.1. 4-Фтор-2-ізопропокси-1-нітробензол



Суміш 5-фтору-2-нітрофенолу (2,5 г, 15,9 ммоль), 2-йодпропану (5,4 г, 31,8 ммоль) і карбонату калію (4,2 г, 39,8 ммоль) в ацетоні (40 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі, залишок розподіляли між етилаце-

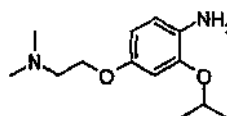
татом (100 мл) і водою (150 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 150 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 3,2г з кількісним виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,42 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 4,63 (септет, $J=6,0$ Гц, 6H), 6,64-6,72 (м, 1H), 6,76 (дд, $J=9,8$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=8,9$ Гц, $J=6,1$ Гц, 1H).

5.68.2. [2-(3-Ізопропокси-4-нітрофенокси)етил]диметиламін



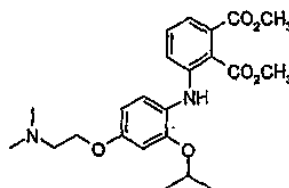
N,N-Диметилетаноламін (1,6 г, 18 ммоль) додавали до суміші порошкоподібного KOH (1,0 г, 18 ммоль) і Aliquat 336 (0,72 г, 1,8 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при 80°C . Потім додавали 4-фтор-2-ізопропокси-1-нітробензол (3,0 г, 15 ммоль) і перемішування продовжували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували і розподіляли між хлористим метиленом (100 мл) і розведеною водною HCl (100 мл) і органічний шар екстрагували розведеною водною HCl (2 x 100 мл). Об'єднані водні фази промивали хлористим метиленом (3 x 150 мл), підлугувували (3н NaOH) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 2,2 г у вигляді жовтої олії з 55% виходом, ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,40 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 2,34 (с, 6H), 2,74 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,10 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,61 (септет, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J=9,1$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=9,1$ Гц, 1H).

5.68.3. 4-(2-Диметиламіно-етокси)-2-ізопропоксибензіламін



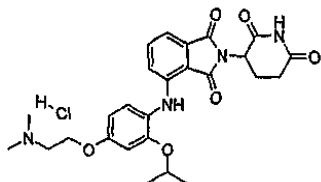
Суміш [2-(3-ізопропокси-4-нітрофенокси)етил]диметиламіну (2,0 г, 7,5 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) в етилацетаті (70 мл) трясали при 50 рсі водню протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 1,7 г продукту у вигляді світло-золотавої олії з 98% виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 2,32 (с, 6H), 2,68 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,48 (ушир., 2H), 3,98 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,48 (септет, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,35 (дд, $J=8,4$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

5.68.4. Диметиловий ефір 3-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-ізопропоксибензіламіно]фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (2,0 г, 6,2 ммоль), 4-(2-диметиламіноетокси)-2-ізопропоксибензіламіну (1,5 г, 6,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,26 г, 0,28 ммоль), рацемічного BINAP (0,12 г, 0,19 ммоль) і карбонату цезію (2,8 г, 8,6 ммоль), у 12 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (60 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елююванні 1,3 г продукти сумішшю 96:4 хлористий метилен-метанол з 47% виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,31 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 2,96 (д, $J=4,8$ Гц, 6H), 3,41-3,47 (м, 2H), 3,87 (с, 6H), 4,47-4,51 (м, 3H), 6,45 (дд, $J=8,7$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=6,0$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,90 (с, 1H).

5.68.5. Гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-ізопропоксибензіламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону



Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-ізопропоксибензіламіно]фталевої кислоти (1,1 г, 2,7 ммоль) і 3n NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

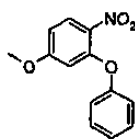
Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,45 г, 2,7 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (150 мл) і етилацетатом (75 мл). Водну фазу промивали CH_2Cl_2 (3 x 75 мл) і підлогували (насиченим Na_2CO_3), потім екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали і залишок розтирали з етиловим ефіром і фільтрували з одержанням 260 мг у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (20 мл) і по краплях додавали 2n розчин HCl у діетиловому ефірі (0,3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім упарювали з одержанням 0,16 г у вигляді жовтогарячої твердої речовини з 12% виходом на 3 стадії: т.пл. 247-249°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/0,1\% \text{HCO}_2\text{NH}_4$): $t=4,02$ (96,99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ

1,25 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,05-2,10 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 7H), 3,49 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,38 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,65 (септет, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J=12,4$ Гц, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=8,7$ Гц, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,38 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 10,54 (ушир., 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 21,8, 22,1, 31,0, 42,7, 48,7, 55,2, 62,7, 71,0, 102,8, 106,2, 110,9, 112,6, 118,5, 122,7, 123,2, 132,1, 136,2, 143,4, 150,7, 155,2, 167,1, 168,9, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_4\text{O}_6 \cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$: C, 57,64; H, 5,99; N, 10,34. Знайдено: C, 57,62; H, 5,87; N, 10,25.

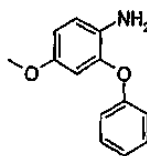
5.69. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метокси-2-феноксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.69.1. 4-Метокси-1-нітро-2-феноксифензол



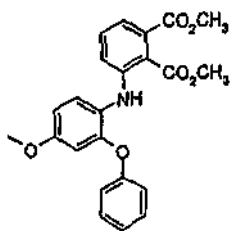
60% Дисперсію гідриду натрію (0,86 г, 22 ммоль) додавали до суміші броміду міді (2,6 г, 17,9 ммоль) і фенолі (1,7 г, 17,9 ммоль) у піридині (300 мл). Після завершення виділення пухирців газу суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Додавали 3-йод-4-нітроанізол (5,0 г, 17,9 ммоль) і перемішування продовжували в атмосфері азоту протягом 20 годин. Суміш охолоджували і реакцію гасили насиченим хлоридом амонію (1 мл). Суміш упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (250 мл) і промивали розведеною водною HCl (2 x 200 мл), насиченим карбонатом натрію (2 x 200 мл) і водою (200 мл) і упарювали у вакуумі. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з градієнтом гексани-етилацетат, при елююванні 2,8 г продукти сумішшю 7:3 гексани-етилацетат, з 64% виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,78 (с, 3H), 6,43 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=9,2$, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,03-7,07 (м, 2H), 7,19 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,37-7,41 (м, 2H), 8,07 (д, $J=9,2$ Гц, 1H).

5.69.2. 4-Метокси-2-феноксифеніламін



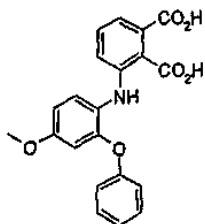
Суміш 4-метокси-1-нітро-2-феноксифензол (1,3 г, 5,3 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) в етилацетаті (100 мл) трясали при 50 psi водню протягом 20 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 1,1 г продукту у вигляді світло-золотавої олії; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,70 (с, 3H), 6,49 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,59 (дд, $J=8,6$ Гц, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,96-7,00 (м, 2H), 7,07 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H).

5.69.3. Диметиловий ефір 3-(4-метокси-2-феноксифеніламіно)фталевої кислоти



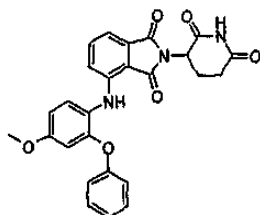
Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 4-метокси-2-феноксифеніламіну (0,67 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (30 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта гексани-етилацетат, при елююванні 0,9 г продукту сумішшою 8:2 гексани-етилацетат з 71% виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,74 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,60 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,7 Гц, J=2,9 Гц, 1H), 6,85-6,89 (м, 2H), 6,97-7,07 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,5 Гц, J=1,0 Гц, 1H), 7,22-7,29 (м, 4H), 7,84 (с, 1H).

5.69.4. 3-(4-Метокси-2-феноксифеніламіно)фталева кислота



Суміш диметилового ефіру 3-(4-метокси-2-фенокси-феніламіно)фталевої кислоти (0,80 г, 2,0 ммоль) і 3н NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали CH_2Cl_2 (2 x 100 мл) і підкисляли (HCl). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (4 x 50 мл) і об'єднані екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,69 г з 93% виходом; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,71 (с, 3H), 6,58 (д, J=2,7, 1H), 6,80 (дд, J=8,8 Гц, J=2,7 Гц, 1H), 6,88-6,94 (м, 3H), 7,03-7,10 (м, 2H), 7,27-7,36 (м, 4H), 8,07 (с, 1H).

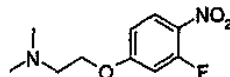
5.69.5. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метокси-2-феноксифеніламіно) ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(4-метокси-2-феноксифеніламіно)фталевої кислоти (0,60 г, 1,6 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α-аміноглутаріміду (0,26 г, 1,6 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл) і промивали розведеною водною HCl (3 x 100 мл) і водою (100 мл), потім упарювали у вакуумі. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-сілікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 0,66 г продукту у вигляді жовтогарячої твердої речовини, у суміші 95:5 хлористий метилен-метанол, з 89% виходом: т.пл. 142-144°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 60/40 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,71 хв. (96,79%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,98-2,04 (м, 1H), 2,49-2,61 (м, 2H), 2,81-2,90 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 5,06 (дд, J=12,8 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,8 Гц, J=2,8 Гц, 1H), 6,90-6,94 (м, 2H), 7,04-7,10 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,3 Гц, J=7,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 11,10 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 22,1, 30,9, 48,6, 55,5, 105,9, 109,6, 110,7, 112,6, 117,9, 118,7, 122,8, 123,5, 127,2, 129,9, 132,0, 136,0, 144,0, 151,1, 156,2, 157,8, 167,1, 168,5, 169,9, 172,8. Аналітично обчислено для C₂₆H₂₁N₃O₆·0,3 H₂O: C, 65,49; H, 4,55; N, 8,84. Знайдено: C, 65,43; H, 4,29; N, 8,73.

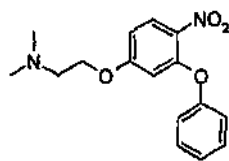
5.70. гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-феноксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону

5.70.1. [2-(3-Фтор-4-нітрофенокси)етил]диметиламін



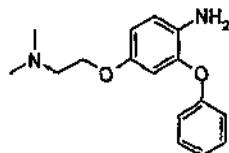
Суміш 3-фтору-4-нітрофенолу (3,0 г, 19 ммоль), гідрохлорид 2-(диметиламіно)етилхлориду (3,0 г, 21 ммоль) і карбонату калію (5,4 г, 39 ммоль) у 2-бутаноні (75 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Додавали додаткову порцію гідрохлориду 2-(диметиламіно)етилхлориду (2,0 г, 14 ммоль) і перемішування при кип'ятінні зі зворотним холодильником продовжували протягом 24 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі, залишок розподіляли між етилацетатом (100 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл) ***. Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 150 мл) і екстрагували розведеним водною HCl (3 x 75 мл). Об'єднані водні екстракти промивали етилацетатом (2 x 100 мл) і підлговували (NaOH), отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням 2,9 г у вигляді жовтої олії, з 67% виходом; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,34 (с, 6H), 2,76 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,13 (т, J=5,5 Гц, 2H), 6,72-6,81 (м, 2H), 8,09 (т, J=9,1 Гц, 1H).

5.70.2. Диметил-[2-(4-нітро-3-феноксифенокси)етил]амін



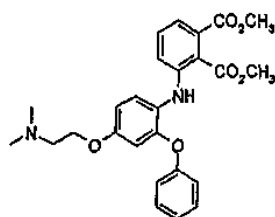
Суміш [2-(3-фтор-4-нітрофенокси)етил]диметиламіну (2,8 г, 12 ммоль) і фенолу (1,4 г, 15 ммоль) у ДМФА (100 мл) обробляли карбонатом калію (3,4 г, 25 ммоль) і суміш нагрівали при 110°C під атмосферою N₂ при перемішуванні. Через 4 години суміш охолоджували до температури навколишнього середовища. Суміш упарювали у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (100 мл) і водою (100 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні фази промивали 10% карбонатом калію (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і потім екстрагували розведеною водною HCl (3 x 75 мл). Поєднували водний екстракт промивали CH₂Cl₂ (2 x 100 мл), підлогували (NaOH) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (2 x 100 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням 3,1 г з 84% виходом; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,29 (с, 6H), 2,67 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,00 (т, J=5,8 Гц, 2H), 6,46 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=9,2 Гц, J=2,6 Гц, 1H), 7,03-7,07 (м, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,35-7,42 (м, 2H), 8,06 (д, J=9,2 Гц, 1H).

5.70.3. 4-(2-Диметиламіноетокси)-2-феноксифеніламін



Суміш диметил-[2-(4-нітро-3-феноксифенокси)етил]аміну (3,0 г, 9,9 ммоль) і 5% Pd-C (0,6 г) в етилацетаті (100 мл) трясали при 50 psi в атмосфері водню. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням продукту з кількісним виходом; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,30 (с, 6H), 2,65 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,93 (т, J=5,7 Гц, 2H), 6,51 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,6 Гц, J=2,9 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,95-7,00 (м, 2H), 7,06 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H).

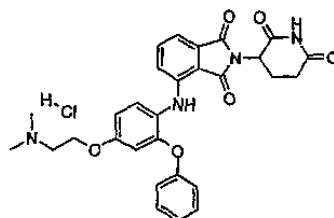
5.70.4. Диметиловий ефір 3-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-феноксифенілзміно]фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (2,0 г, 6,2 ммоль), 4-(2-диметиламіноетокси)-2-феноксифеніламіну (1,9 г, 6,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,26 г, 0,28 ммоль), рацемічного BINAP (0,12 г, 0,19 ммоль) і карбонату цезію (2,8 г, 8,6 ммоль), у

12 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH₂Cl₂ (20 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH₂Cl₂ (60 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 2,2 г продукти у вигляді жовтогарячої твердої речовини в суміші 95:5 хлористий метилен-метанол з 76% виходом; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,31 (с, 6H), 2,69 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 6,61 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,5 Гц, J=2,8 Гц, 1H), 6,86-6,90 (м, 2H), 6,98 (дд, J=7,3 Гц, J=1,1 Гц, 1H), 7,01-7,07 (м, 1H), 7,11 (дд, J=8,6 Гц, J=1,1 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 4H), 7,85 (с, 1H).

5.70.5. Гідрохлорид 4-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-феноксифеніламіно]-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону



Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[4-(2-диметиламіноетокси)-2-феноксифеніламіно]фталевої кислоти (2,0 г, 4,3 ммоль) і 3n NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 (75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

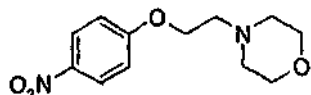
Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α-аміноглутаріміду (0,70 г, 4,3 ммоль) у пиридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (150 мл) і етилацетатом (75 мл). Водну фазу промивали CH₂Cl₂ (3 x 75 мл) і підлогували (насиченим Na₂CO₃) і потім екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали і залишок розтирали з етиловим ефіром і фільтрували з одержанням 260 мг у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (20 мл) і по краплях додавали 2n розчин HCl у діетиловому ефірі (4,3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім упарювали з одержанням 0,98 г продукту у вигляді жовтогарячої твердої речовини з 41% виходом на 3 стадії: т.пл. >400°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/0,1% HCO₂NH₄): t=5,50 (96,24%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,99-2,04 (м, 1H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,80-2,94 (м, 7H), 3,46-3,56 (м, 2H), 4,33 (т, J=4,7 Гц, 2H), 5,07 (дд, J=12,6 Гц, J=5,1 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,6 Гц, 1H),

6,90 (дд, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц, 1H), 6,93-6,97 (м, 2H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 10,50 (ушир., 1H), 11,11 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,1, 30,9, 42,7, 48,6, 55,1, 62,7, 106,7, 110,0, 110,9, 112,7, 118,2, 118,7, 123,6, 123,8, 126,8, 130,0, 132,0, 136,1, 143,8, 151,0, 155,9, 156,0, 167,0, 168,6, 169,9, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{O}_6 \cdot 0,85 \text{ H}_2\text{O}$: С, 60,02; Н, 5,33; N, 9,65. Знайдено: С, 60,02; Н, 5,30; N, 9,30.

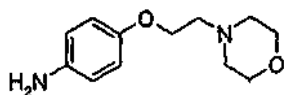
5.71. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону

5.71.1. 4-[2-(4-Нітрофенокси)етил]морфолін



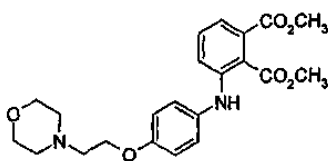
Суміш 4-нітрофенолу (3,5 г, 25 ммоль), гідрохлориду N-(2-хлоретил)морфоліну (4,7 г, 25 ммоль) і карбонату калію (13,2 г, 125 ммоль) в ацетоні (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (150 мл) і етилацетатом (150 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 100 мл) і екстрагували розведеною водною HCl (2 x 125 мл). Ці екстракти промивали CH_2Cl_2 (2 x 125 мл), приводили до лужної реакції (NaOH) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Ці органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 3,4 г у вигляді блідо-жовтої твердої речовини з 54% виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,59 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,84 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,74 (т, J=4,7 Гц, 4H), 4,20 (т, J=5,7 Гц, 2H), 6,97 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,20 (д, J=9,0 Гц, 2H).

5.71.2. 4-(2-Морфолін-4-ілетокси)феніламін



Суміш 4-[2-(4-нітрофенокси)етил]морфоліну (3,2 г, 13 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) в етилацетаті (70 мл) гідрували при 50 psi водню протягом 20 годин. Суміш фільтрували через целіт, фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням 2,0 г, з 72% виходом; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,57 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,77 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,74 (т, J=4,6 Гц, 4H), 4,04 (т, J=5,8 Гц, 2H), 6,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,75 (д, J=8,8 Гц, 2H).

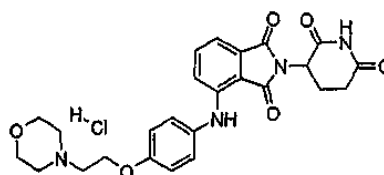
5.71.3. Диметиловий ефір 3-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти



Суміш 4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіну (1,4 г, 6,2 ммоль), диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (2,0 г, 6,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,26 г, 0,28 ммоль), рацемічного BINAP (0,12 г, 0,19 ммоль) і карбонату цезію (2,8 г, 8,6 ммоль) у

12 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (60 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елююванні 1,8 г продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з 70% виходом у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,00-3,51 (м, 6H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,08-4,34 (м, 4H), 4,52-4,62 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,99 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,09-7,12 (м, 3H), 7,23-7,28 (м, 1H), 8,08 (с, 1H).

5.71.4. Гідрохлорид 2-[2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону



Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти (1,5 г, 3,6 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

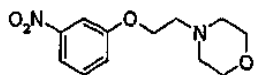
Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,59 г, 3,6 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з градієнтом хлористий метилен-метанол при елююванні 0,76 г у суміші 93:7 хлористий метилен-метанол у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (20 мл) і по краплях додавали 4N розчин HCl в діоксані (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім упарювали з одержанням 0,75 г у вигляді жовтогарячої твердої речовини з 38% виходом на 3 стадії: т.пл. 206-208°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/0,1\% \text{ HCO}_2\text{NH}_4$): t_r =4,09 (97,99%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,08 (м, 1H), 2,49-2,64 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 3,07-3,27 (м, 2H), 3,39-3,54 (м, 4H), 3,85-3,94 (м, 4H), 4,36-4,45 (м, 2H), 5,11 (дд, J=12,5 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,16-7,20 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 11,45 (ушир., 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,1, 31,0, 48,6, 51,7, 54,9, 62,5, 63,1, 110,9, 112,1, 115,6, 118,6, 125,0, 132,4, 132,6, 136,1, 144,0, 154,7, 167,1, 168,4, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено

для $C_{25}H_{27}Cl_4O_6 \cdot x H_2O$: С, 57,01; Н, 5,42; N, 10,64. Знайдено: С, 57,32; Н, 5,30; N, 10,26.

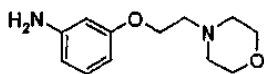
5.72. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону

5.72.1. 4-[2-(3-Нітрофенокси)етил]морфолін



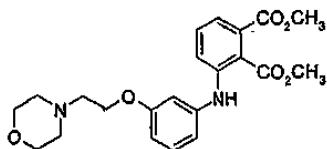
Суміш 3-нітрофенолу (3,5 г 25 ммоль), гідрохлориду N-(2-хлоретил)морфоліну (4,7 г, 25 ммоль) і карбонату калію (13,2 г, 125 ммоль) в ацетоні (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (150 мл) і етилацетатом (150 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 100 мл) і екстрагували розведеною водною HCl (2 x 125 мл). Ці екстракти промивали CH_2Cl_2 (2 x 125 мл), приводили до лужної реакції (NaOH) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Ці органічні екстракти промивали водою (3 x 75 мл), висушували ($MgSO_4$) і упарювали з одержанням 4,4 г, у 70% виходом; 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,59 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,84 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,75 (т, J=4,7 Гц, 4H), 4,19 (т, J=5,6 Гц, 2H), 7,22-7,25 (м, ш), 7,43 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,76 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H).

5.72.2. 3-(2-Морфолін-4-ілетокси)феніламін



Суміш 4-[2-(3-нітрофенокси)етил]морфолін (4,0 г, 13 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) в етилацетаті (100 мл) гідрували при 50 рсі водню протягом 23 годин. Суміш фільтрували через целіт, фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням 3,0 г, з 86% виходом; 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,58 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,78 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (ушир., 2H), 3,73 (т, J=4,7 Гц, 4H), 4,07 (т, J=5,8 Гц, 2H), 6,24-6,34 (м, 3H), 7,05 (т, J=8,1 Гц, 1H).

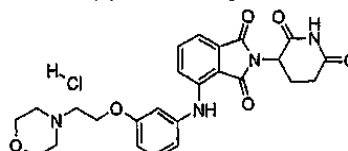
5.72.3. Диметиловий ефір 3-[3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти



Суміш 3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіну (1,4 г, 6,1 ммоль), диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (2,0 г, 6,2 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,26 г, 0,28 ммоль), рацемічного BINAP (0,12 г, 0,19 ммоль) і карбонату цезію (2,8 г, 8,6 ммоль), у 12 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) і фільтрували через целіт, фільтрат додатково промивали CH_2Cl_2 (60 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні продукту сумішшю 95:5 хлористий ме-

тилен-метанол з 73% виходом. 1H -ЯМР ($COCl_3$) δ 2,57 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,79 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,73 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,09 (т, J=5,7 Гц, 2H), 6,60 (дд, J=8,0 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 6,70 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=7,8 Гц, J=1,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,4 Гц, J=1,0 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,4 Гц, J=0,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H).

5.72.4. Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону



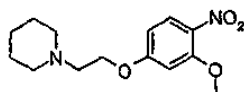
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти (1,6 г, 3,9 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,64 г, 3,9 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували з градієнтом хлористий метилен-метанол, при елюванні 1,0 г у суміші 93:7 хлористий метилен-метанол, у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (20 мл) і по краплях додавали 4N розчин HCl в діоксані (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім упарювали з одержанням 0,96 г у вигляді жовтогарячої твердої речовини з 48% виходом на 3 стадії: т.пл. 249-251°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($CH_3CN/0,1\% HCO_2NH_4$): 1=4,45 (99,53%); 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 1,97-2,04 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,79-2,91 (м, 1H), 3,07-3,18 (м, 2H), 3,40-3,57 (м, 4H), 3,77-3,86 (м, 4H), 4,33-4,42 (м, 2H), 5,06 (дд, J=12,8 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,89-6,92 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,6 Гц, J=7,1 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 11,36 (ушир., 1H); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 22,1, 30,9, 48,7, 51,6, 54,8, 63,1, 66,3, 107,8, 110,1, 112,4, 113,7, 114,2, 119,9, 130,3, 132,4, 136,2, 140,9, 142,4, 158,4, 167,0, 168,2, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $C_{25}H_{27}Cl_4O_6 \cdot 0,65 H_2O$: С, 57,01; Н, 5,42; N, 10,64. Знайдено: С, 57,33; Н, 5,42; N, 10,26.

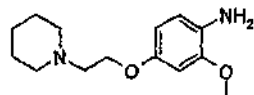
5.73. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону

5.73.1. 1-[2-(3-Метокси-4-нітрофенокси)етил]піперидин



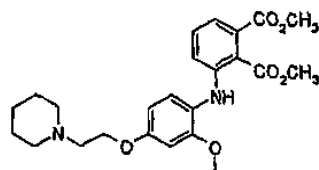
1-Піперидинетанол (1,8 г, 14 ммоль) додавали до суміші порошкоподібного KOH (0,78 г, 14 ммоль) і Aliquat 336 (0,56 г, 1,4 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при 80°C. Потім додавали 4-фтор-2-метокси-1-нітробензол (2,0 г, 12 ммоль) і перемішували продовжували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували і розподіляли між хлористим метиленом (75 мл) і водою (75 мл) і органічну фазу промивали водою (75 мл) і екстрагували розведеною водною HCl (3 x 60 мл). Об'єднані водні фази промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), підлогували (3n NaOH) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням 1,6 г, з 49% виходом; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,48-1,53 (м, 6H), 2,40-2,44 (м, 4H), 2,67 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,21 (т, J=5,8 Гц, 2H), 6,67 (дд, J=9,3 Гц, J=1,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=9,3 Гц, 1H).

5.73.2. 2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніламін



Суміш 1-[2-(3-метокси-4-нітрофенокси)етил]піперидину (1,5 г, 5,4 ммоль) і 5% Pd-C (0,5 г) в етилацетаті (70 мл) трясали при 50 psi водню протягом 18 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 1,1 г продукту, з 81% виходом: ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,45-1,53 (м, 6H), 2,35-2,41 (м, 4H), 2,59 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,93 (т, J=6,0 Гц, 2H), 6,28 (дд, J=8,3 Гц, J=2,6 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,3 Гц, 1H).

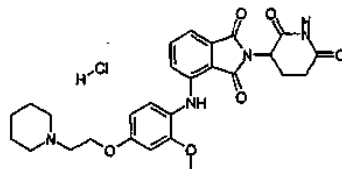
5.73.3. Диметиловий ефір 3-[2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси) феніламіно] фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г ***), 2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніламіну (0,78 г, 3,1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH₂Cl₂ (15 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH₂Cl₂ (25 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 1,1г продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол, з 78% виходом; ¹H-ЯМР

(ДМСО-d₆) δ 1,47-1,49 (м, 2H), 1,57-1,64 (м, 4H), 2,50-2,53 (м, 4H), 2,78 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,10 (т, J=6,2 Гц, 2H), 6,46 (дд, J=8,7 Гц, J=2,7 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=7,2 Гц, J=1,2 Гц, 1H), 7,09-7,16 (м, 2H), 7,21-7,23 (м, 1H), 7,92 (ушир., 1H).

5.73.4. Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону



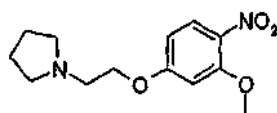
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[2-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти (1,0 г, 2,2 ммоль) і 3n NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α-аміноглутаріміду (0,36 г, 2,2 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували з градієнтом хлористий метилен-метанол при елюванні продукту сумішшю 93:7 хлористий метилен-метанол.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (20 мл) і додавали 4n розчин хлористого водню в діоксані (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали в ефірі і фільтрували з одержанням 0,63 г у вигляді жовтогарячої твердої речовини з 53% виходом на три стадії: т.пл. 210-212°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/0,1% HCO₂NH₄): t_r=4,22 (96,21%); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,37-1,91 (м, 6H), 2,05-2,09 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,83-3,02 (м, 3H), 3,46-3,53 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 4,48 (т, J=4,7 Гц, 2H), 5,12 (дд, J=12,5 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=8,6 Гц, J=2,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 10,85 (ушир., 1H), 11,14 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 21,1, 22,0, 22,2, 30,9, 48,6, 52,5, 54,5, 55,8, 62,6, 100,2, 105,6, 110,5, 112,3, 118,2, 120,9, 124,8, 132,0, 136,1, 143,9, 153,4, 155,9, 167,0, 168,8, 170,0, 172,7. Аналітично обчислено для C₂₇H₃₁Cl₄O₆·0,5 H₂O: C, 58,75; H, 5,84; N, 10,15. Знайдено: C, 58,72; H, 5,90; N, 9,78.

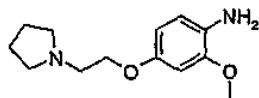
5.74. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону

5.74.1. 1-[2-(3-Метокси-4-нітрофенокси)етил]піролідин



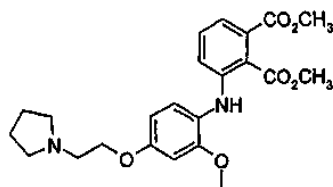
1-(2-Гідроксиетил)піролідін (1,6 г, 14 ммоль) додавали до суміші порошкоподібного КОН (0,78 г, 14 ммоль) і Aliquat 336 (0,56 г, 1,4 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин при 80°C. Потім додавали 4-фтор-2-метокси-1-нітробензол (2,0 г, 12 ммоль) і перемішування продовжували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували і розподіляли між хлористим метиленом (75 мл) і водою (75 мл), органічну фазу промивали водою (75 мл) і екстрагували розведеною водною HCl (3 x 60 мл). Об'єднані водні фази промивали хлористим метиленом (3 x 75 мл), підлугувували (3N NaOH) і екстрагували хлористим метиленом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 x 100 мл), висушували (MgSO₄) і упарювали з одержанням 2,4 г, з 76% виходом; ¹H-ЯМР солі з HCl (DMCO-d₆) δ 1,83-2,01 (м, 4H), 3,04-3,19 (м, 4H), 3,58 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,51 (т, J=5,0 Гц, 2H), 6,74 (дд, J=9,0 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,0 Гц, 1H), 10,97 (ушир., 1H).

5.74. 2,2-метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламін



Суміш 1-[2-(3-метокси-4-нітрофенокси)етил]піролідину (2,2 г, 8,3 ммоль) і 5% Pd-C (0,4 г) в етилацетаті (70 мл) трясали при 50 psi в атмосфері водню. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням *** продукту з 89% виходом; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,78-1,83 (м, 4H), 2,58-2,63 (м, 4H), 2,86 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,53 (ушир., 2H), 3,81 (с, 3H), 4,04 (т, J=6,0 Гц, 2H), 6,35 (дд, J=8,4 Гц, J=2,7 Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,4 Гц, 1H).

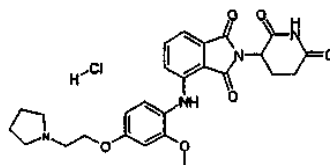
5.74.3. Диметиловий ефір 3-[2-метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіно] фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), 2-метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіну (0,73 г, 3,1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,13 г, 0,14 ммоль), рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) і карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH₂Cl₂ (15 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH₂Cl₂ (25 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали ме-

тодом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елююванні 0,9 г продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол, з 69% виходом; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,68-1,71 (м, 4H), 2,49-2,53 (м, 4H), 2,79 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,07 (т, J=5,9 Гц, 2H), 6,53 (дд, J=8,7 Гц, J=2,6 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,92-6,98 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,33 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H).

5.74.4. Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону



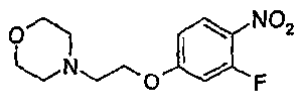
Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[2-метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти (0,6 г, 1,4 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α-аміноглутаріміду (0,23 г, 1,4 ммоль) у піридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували з градієнтом хлористий метилен-метанол при елююванні продукту сумішшю 93:7 хлористий метилен-метанол.

Стадія 3: Продукт стадії 2 розчиняли в суміші 9:1 хлористий метилен-метанол (20 мл) і додавали 4н розчин хлористого водню в діоксані (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали в ефірі і фільтрували з одержанням 0,23 г у вигляді жовтогарячої твердої речовини з 31% виходом на три стадії: т.пл. 185-187°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/0,1% HCO₂NH₄): t=2,52 (95,82%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,91-2,09 (м, 5H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 3,12 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,57-3,59 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 4,40 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,12 (дд, J=12,6 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,7 Гц, J=2,7 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,4 Гц, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 10,91 (ушир., 1H), 11,14 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 22,0, 22,5, 30,9, 48,6, 52,5, 53,6, 55,8, 63,6, 100,3, 105,6, 110,5, 112,3, 118,2, 120,9, 124,7, 132,0, 136,1, 143,9, 153,4, 155,9, 167,0, 168,8, 170,0, 172,7. Аналітично обчислено для C₂₆H₂₉Cl₄O₆· 0,75 H₂O: C, 57,56; H, 5,67; N, 10,33. Знайдено: C, 57,33; H, 5,67; N, 10,04.

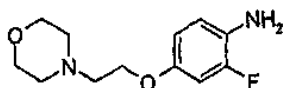
5.75. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]ізоіндол-1,3-діону

5.75.1. 4-[2-(3-Фтор-4-нітрофенокси)етил]морфолін



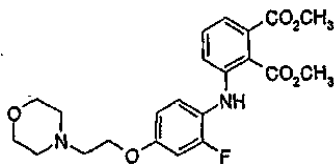
Суміш 3-фтору-4-нітрофенолу (1,6 г, 10 ммоль), гідрохлориду 4-(2-хлоретил)морфоліну (1,9 г, 10 ммоль) і карбонату калію (5,5 г, 52 ммоль) в ацетоні (50 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (100 мл), органічну фазу промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили (MgSO_4) і упарювали з одержанням 2,6 г, з 93% виходом; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,47 (т, 4H, $J=4,6$ Гц), 2,71 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J=4,6$ Гц, 4H), 4,25, *** 6,99 (дд, $J=9,3$ Гц, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,19-7,24 (*** 9,3 Гц, 1H).

5.75.2. 2-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламін



Суміш 4-[2-(3-фтор-4-нітрофенокси)етил]морфоліну (2,4 г, 8,9 ммоль) і 5% Pd-C (0,3 г) в етилацетаті (70 мл) трясали при 50 psi водню протягом 20 годин. Суміш фільтрували через целіт і упарювали з одержанням 2,0 г продукту, з 94% виходом; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,44 (т, $J=4,5$ Гц, 4H), 2,62 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J=4,5$ Гц, 4H), 3,95 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,50-6,55 (м, 1H), 6,52-6,72 (м, 2H).

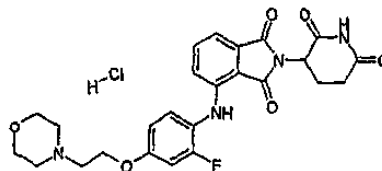
5.75.3. Диметилловий ефір 3-[2-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси) феніламіно] фталевої кислоти



Суміш диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти (2,0 г, 6,2 ммоль), 2-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіну (1,5 г, 6,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,26 г, 0,28 ммоль), рацемічного BINAP (0,12 г, 0,19 ммоль) і карбонату цезію (2,8 г, 8,6 ммоль), у 12 мл толуолу нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (15 мл) і фільтрували через целіт, фільтр додатково промивали CH_2Cl_2 (25 мл). Фільтрат упарювали у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні 2,5 г продукти сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол, з 93% виходом; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,47 (т, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,69 (т, $J=5,6$ Гц,

2H), 3,58 (т, $J=4,7$ Гц, 4H), 3,80 (с, 6H), 4,10 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 6,76-6,83 (м, 2H), 6,97 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,5$ Гц, $J=0,9$ Гц, 1E), 7,23 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H).

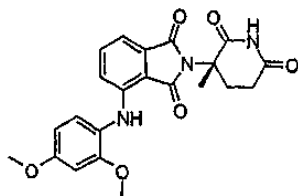
5.75.4. Гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[2-фтор-4-(2-морфолін-4-іл етокс)феніл аміно] ізоінд ол-1,3-діону



Стадія 1: Суміш диметилового ефіру 3-[2-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]фталевої кислоти (2,3 г, 5,3 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали етилацетатом (3 x 75 мл), підкисляли до pH 2-3 (HCl) і упарювали з одержанням неочищеного продукту, що безпосередньо застосовували на наступній стадії.

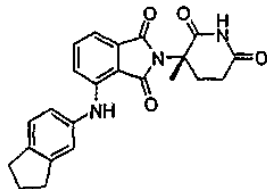
Стадія 2: Продукт стадії 1 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,87 г, 5,3 ммоль) у пиридині (20 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з градієнтом хлористий метилен-метанол при елюванні продукту сумішшю 92:8 хлористий метилен-метанол. Відповідні фракції об'єднували й обробляли 2N розчином хлористого водню в діетилловому ефірі (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й упарювали у вакуумі. Залишок розтирали в ефірі і фільтрували з одержанням 1,8 г у вигляді жовтогогарчої твердої речовини, з 65% виходом на двох стадіях: т.пл. 219-221°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ HCO_2NH_4): $t=4,56$ (98,82%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,06-2,09 (м, 1H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,86-2,97 (м, 1H), 3,18-3,24 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 4H), 3,84-3,95 (м, 4H), 4,44-4,52 (м, 2H), 5,12 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J=8,4$ Гц, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=12,3$ Гц, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 11,39 (ушир., 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,1, 31,0, 48,7, 51,6, 54,7, 62,9, 63,1, 103,5 (д, $J=23,4$ Гц), 110,9, 111,5, 112,8, 118,6, 119,7, 130,3 (д, $J=278$ Гц), 136,2, 144,0, 155,5, 156,3, 158,8, 167,0, 168,4, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_6 \cdot 1,6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 59,25; H, 4,50; N, 10,91. Знайдено: C, 59,06; H, 4,20; N, 10,80.

5.76. 4-(2,4-диметоксифеніламіно)-2-[(3S)-3 метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл]ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(2,4-диметоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,37 г, 1,2 ммоль) і гідроброміду (3S)-3-аміно-3-метилпіперидин-2,6-діону (0,28 г, 1,2 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розведеною водною HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,20 г продукту, у вигляді жовтогарячої твердої речовини сумішшю 50:50 гексани-етилацетат з 41% виходом: т.пл. 255-257°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 65/35 (CH₃CN/0,1% H₃PO₄): t=2,72 (97,30%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,91 (с, 3H), 2,05-2,08 (м, 1H), 2,59-2,73 (м, 3H), 3,79 (с, 6H), 6,57 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 11,01 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,2, 55,4, 55,7, 58,5, 99,5, 104,7, 110,2, 111,8, 118,1, 120,1, 125,0, 131,9, 136,0, 144,0, 153,6, 157,9, 167,8, 169,8, 172,1, 172,4. Аналітично обчислено для C₂₂H₂₁N₃O₆·0,2 H₂O: C, 61,88; H, 5,05; N, 9,84. Знайдено: C, 61,91; H, 5,01; N, 8,52.

5.77. 4-(індан-5-іламіно)-2-[(3S)-3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл]ізоіндол-1,3-діон

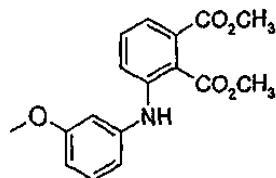


Суміш 3-(індан-5-іламіно)фталевої кислоти (0,62 г, 3,1 ммоль) і гідроброміду (3S)-3-аміно-3-метилпіперидин-2,6-діону (0,50 г, 2,1 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 17 годин. Суміш охолоджували й упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали розведеною водною HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл) і упарювали. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні 0,37 г *** продукту у вигляді жовтогарячої твердої речовини, сумішшю 70:30 гексани-етилацетат з 45% виходом, т.пл. 200-202°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 65/35 (CH₃CN/0,1% H₃PO₄): t=5,40 (99,54%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,91 (с, 3H), 2,00-2,08 (м, 3H), 2,54-2,75 (м, 3H), 2,82-2,88 (м, 4H), 7,04-7,31 (м, 5H), 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 11,00 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 21,0, 25,2, 28,6, 29,2, 31,8, 32,4, 58,5, 110,9, 112,4, 118,7, 120,7, 124,9, 132,2,

136,0, 137,2, 139,9, 143,4, 145,1, 167,8, 169,4, 172,2, 172,3. Аналітично обчислено для C₂₃H₂₁N₃O₄: C, 68,47; H, 5,25; N, 10,42. Знайдено: C, 68,25; H, 5,12; N, 10,30.

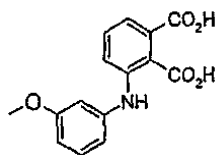
5.78. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон

5.78.1. Диметильовий ефір 3-(3-метоксифеніламіно)фталевої кислоти



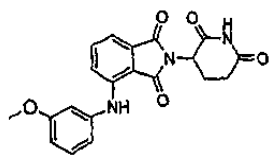
Суміш диметильового ефіру 3-йодфталевої кислоти (1,0 г, 3,1 ммоль), карбонату цезію (1,4 г, 4,3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,13 г, 0,14 ммоль) і рацемічного BINAP (0,058 г, 0,093 ммоль) у толуолі (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, потім додавали мета-анізидин (0,38 г, 3,1 ммоль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш розбавляли хлористим метиленом (20 мл) і фільтрували через целіт. Фільтр додатково промивали хлористим метиленом (25 мл). Об'єднані фільтрати упарювали і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта гексани-етилацетат при елююванні продукту сумішшю 7:3 гексани-етилацетат. Речовину потім очищали методом препаративної HPLC із застосуванням градієнта ацетонітрил-вода, при елююванні продукту сумішшю 6:4 ацетонітрил:вода з одержанням продукту, зазначеного в заголовку, 0,46 г з 47% виходом; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,79 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 6,59-6,75 (м, 3H), 7,09-7,46 (м, 4H), 8,00 (с, 1H).

5.78.2.3-(3-Метоксифеніламіно)фталева кислота



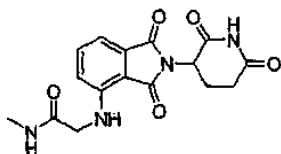
Суміш диметильового ефіру 3-(3-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,43 г, 1,4 ммоль) і 3n NaOH (25 мл) в етанолі (50 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли у воді (50 мл), промивали CH₂Cl₂ (2 x 50 мл) і підкисляли 6n HCl до pH 1-2. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Органічні екстракти промивали водою (2 x 50 мл) і висушували (MgSO₄). Після фільтрування MgSO₄ розчинник упарювали у вакуумі, з одержанням 0,32 г, продукту з 82% виходом; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,70 (с, 3H), 6,48 (дд, J=7,9 Гц, J=1,7 Гц, 1H), 6,62-6,64 (м, 2H), 7,11-7,44 (м, 4H), 7,92 (с, 1H), 13,12 (ушир., 2H).

5.78.3. 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-метоксифеніламіно)ізоіндол-1,3-діон



Суміш 3-(3-метоксифеніламіно)фталевої кислоти (0,32 г, 1,1 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α-аміноглутаріміду (0,18 г, 1,1 ммоль) у піридині (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок суспендували в етилацетаті (100 мл) і промивали розведеною водною HCl (2 x 100 мл) і водою (2 x 100 мл). Розчинник упарювали у вакуумі. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта метанол-хлористий метилен, при елюванні продукту сумішшю 5:95 метанол-хлористий метилен з одержанням продукту, зазначеного в заголовку (0,32 г, 76% вихід): т.пл. 210-212°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 60/40 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,70 (97,39%); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,04-2,08 (м, 1H), 2,49-2,64 (м, 2H), 2,84-2,94 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 5,13 (дц, J=12,6 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,4 Гц, J=2,2 Гц, 1H), 6,90-6,92 (м, 2H), 7,25-7,32 (м, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 22,1, 31,0, 48,7, 55,1, 107,3, 109,6, 112,2, 113,6, 119,9, 130,2, 132,5, 136,2, 140,7, 142,6, 160,2, 167,0, 168,2, 170,0, 172,8. Аналітично обчислено для C₂₀H₁₇N₃O₅: С, 63,32; Н, 4,52; N, 11,08. Знайдено: С, 63,22; Н, 4,51; N, 10,78.

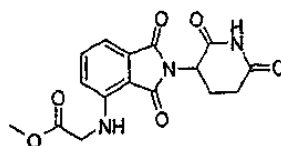
5.79. 2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]-N-метилацетамід



До перемішаного розчину [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтової кислоти (0,73 г, 2,2 ммоль) у ДМФА (20 мл), послідовно додавали НОБt (0,32 г, 2,4 ммоль), DBU (0,38 г, 2,5 ммоль), метиламін (0,062 г, 2,0 ммоль) і EDC-Cl (0,58 г, 3,0 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали у вакуумі, з одержанням жовтої олії. Олія розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл), промивали водою (3 x 50 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник упарювали у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини. Цю речовину розтирали з діетиловим ефіром протягом 1 години і потім фільтрували, отриману тверду речовину перекристалізовували з етанолу, перекристалізовану тверду речовину промивали діетиловим ефіром з одержанням 0,45 г (65%) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: т.пл. 239-241°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,01-2,05 (м, 1H), 2,47-2,56 (м, 2H), 2,62 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,97-2,82

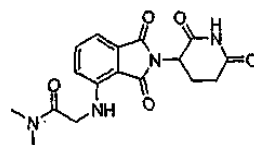
(м, 1H), 3,91 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,07 (дд, J=12,5 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,95 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=4,5 Гц, 1H), 11,10 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 22,14, 25,53, 30,95, 45,16, 48,53, 109,87, 110,92, 117,38, 132,02, 136,19, 145,80, 167,28, 168,65, 168,87, 169,99, 172,76. Аналітично обчислено для C₁₆H₁₆N₄O₅ · 0,15 H₂O · 0,03 Et₂O: С, 55,44; Н, 4,79; N, 16,04. Знайдено: С, 55,31; Н, 4,56; N, 15,65.

5.80. метиловий ефір [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтової кислоти



До перемішаного розчину [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтової кислоти (0,66 г, 2,0 ммоль) у ДМФА (20 мл), додавали метилйодид (0,34 г, 2,4 ммоль) і карбонат калію (0,33 г, 2,4 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали у вакуумі, одержуючи жовте масло. Масло розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл), промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (100 мл), водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник упарювали у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини. Цю речовину розтирали з діетиловим ефіром, потім фільтрували й отриману тверду речовину хроматографували при елюванні сумішшю 9:1 хлористий метилен-етилацетат. Отриману тверду речовину розтирали в суміші 1:1 етиловий ефір-вода, фільтрували і висушували у високому вакуумі з одержанням 0,42 г (61 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: т.пл. 210-212°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,03-2,07 (м, 1H), 2,47-2,63 (м, 2H), ***, 3,69 (с, 3H), 4,23 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,08 (дд, ***, Гц, 1H), 6,91-7,11 (м, 3H), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 1H), 11,12 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 22,10, 30,96, 43,62, 48,51, 51,90, 109,76, 111,22, 117,65, 132,01, 136,09, 145,76, 167,21, 168,70, 170,12, 170,65, 172,77. Аналітично обчислено для C₁₆H₁₅N₃O₆: С, 55,65; Н, 4,38; N, 12,17. Знайдено: С, 55,64; Н, 4,28; N, 11,98.

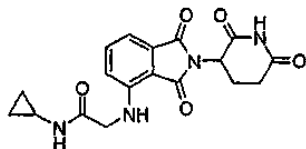
5.81. 2[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]-N-метилацетамід



До перемішаного розчину [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтової кислоти (0,73 г, 2,2 ммоль) у ДМФА (20 мл), послідовно додавали НОБt (0,32 г, 2,4 ммоль), DBU (0,38 г, 2,5 ммоль), диметиламін (90 мг, 2 ммоль) і EDC-Cl (0,58 г, 3,0 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при

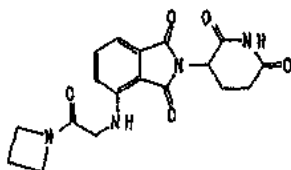
кімнатній температурі. Розчинник упарювали у вакуумі, одержуючи жовте масло. Масло розчиняли в CH_2Cl_2 (200 мл), промивали водою (3 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник упарювали у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини. Після розтирання з етанолом отриману тверду речовину очищали препаративною HPLC, з одержанням 0,52 г продукту з 73% виходом: т.пл. 239-241°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,02-2,06 (м, 1H), 2,47-2,63 (м, 2H), 2,83-3,01 (м, 7H), 4,15 (д, $J=3,9$ Гц, 2H), 5,08 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,05-7,10 (м, 3H), 7,60 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 11,12 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,12, 30,96, 35,04, 35,34, 45,53, 48,55, 109,48, 110,72, 118,13, 131,98, 136,12, 145,36, 167,31, 167,59, 168,75, 170,02, 172,76. Аналітично обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: С, 56,13; Н, 5,15; N, 15,40. Знайдено: С, 56,17; Н, 5,15; N, 15,26.

5.82. N-циклопропіл-2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]ацетамід



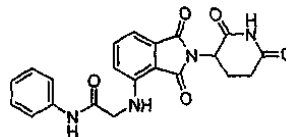
N-Метилморфолін (0,15 г, 1,5 ммоль) додавали до перемішаної суспензії, [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтової кислоти (0,50 г, 1,5 ммоль) у 50 мл ТГФ в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім додавали етилхлорформіат (0,16 г, 1,5 ммоль). Після 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі, додавали циклопропіламін (0,086 г, 1,5 ммоль) і перемішування продовжували протягом 21 години. Розчинник упарювали у вакуумі і темно-жовтий залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл) і промивали насиченим бікарбонатом натрію (2 x 100 мл), водою (100 мл), 1N лимонною кислотою (2 x 100 мл), водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл). Органічну фазу сушили (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,15 г (27%) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: т.пл. 240-242°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 0,39-0,45 (м, 2H), 0,59-0,73 (м, 2H), 2,02-2,06 (м, 1H), 2,45-2,70 (м, 3H), 2,96-2,83 (м, 1H), 3,88 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 5,07 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,83-6,92 (м, 2H), 7,07 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 11,11 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 5,57, 22,13, 22,26, 30,96, 44,92, 48,59, 109,77, 110,88, 117,42, 132,02, 136,17, 145,80, 167,28, 168,68, 169,46, 170,07, 172,77. Аналітично обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: С, 58,37; Н, 4,90; N, 15,13. Знайдено: С, 58,16; Н, 4,64; N, 14,84.

5.83. 4-(2-(азетидин-1-іл)-2-оксоетиламіно)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндолин-1,3-діон



До перемішаного розчину [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іламіно]оцтової кислоти (0,50 г, 1,5 ммоль) у ДМФА (20 мл), послідовно додавали НОВт (0,22 г, 1,7 ммоль), DBU (0,63 г, 4,1 ммоль), триметиламін (0,15 г, 1,7 ммоль) і EDC-Cl (0,38 г, 2,0 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл), промивали водою (100 мл), 0,1N HCl (100 мл), водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили (MgSO_4). Розчинник упарювали у вакуумі, залишок хроматографували при елюванні сумішшю 3:2 етилацетат-хлористий метилен з одержанням 0,15 г продукту з 27% виходом: т.пл. 272-274°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,09-1,99 (м, 1H), 2,20-2,32 (м, 2H), 2,47-2,63 (м, 2H), 2,97-2,82 (м, 1H), 4,04-3,90 (м, 4H), 4,19 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 5,07 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,86 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 11,12 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 15,45, 22,11, 30,96, 41,82, 47,99, 48,56, 49,28, 109,58, 110,88, 117,90, 131,99, 136,13, 145,57, 167,28, 167,66, 168,75, 170,02, 172,77. Аналітично обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,15 \text{EtOAc}$: С, 58,24; Н, 5,05; N, 14,61. Знайдено: С, 57,88; Н, 4,81; N, 14,72.

5.84. 2-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]-N-фенілацетамід



Стадія 1: До перемішаного розчину диметил 3-амінофталату (4,2 г, 20 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл), додавали гліоксилову кислоту (3,7 г, 40 ммоль) і оцтову кислоту (6,9 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали триацетоксиборгидрид натрію (13 г, 60 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш промивали 0,1N HCl (3 x 100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник упарювали, одержуючи масляний залишок, що розчиняли в насиченому водному бікарбонаті натрію (50 мл). Цей водний розчин промивали етилацетатом (3 x 50 мл) і потім підкисляли до pH 2-3 (концентрованою HCl). Цю суміш екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розпарювання приводило до 3,4 г не зовсім білої твердої речовини (63%).

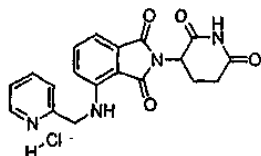
Стадія 2: Зразок продукту стадії 1 (0,53 г, 2,0 ммоль) суспендували в ТГФ і охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. Додавали N-метилморфолін (0,20 г, 2,0 ммоль), потім додавали етилхлорформіат (0,22 г, 2,0 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали анілін (0,19 г, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник упарювали у вакуумі і

залишок розподіляли між етилацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Органічний шар промивали водою (3 x 100 мл), 0,1N HCl (50 мл), насиченим бікарбонатом натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄) і упарювали. Залишок хроматографували при елюванні сумішшю 7:3 гексани-етилацетат з одержанням 0,51 г зразка.

Стадія 3: Продукт стадії 2 додавали до суміші 5N KOH (3 мл) і метанолу (20 мл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник упарювали, залишок розчиняли у воді (50 мл) і промивали етилацетатом (50 мл). Водну фазу потім підкисляли до pH 2-3 (концентрованою HCl) і екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник упарювали у вакуумі, одержуючи 0,41 г зразка.

Стадія 4: Продукт стадії 3 і гідрохлорид рацемічного α-аміноглутаріміду (0,26 г, 1,6 ммоль) розчиняли в піридині (20 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (150 мл), промивали водою (2 x 100 мл), насиченим бікарбонатом натрію (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчин обробляли норитом (Norite) (~1 г), перемішували протягом 10 хвилин і фільтрували через целіт. Жовтий фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини, яку очищали препаративною HPLC при елюванні сумішшю 7:3 вода-ацетонітрил з одержанням 0,15 г у вигляді жовтої твердої речовини, 0,59 г продукту з 18% загальним виходом (на 3 стадії): т.пл. 267-268°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,03-2,09 (м, 1H), 2,51-2,64 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,19 (д, J=5,3 Гц, 2H), 5,10 (дд, J=12,5 Гц, J=5,1 Гц, 1H), 6,95-7,10 (м, 4H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,60 (д, J=7,4 Гц, 3H), 10,22 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 22,15, 30,98, 45,62, 48,59, 109,81, 111,03, 117,60, 119,18, 123,40, 128,78, 132,06, 136,22, 138,70, 145,95, 167,30, 167,49, 168,74, 170,05, 172,80. Аналітично обчислено для C₂₁H₁₈N₄O₅: С, 61,52; Н, 4,52; N, 13,66. Знайдено: С, 61,35; Н, 4,29; N, 13,40.

5.85. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[(піридин-2-ілметил)аміно]ізоіндол-1,3-діону



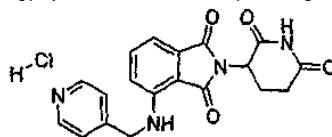
Стадія 1: До перемішаного розчину диметил 3-амінофталату (0,84 г, 4,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (40 мл), додавали 2-піридинкарбоксальдегід (0,86 г, 8,0 ммоль) і оцтову кислоту (1,4 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали триацетоксиборогидрид натрію (2,5 г, 12 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли 50 мл CH₂Cl₂, промива-

ли водою (3 x 100 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (2 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник упарювали у вакуумі. Отримане жовте масло розчиняли в діетиловому ефірі й екстрагували 0,1N HCl (2 x 100 мл). Об'єднані екстракти промивали діетиловим ефіром (2 x 100 мл), потім підлогували насиченим водним карбонатом натрію. Об'єднані водні фази потім екстрагували діетиловим ефіром (3 x 100 мл) і об'єднані ефірні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Після розпарювання розчинника одержували 1,1 г (88%) препарату.

Стадія 2: Суміш продукту стадії 1 і 5N NaOH (8 мл) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі. Розчинник упарювали й отриману білу тверду речовину розчиняли у воді (20 мл), промивали діетиловим ефіром (2 x 100 мл) і підкисляли до pH 2-3 (концентрованою HCl) і потім упарювали ще один раз, одержуючи білу тверду речовину.

Стадія 3: Продукт стадії 2 і гідрохлорид рацемічного α-аміноглутаріміду (0,66 г, 4,0 ммоль) розчиняли в піридині (40 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл), промивали водою (3 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO₄). Розчин обробляли норитом (Norite) (~2 г), перемішували протягом 30 хвилин і фільтрували через целіт. Жовтий фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням жовтої напівтвердої речовини. Цю речовину очищали препаративною HPLC при елюванні сумішшю 25:75 CH₃CN-H₂O з одержанням 0,72 г вільної основи. Цю речовину розчиняли в суміші 1:1 CH₂Cl₂-MeOH (30 мл) і обробляли 4N HCl/діоксан (2 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин розчинник упарювали й отриманий залишок перекристалізовували з етанолу (30 мл) з одержанням 0,45 г продукту у вигляді жовтої твердої речовини, загальний вихід 30% (3 стадії): т.пл. 254-256°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,04-2,08 (м, 1H), 2,51-2,64 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,4 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 7,10 (т, J=6,7 Гц, 2H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,86-7,79 (м, 2H), 8,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 8,81 (д, J=5,1 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 22,14, 30,97, 44,16, 48,61, 110,51, 111,62, 117,47, 124,27, 124,83, 132,28, 136,36, 143,39, 144,02, 145,29, 155,10, 167,18, 168,51, 170,04, 172,80. Аналітично обчислено для C₁₉H₁₇Cl₄O₄·0,3 H₂O: С, 56,32; Н, 4,23; N, 13,64. Знайдено: С, 56,18; Н, 4,37; N, 13,79.

5.86. гідрохлорид 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[(піридин-4-ілметил)аміно]ізоіндол-1,3-діону



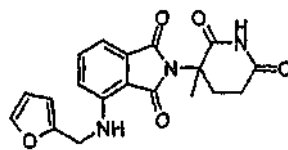
Стадія 1: До перемішаного розчину диметил 3-амінофталату (0,84 г, 4,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (40 мл), додавали 4-піридинкарбоксальдегід (0,86 г, 8,0 ммоль) і оцтову кислоту (1,4 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали три-

ацетоксиборогідрид натрію (2,5 г, 12 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли 60 мл CH_2Cl_2 , промивали водою (3 x 100 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (3 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник упарювали у вакуумі. Жовте масло розчиняли в 0,2н HCl (60 мл). Водний шар промивали діетиловим ефіром (2 x 100 мл) і потім підлугували насиченим водним карбонатом натрію. Об'єднані водні фази потім екстрагували діетиловим ефіром (3 x 100 мл) і об'єднані ефірні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Після розпарювання розчинника одержували 0,58 г препарату.

Стадія 2: Суміш продукту стадії 1 і 5н NaOH (8 мл) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі. Розчинник упарювали й отриману білу тверду речовину розчиняли у воді (20 мл), промивали діетиловим ефіром (2 x 100 мл) і підкисляли до рН 2-3 (концентрованою HCl), потім упарювали ще один раз і отриману тверду речовину сушили у високому вакуумі протягом ночі.

Стадія 3: Продукт стадії 2 і гідрохлорид рацемічного α -аміноглутаріміду (0,66 г, 4,0 ммоль) розчиняли в піридині (30 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (125 мл), промивали водою (3 x 100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розчин обробляли норитом (Norite) (~3 г), перемішували протягом 10 хвилин і фільтрували через целіт. Жовтий фільтрат упарювали у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини, що розтирали з метанолом (15 мл), фільтрували і висушували. Цю речовину суспендували в MeOH і обробляли з 2н HCl у діетиловому ефірі. Після перемішування протягом 10 хвилин розчинник упарювали й отриманий залишок розчиняли у воді (100 мл) і промивали етилацетатом. Потім водну фазу нейтралізували (насиченим водним NaHCO_3) і екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували (MgSO_4) і потім обробляли 2н HCl у діетиловому ефірі (2 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 0,25 г продукту у вигляді жовтої твердої речовини, з 16% загальним виходом (3 стадії): т.пл. 219-221°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,51-2,65 (м, 2H), 2,87-2,98 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,2 Гц, J=4,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 8,04 (с, 2H), 9,05 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,14, 30,96, 45,00, 48,59, 110,29, 111,46, 117,45, 132,35, 136,31, 141,53, 145,23, 159,69, 167,17, 168,49, 170,05, 172,81. Аналітично обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_4\text{O}_4 \cdot 0,35 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,14 \text{ EtOAc}$: C, 56,01; H, 4,52; N, 13,36. Знайдено: C, 55,65; H, 4,27; N, 13,36.

5.87. 4-[(фуран-2-ілметил)аміно]-2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон

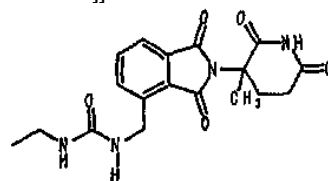


Стадія 1: До перемішаного розчину диметил 3-амінофталату (0,84 г, 4,0 ммоль) у CH_2Cl_2 (40 мл), додавали фурфураль (0,77 г, 8,0 ммоль) і оцтову кислоту (1,4 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (2,5 г, 12 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли 60 мл CH_2Cl_2 і промивали водою (100 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (3 x 100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник упарювали з одержанням 0,97 г препарату у вигляді жовтої олії.

Стадія 2: Суміш продукту стадії 1 і 5н NaOH (8 мл) у метанолі (20 мл) перемішували протягом ночі. Розчинник упарювали й отриману білу тверду речовину розчиняли у воді (50 мл), промивали діетиловим ефіром (2 x 50 мл) і підкисляли до рН 2-3 (концентрованою HCl). Водну суміш потім екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням світлої коричнево-жовтої олії.

Стадія 3: Продукт стадії 2 і гідрохлорид α -метил- α -аміноглутаріміду (0,71 г, 4,0 ммоль) розчиняли в піридині (30 мл) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (125 мл), промивали водою (3 x 100 мл), 0,1н HCl (2 x 100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник упарювали у вакуумі й отриману жовту тверду речовину хроматографували при елююванні сумішшю 9:1 етилацетат-хлористий метилен з одержанням 0,61 г продукту з 42% загальним виходом (3 стадії): т.пл. 158-160°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,88 (с, 3H), 1,96-2,09 (м, 1H), 2,51-2,77 (м, 3H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 6,35-6,40 (с, 2H), 6,97-7,17 (м, 3H), 7,52-7,59 (м, 2H), 11,01 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 20,99, 28,62, 29,24, 58,39, 107,41, 109,46, 110,43, 110,59, 117,35, 131,92, 135,97, 142,43, 145,61, 151,97, 167,92, 169,73, 172,21, 172,42. Аналітично обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 62,07; H, 4,70; N, 11,22. Знайдено: C, 62,12; H, 4,66; N, 11,44.

5.88. 1-етил-3-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



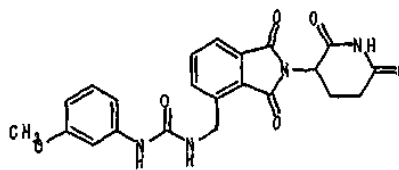
Стадія 1: Суміш 3-(трет-бутоксикарбоніламінометил)фталевої кислоти (3,3

г, 11,2 ммоль) і гідрохлорид 3-аміно-3-метилпіперидин-2,6-діону (2,0 г, 11,2 ммоль) у піридині (40 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 17 годин. Суміш охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc (200 мл) і воді (50 мл). Органічний шар промивали водою (40 мл), насиченим NaHCO_3 (40 мл), водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (силікагель) з одержанням трет-бутилового ефіру [2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбамінової кислоти (2,3 г, 51%): ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,43 (с, 9H, 3(CH_3)), 2,08 (с, 3H, CH_3), 2,10-2,15 (м, 1H), 2,69-2,84 (м, 3H), 4,62 (д, $J=6,5$ Гц, 2H, CH_2), 5,46 (м, 1H, NH), 7,64-7,76 (м, 3H, Ar), 8,15 (с, 1H, NH).

Стадія 2: 2H розчин HCl в ефірі (8,5 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутилового ефіру [2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]карбамінової кислоти (2,3 г, 5,7 ммоль) в етилацетаті (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і тверду речовину сушили з одержанням гідрохлориду 4-амінометил-2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (1,6 г, 80%) у вигляді білої твердої речовини: ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,90 (с, 3H, CH_3), 2,08 (м, 1H), 2,61-2,71 (м, 3H), 4,44 (м, 2H, CH_2), 7,87-7,95 (м, 3H, Ar), 8,62 (с, 3H, NH_3), 11,05 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 20,97, 28,52, 29,04, 36,98, 58,77, 123,14, 128,38, 131,10, 132,28, 134,64, 135,58, 167,31, 168,00, 171,93, 172,09.

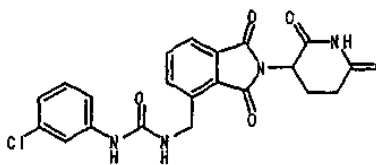
Стадія 3: 1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,2 г, 2,2 ммоль) додавали до перемішаної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,3 г, 1,0 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали етилізоціанат (0,09 г, 1,3 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш концентрували, залишок розчиняли в хлористому метилени (60 мл). Розчин хлористого метилена промивали водою (2 \times 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли і проводили хроматографічне очищення (силікагель) з одержанням 1-етил-3-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,2 г, 55%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 220-222°C; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H, CH_3), 1,90 (с, 3H, CH_3), 2,03-2,09 (м, 1H), 2,50-2,74 (м, 3H), 2,97-3,07 (м, 2H), 4,59 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 6,09 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,41 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,65-7,82 (е, 3H, Ar), 11,01 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 15,59, 21,01, 28,58, 29,11, 34,16, 38,65, 58,69, 121,25, 126,64, 131,37, 133,26, 134,46, 140,79, 157,92, 167,78, 168,41, 172,14, 172,22. Аналітично обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,08 \text{H}_2\text{O}$: C, 57,83; H, 5,44; N, 14,99. Знайдено: C, 57,26; H, 5,21; N, 14,79.

5.89. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксибеніл)сечовина



Суспензію гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,6 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали 3-метоксибенілїзоціанат (0,4 г, 2,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі 5 годин. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл). Розчин CH_2Cl_2 промивали 1N HCl (40 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли і тверду речовину суспендували етанолом (20 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-(3-метоксибеніл)сечовини (0,7 г, 80%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 160-162°C; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,85-2,99 (м, 1H), 3,69 (с, 3H, OCH_3), 4,69 (д, $J=5,2$ Гц, 2H, CH_2), 5,14-5,20 (дд, $J=4,6$ і 12,1 Гц, 1H, CH), 6,49 (д, $J=7,9$ Гц, 1H, Ar), 6,76-6,86 (м, 2H, Ar), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,76-7,85 (м, 3H, Ar), 8,81 (с, 1H, NH), 11,16 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21,99, 30,94, 38,72, 48,87, 54,82, 103,44, 106,70, 110,05, 121,86, 127,19, 129,36, 131,61, 133,62, 134,72, 140,23, 141,51, 155,15, 159,62, 167,01, 167,60, 169,82, 172,76. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84. Знайдено: C, 60,18; H, 4,42; N, 12,63.

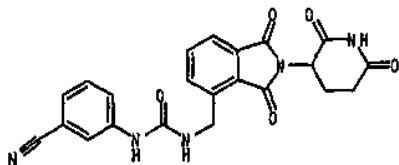
5.90. 1-(3-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



Суспензію гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,6 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали 3-хлорфенілїзоціанат (0,4 г, 2,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл). Розчин CH_2Cl_2 промивали 1N HCl (40 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли і залишок суспендували етанолом (10 мл) з одержанням 1-(3-хлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,6 г, 65%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 193-195°C; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,05-2,10 (м, 1H), 2,49-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,70 (д, $J=5,8$ Гц, 2H, CH_2), 5,13-5,20 (дд, $J=5,3$ і 12,5 Гц, 1H, CH), 6,84-6,96 (м, 2H), 7,16-7,27 (м, 2H), 7,66-7,68 (м, 1H), 7,75-7,88 (м, 3H), 9,04 (с, 1H, NH), 11,16 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21,98, 30,93, 48,86, 116,07, 117,05, 120,79, 121,90, 127,21, 130,22, 131,60, 133,08,

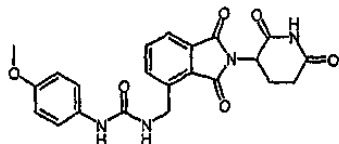
133,64, 134,73, 139,98, 141,83, 155,02, 166,99, 167,59, 169,81, 172,75. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{17}N_4O_5Cl + 0,3 C_2H_5OH$: С, 57,06; Н, 4,17; N, 12,32; Cl, 7,80. Знайдено: С, 56,82; Н, 4,21; N, 11,93; Cl, 7,46.

5.91. 1-(3-ціанофеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



Суспензію гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,6 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до 5°C. Додавали 3-ціанофенілізоціанат (0,4 г, 2,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл). Розчин CH_2Cl_2 промивали 1н HCl (2x25 мл), H_2O (2x30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували ($MgSO_4$). Розчинник видаляли і залишок суспендували етанолом (10 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,7 г, 80%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 228-230°C; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,74 (д, $J=5,8$ Гц, 2H, CH_2), 5,14-5,21 (дд, $J=6,1$ і 12,5 Гц, 1H, CH), 6,96 (т, $J=5,9$ Гц, 1H, NH), 7,36 (д, $J=7,7$ Гц, 1H, Ar), 7,43 (т, $J=7,6$ Гц, 1H, Ar), 7,57 (д, $J=8,6$ Гц, 1H, Ar), 7,76-7,94 (м, 4H, Ar), 9,20 (с, 1H, NH), 11,16 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,97, 30,92, 48,86, 111,44, 118,88, 120,19, 121,92, 122,29, 124,67, 127,22, 130,02, 131,60, 133,63, 134,73, 139,84, 141,17, 155,02, 166,97, 167,57, 169,80. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{17}N_5O_5 + 0,15 H_2O$: С, 60,87; Н, 4,02; N, 10,18. Знайдено: С 60,82; Н, 3,94; N, 15,89.

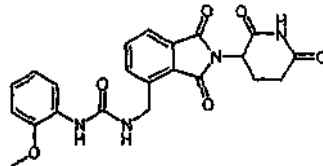
5.92. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовина



4-Метоксифенілізоціанат (0,4 г, 2,6 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,8 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Через 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і суміш концентрували. Залишок перемішували з 1н HCl (30 мл) протягом однієї години і потім фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим етанолом (20 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(4-метоксифеніл)сечовини

(0,5 г, 59%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 205-207°C; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,49-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 3,68 (с, 3H, OCH_3), 4,70 (д, $J=5,7$ Гц, 2H, CH_2), 5,13-5,20 (дд, $J=5,2$ і 12,4 Гц, 1H, CH), 6,66 (т, $J=5,7$ Гц, 1H, NH), 6,79 (д, $J=9,0$ Гц, 2H, Ar), 7,27 (д, $J=9,0$ Гц, 2H, Ar), 7,75-7,88 (м, 3H, Ar), 8,59 (с, 1H, NH), 11,65 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,99, 30,94, 48,86, 55,10, 113,86, 119,50, 121,82, 127,15, 131,59, 133,38, 133,62, 134,70, 140,46, 154,03, 155,45, 167,02, 167,60, 169,84, 172,22. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{20}N_4O_6$: С, 60,55; Н, 4,62; N, 12,84. Знайдено: С, 60,43; Н, 4,42; N, 12,58.

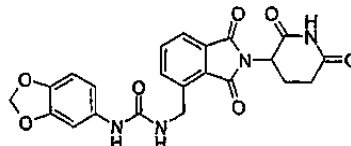
5.93. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовина



2-Метоксифенілізоціанат (0,4 г, 2,6 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 2,8 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C.

Після перемішування протягом 10 хвилин при 5°C, суміш відігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н *** протягом 30 хвилин. Тверду речовину збирали і суспендували з *** з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-(2-метоксифеніл)сечовини (0,7 г, 80%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 214-216°C; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,10 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 3,83 (с, 3H, OCH_3), 4,73 (д, $J=5,7$ Гц, 2H, CH_2), 5,13-5,20 (дд, $J=5,3$ і 12,5 Гц, 1H, CH), 6,79-6,98 (м, 3H, Ar), 7,49 (т, $J=5,7$ Гц, 1H, NH), 7,77-7,89 (м, 3H, Ar), 8,04-8,08 (дд, $J=1,4$ і 7,3 Гц, 1H, Ar), 8,19 (с, 1H, NH), 11,15 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,99, 30,93, 48,86, 55,64, 110,59, 118,07, 120,42, 121,22, 121,88, 127,16, 129,20, 131,61, 133,65, 134,77, 140,112, 147,40, 155,24, 167,00, 167,50, 169,83, 172,76. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{20}N_4O_6 + 0,66 H_2O$: С, 58,94; Н, 4,79; N, 12,50. Знайдено: С, 59,24; Н, 4,86; N, 12,74.

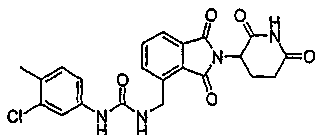
5.94. 1-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,50 г, 1,6 ммоль), 3,4-метилендіоксифенілізоціанату (0,25 г, 1,6 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,40 г, 3,1 ммоль) у 10 мл піридину відігрівали до 40°C при перемішуванні в атмосфері N_2 і отриманий розчин

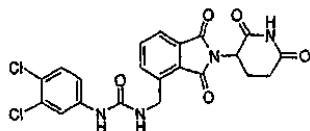
перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували при елююванні сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,56 г продукту з 81% виходом: т.пл. 216-218°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 4,69 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 5,16 (дд, $J=12,4$ Гц, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 6,67-6,70 (м, 2H), 6,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75-7,88 (м, 3H), 8,67 (с, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,0, 30,9, 38,7, 48,9, 100,5, 100,6, 108,0, 110,4, 121,8, 127,2, 131,6, 133,6, 134,7, 134,8, 140,3, 141,5, 147,1, 155,3, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: С, 58,67; Н, 4,03; N, 12,44. Знайдено: С, 58,35; Н, 3,95; N, 12,25.

5.95. 1-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,50 г, 1,6 ммоль), 3-хлор-4-метилфенілізоціанату (0,26 г, 1,6 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,40 г, 3,1 ммоль) у 10 мл піридину відігрівали до 40°C при перемішуванні в атмосфері N_2 і отриманий розчин перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували при елююванні сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,63 г продукту з 90% виходом: т.пл. 238-240°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,10 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,49-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,70 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,17 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,81 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,3$ Гц, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75-7,85 (м, 3H), 8,90 (с, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 18,7, 22,0, 30,9, 38,7, 48,9, 116,4, 117,6, 121,9, 127,2, 127,5, 131,0, 131,6, 133,0, 133,7, 134,7, 139,5, 140,1, 155,1, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{O}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: С, 57,52; Н, 4,27; N, 12,19. Знайдено: С, 57,80; Н, 4,33; N, 11,83.

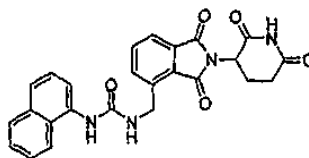
5.96. 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,50 г, 1,6 ммоль), 3,4-дихлорфенілізоціанату (0,29 г, 1,6 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,40 г, 3,1 ммоль) у 10 мл піридину нагрівали до 40°C при перемішуванні в атмосфері N_2 і отриманий розчин перемішували при тій же температурі протягом 2 годин.

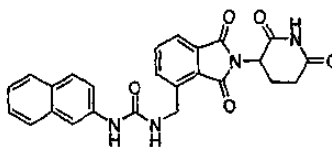
Суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елююванні сумішшю 97:3 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,60 г продукту з 82% виходом: т.пл. 241-243°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,10 (м, 1H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,71 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,17 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,8$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75-7,88 (м, 4H), 9,15 (с, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,0, 30,9, 38,8, 48,9, 117,8, 118,8, 121,9, 122,4, 127,2, 130,4, 130,9, 131,6, 133,7, 134,8, 139,9, 140,5, 154,9, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: С, 52,57; Н, 3,47; N, 11,68. Знайдено: С, 52,78; Н, 3,41; N, 11,37.

5.97. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-1-ілсечовина



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,50 г, 1,6 ммоль), 1-нафтілізоціанату (0,26 г, 1,6 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,40 г, 3,1 ммоль) у 10 мл піридину відігрівали до 40°C при перемішуванні в атмосфері N_2 і отриманий розчин перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували при елююванні сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,40 г продукту з 60% виходом: т.пл. 250-252°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,51-2,65 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 4,78 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,18 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49-7,58 (м, 3H), 7,80-7,91 (м, 4H), 7,98 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 11,20 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,0, 31,0, 38,9, 48,9, 116,8, 121,4, 121,9, 122,3, 125,4, 125,7, 125,8, 125,9, 127,3, 128,3, 131,7, 133,7, 133,8, 134,8, 134,9, 140,2, 155,7, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: С, 65,14; Н, 4,48; N, 12,15. Знайдено: С, 65,08; Н, 4,48; N, 11,96.

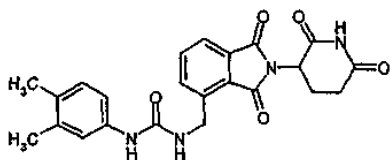
5.98. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-нафталін-2-ілсечовина



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,50 г, 1,6 ммоль), 2-нафтілізоціанату (0,26 г, 1,6 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,40 г, 3,1 ммоль) у 10 мл піридину відігрівали до 40°C при перемішуванні в атмосфері N_2 і отриманий розчин перемішували

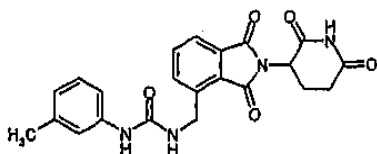
при тій же температурі протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували при елюванні сумішню 96:4 хлористий метилен-метанол для одержання *** продукту з 70% виходом: т.пл. 201-203°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,07-2,11 (м, 1H), 2,54-2,66 (м, 2H), 2,85-2,91 (м, 1H), 4,75 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,18 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,88 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,70-7,88 (м, 6H), 8,05 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 11,20 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,0, 31,0, 38,8, 48,9, 112,7, 119,4, 121,9, 123,6, 126,2, 126,8, 127,2, 127,4, 128,3, 128,8, 131,7, 133,8, 134,8, 137,9, 140,2, 155,3, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: С, 64,51; Н, 4,54; N, 12,03. Знайдено: С, 64,87; Н, 4,88; N, 11,59.

5.99 1-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовина



3,4-Диметилфенілізоціанат (0,4 г, 3,0 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,8 г, 2,3 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 3,2 ммоль) у ТГФ (40 мл) при 5°C. Після перемішування протягом 10 хвилин при 5°C суміш відігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) протягом 30 хвилин. Тверду речовину збирали і суспендували з ацетоном (20 мл) з одержанням 1-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,8 г, 82%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 222-224°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,08 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,70 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 5,13-5,20 (дд, $J=5,3$ і 12,6 Гц, 1H), 6,69 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,75-7,88 (м, 3H), 8,57 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 18,60, 19,61, 21,99, 30,94, 38,72, 48,86, 115,33, 119,13, 121,84, 127,18, 128,75, 129,51, 131,60, 133,68, 134,71, 136,11, 137,96, 140,40, 155,29, 167,03, 167,61, 169,84, 172,78. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: С, 63,59; Н, 5,10; N, 12,90. Знайдено: С, 63,21; Н, 5,09; N, 12,74.

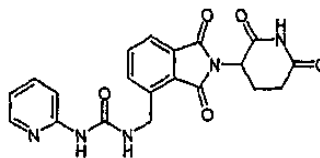
5.100. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-мета-толілсечовина



мета-Толілізоціанат (0,4 г, 3,0 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-

амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,8 г, 2,3 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 3,2 ммоль) у ТГФ (40 мл) при 5°C. Після перемішування протягом 10 хвилин при 5°C суміш відігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) протягом 30 хвилин. Тверду речовину збирали і суспендували ефіром (20 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-мета-толілсечовини (0,7 г, 76%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,10 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,71 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,13-5,20 (дд, $J=5,4$ і 12,6 Гц, 1H), 6,70-6,77 (м, 2H), 7,05-7,17 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,75-7,88 (м, 3H), 8,70 (с, 1H), 11,16 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,19, 21,99, 30,93, 38,71, 48,86, 114,90, 118,25, 121,85, 121,95, 127,18, 128,46, 131,60, 133,66, 134,71, 137,73, 140,18, 140,30, 155,22, 167,01, 167,59, 169,82, 172,76. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$: С, 61,53; Н, 4,93; N, 13,05. Знайдено: С, 61,87; Н, 4,72; N, 12,92.

5.101. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-2-ілсечовина

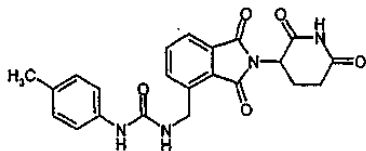


Стадія 1: Розчин 2-амінопіридину (2,0 г, 21,3 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали до перемішуваної суспензії, N,N-дисукцинімідил карбонату (5,4 г, 21,3 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок розчиняли в хлористому метилені (120 мл). Розчин хлористого метилену промивали насиченим NaHCO_3 (40 мл), водою (2x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли і залишок суспендували ефіром (30 мл) з одержанням 2,5-діоксопіролідін-1-ілового ефіру піридин-2-іл-карбамінової кислоти (2,5 г).

Стадія 2: 1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,4 г, 2,4 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону *** (0,7 г, 2,0 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл). Після перемішування додавали 2,5-діоксопіролідін-1-іловий ефір *** піридин-2-іл-карбамінової кислоти (0,7 г, 3,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину збирали і суспендували з гарячим ацетоном (20 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-піридин-2-ілсечовини (0,5 г, 64%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,49-2,65 (м, 2H), 2,84-2,79 (м, 1H), 4,83 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 5,14-5,21 (дд, $J=5,5$ і 12,7 Гц, 1H), 6,91-6,96 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,64-7,88 (м, 4H), 8,17-8,20 (дд, $J=1,3$ і 5,0 Гц, 1H), 8,90 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 9,44 (с, 1H), 11,16 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО-

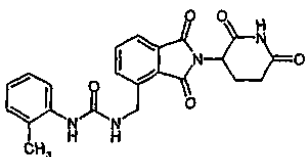
δ 21,96, 30,92, 38,67, 48,85, 93,31, 111,57, 116,91, 121,90, 127,20, 131,67, 133,43, 134,80, 138,23, 139,82, 146,69, 153,27, 154,93, 166,97, 167,49, 169,81, 172,75. Аналітично обчислено для $C_{20}H_{17}N_5O_5$: С, 58,97; Н, 4,21; N, 17,19. Знайдено: С, 58,69; Н, 4,10; N, 17,05.

5.102. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-пара-толілсечовина



пара-Толілізоціанат (0,4 г, 3,0 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,8 г, 2,3 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 3,2 ммоль) у ТГФ (40 мл) при 5°C. Після перемішування протягом 10 хвилин при 5 °С суміш відігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) протягом 30 хвилин. Тверду речовину збирали і суспендували з гарячим етанолом (20 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-пара-толілсечовини (0,8 г, 78%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 227-229°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1Н), 2,20 (с, 3Н), 2,49-2,65 (м, 2Н), 2,84-2,98 (м, 1Н), 4,70 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 5,13-5,20 (дд, J=5,4 і 12,6 Гц, 1Н), 6,71 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,75-7,88 (м, 3Н), 8,66 (с, 1Н), 11,15 (с, 1Н); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 20,26, 21,98, 30,93, 38,72, 48,85, 117,82, 121,83, 127,17, 129,01, 129,92, 131,60, 133,65, 134,70, 137,71, 140,34, 155,28, 167,02, 167,60, 169,83, 172,76. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{20}N_4O_5$: С, 62,85; Н, 4,79; N, 13,33. Знайдено: С, 62,61; Н, 4,63; N, 13,26.

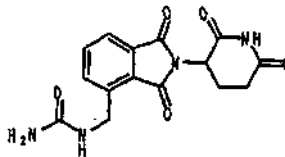
5.103. 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-орто-толілсечовина



орто-Толілізоціанат (0,4 г, 3,0 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,8 г, 2,3 ммоль) і триетиламіну (0,3 г, 3,2 ммоль) у ТГФ (40 мл) при 5°C. Після перемішування протягом 10 хвилин при 5°C суміш відігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) протягом 30 хвилин. Тверду речовину збирали і суспендували з гарячим ацетоном (15 мл) з одержанням 1-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-орто-толілсечовини (0,7 г, 72%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1Н),

2,19 (с, 3Н), 2,49-2,65 (м, 2Н), 2,84-2,98 (м, 1Н), 4,73 (д, J=5,9 Гц, 2Н), 5,13-5,20 (дд, J=5,4 і 12,7 Гц, 1Н), 6,85-7,19 (м, 4Н), 7,77-7,92 (м, 5Н), 11,15 (с, 1Н); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,90, 17,99, 26,93, 34,68, 44,86, 116,73, 117,88, 118,14, 122,03, 123,05, 123,18, 126,06, 127,61, 129,69, 130,75, 133,93, 136,25, 151,47, 163,00, 163,56, 165,83, 168,76. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{20}N_4O_5$: С, 62,85; Н, 4,79; N, 13,33. Знайдено: С, 62,76; Н, 4,75; N, 13,12.

5.104. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовина

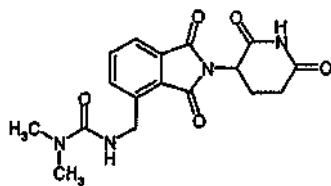


Стадія 1: Ціанат калію (1,9 г, 22,93 ммоль) додавали порціями протягом 2 годин до перемішувального розчину гідрохлориду диметилового ефіру 3-амінометилфталевої кислоти (2,0 г, 7,7 ммоль) у воді (60 мл). Після перемішували протягом ще 2 годин суміш підкисляли до рН 4. Суміш фільтрували з одержанням диметилового ефіру 3-уреїдометилфталевої кислоти (1,4 г, 70%): ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,82 (с, 6Н), 4,19 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 5,63 (с, 2Н), 6,38 (т, J=5,8 Гц, 1Н), 7,54-7,62 (м, 2Н), 7,78-7,81 (дд, J=2,2 і 6,4 Гц, 1Н).

Стадія 2: Розчин гідроксиду натрію (0,4 г, 10,5 ммоль) у воді (10 мл) додавали до перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-уреїдометилфталевої кислоти (1,4 г, 5,3 ммоль) в етанолі (30 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом однієї години і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували, залишок розчиняли у воді (30 мл). Суміш підкисляли 4н НСІ до рН 1. Суміш *** з 3-уреїдометилфталевою кислотою (1,0 г, 76%): ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 4,22 (д, J=5,9 Гц, 2Н, CH_2), 5,68 (с, 2Н, NH_2), 6,40 (т, J=6,0 Гц, 1Н, NH), 7,46-7,56 (м, 2Н, Ar), 7,73 (д, J=6,9 Гц, 1Н, Ar), 13,23 (ушир., 2Н).

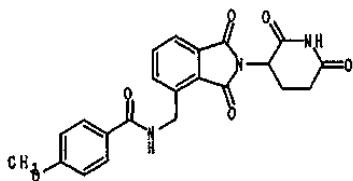
Стадія 3: Суміш 3-уреїдометилфталевої кислоти (1,5 г, 6,1 ммоль) і гідрохлориду α -аміноглутаріміду (1,0 г, 6,1 ммоль) у піридині (15 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрували, залишок перемішували з водою (20 мл). Тверду речовину суспендували з гарячим метанолом з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]сечовини (0,7 г, 36%): т.пл. 292-294°C; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,04-2,08 (м, 1Н), 2,50-2,63 (м, 2Н), 2,83-2,98 (м, 1Н), 4,61 (д, J=6,1 Гц, 2Н, CH_2), 5,11-5,18 (м, дд, J=5,3 і 12,5 Гц, 1Н, CH), 5,71 (с, 2Н, NH_2), 6,57 (т, J=6,0 Гц, 1Н, NH), 7,70-7,87 (м, 3Н, Ar), 11,15 (с, 1Н, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,98, 30,92, 38,66, 48,82, 121,63, 126,95, 131,50, 133,32, 134,61, 141,06, 158,65, 167,04, 167,57, 169,82, 172,76. Аналітично обчислено для $C_{15}H_{14}N_4O_5$: С, 54,44; Н, 4,27; N, 16,96. Знайдено: С, 54,47; Н, 4,17; N, 16,76.

5.105. 3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовина



1,8-Діазабікло[5,4,0]ундец-7-ен (1,0 г, 6,8 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (1,0 г, 3,1 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім повільно додавали до перемішувального розчину трифосгену (0,3 г, 1,1 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) на 20 хвилин. Після перемішування протягом ще 10 хвилин додавали як одну порцію розчин диметиламіну в ТГФ (2,0М, 1,6 мл, 3,1 ммоль) і діізопропілетиламін (0,5 г, 3,7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок розчиняли в хлористому метилені (80 мл). Розчин хлористого метилену промивали 1н НСІ (40 мл), вода (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли й очищали хроматографією (силікагель) з одержанням 3-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-1,1-диметилсечовини (0,4 г, 36%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 143-145°C; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,04-2,08 (м, 1Н), 2,50-2,63 (м, 2Н), 2,84 (с, 6Н, 2CH_3), 2,84-2,96 *** (д, $J=5,6$ Гц, 1Н, CH_2), 5,11-5,18 (дд, $J=5,2$ і ***) (д, $J=5,6$ Гц, 1Н, CH_2), 5,11-5,18 (дд, $J=5,2$ і ***) (д, $J=5,6$ Гц, 1Н, CH_2), 6,98 (т, $J=5,6$ Гц, 1Н, NH), 7,69-7,85 (м, 3Н, Ar), 11,13 (с, 1Н, NH); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6) δ 21,98, 30,93, 35,88, 39,30, 48,82, 121,45, 126,75, 131,38, 132,92, 134,56, 141,44, 148,14, 167,06, 167,63, 169,84, 172,75. Аналітично обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: С, 56,98; Н, 5,06; N, 15,63. Знайдено: С, 56,87; Н, 5,16; N, 15,16.

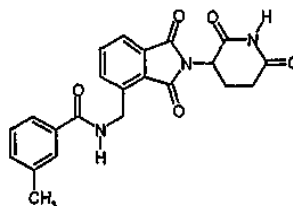
5.106. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензамід



Триетиламін (0,5 г, 5,0 ммоль) повільно додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) і хлорангідриду параанісової кислоти (0,5 г, 2,8 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Через 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили метанолом (1 мл) і суміш концентрували. Залишок перемішували з 1н НСІ (30 мл) протягом 1 години, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим етанолом (15 мл) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-4-метоксибензаміду (0,6 г, 71%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 193-195°C; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,06-2,10 (м, 1Н), 2,50-2,65 (м, 2Н), 2,84-2,97 (м,

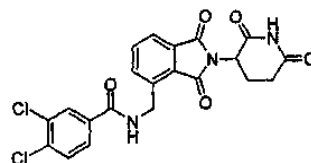
1Н), 3,83 (с, 3Н, OCH_3), 4,93 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н, CH_2), 5,14-5,21 (дд, $J=5,4$ і 12,7 Гц, 1Н, CH), 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н, Ar), 7,69-7,86 (м, 3Н, Ar), 7,89 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н, Ar), 9,01 (т, $J=5,7$ Гц, 1Н, NH), 11,15 (с, 1Н, NH); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6) δ 21,99, 30,94, 38,25, 48,87, 55,36, 113,57, 121,80, 126,10, 127,06, 129,15, 131,51, 133,00, 134,77, 139,63, 161,75, 166,08, 166,99, 167,56, 169,85, 172,77. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6+0,34 \text{ H}_2\text{O}$: С, 61,81; Н, 4,64; N, 9,83. Знайдено: С, 61,77; Н, 4,54; N, 9,63.

5.107. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензамід



Триетиламін (0,5 г, 5,0 ммоль) повільно додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) і мета-толуолхлориду (0,4 г, 2,8 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 5-10°C. Після перемішування при 5°C протягом 10 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок перемішували з 1н НСІ (20 мл). Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл), промивали H_2O (30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували (MgSO_4). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (силікагель) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-3-метилбензаміду (0,5 г, 66%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 218-220°C; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,06-2,10 (м, 1Н), 2,37 (с, 3Н, CH_3), 2,50-2,65 (м, 2Н), 2,84-2,97 (м, 1Н), 4,94 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н, CH_2), 5,14-5,21 (дд, $J=5,4$ і 12,7 Гц, 1Н, CH), 7,37-7,41 (м, 2Н, Ar), 7,72-7,86 (м, 5Н, Ar), 9,10 (т, $J=5,6$ Гц, 1Н, NH), 11,14 (с, 1Н, NH); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6) δ 20,91, 21,98, 30,93, 38,30, 48,87, 121,82, 124,42, 127,10, 127,83, 128,24, 131,52, 131,98, 132,99, 133,92, 134,77, 137,64, 139,39, 166,71, 166,96, 167,53, 169,81, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5+0,04 \text{ H}_2\text{O}$: С, 65,06; Н, 4,74; N, 10,35. Знайдено: С, 64,75; Н, 4,68; N, 10,02.

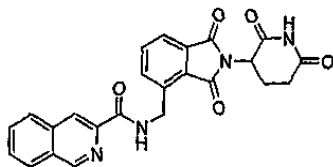
5.108. 3,4-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



3,4-Дихлорбензойну кислоту (0,30 г, 1,6 ммоль) розчиняли в 10 мл ДМФА і додавали CDІ (0,30 г, 1,9 ммоль). Суміш перемішували при 40°C протягом 1 години і потім додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,50 г, 1,6 ммоль) і триетиламін (0,31 г,

3,1 ммоль). Після додаткових 90 хвилин перемішування при 40°C суміш охолоджували. Розчинник упарювали і залишок розчиняли в 60 мл CH_2Cl_2 і цей розчин промивали водою (2 x 60 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали. Залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні 0,49 г продукту сумішшю 98:2 хлористий метилен-метанол, з 70% виходом: т.пл. 161-163°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,06-2,09 (м, 1H), 2,51-2,58 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 4,94 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,17 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,74-7,95 (м, 5H), 8,17 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 9,33 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 11,10 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,0, 30,9, 38,5, 48,9, 122,0, 127,2, 127,7, 129,3, 130,8, 131,3, 131,6, 133,3, *** 164,4, 167,0, 167,5, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$: С, 54,80; Н, 3,28; N, 9,13. Знайдено: С, 54,85; Н, 3,36; N, 8,95.

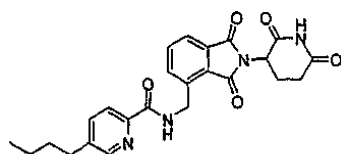
5.109. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід ізохінолін-3-карбонової кислоти



Суміш ізохінолін-3-карбонової кислоти (0,39 г, 2,0 ммоль) і тіонілхлориду (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години. Надлишок тіонілхлориду видаляли у вакуумі. До хлорангідриду потім додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль), ТГФ (30 мл) і триетиламін (0,61 г, 6,0 ммоль) і отриману суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Розчинник упарювали і неочищений залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні 0,67 г продукту сумішшю 96:4 хлористий метилен-метанол з 76% виходом: т.пл. 198-200°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,07-2,11 (м, 1H), 2,53-2,66 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 5,02 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 5,19 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,71-7,92 (м, 5H), 8,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,65 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 11,17 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,0, 31,0, 38,5, 48,9, 120,0, 121,9, 127,2, 127,8, 128,0, 129,2, 129,3, 131,4, 131,6, 133,0, 134,8, 135,4, 139,2, 143,4, 151,7, 164,7, 167,0, 167,6, 169,9, 172,8.

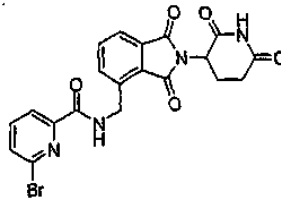
Аналітично обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: С, 63,85; Н, 4,24; N, 12,41. Знайдено: С, 63,85; Н, 3,93; N, 12,31.

5.110. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 5-бутилпіридин-2-карбонової кислоти



Суміш фузарової кислоти (0,36 г, 2,0 ммоль) і тіонілхлориду (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години. Надлишок тіонілхлориду видаляли у вакуумі. До хлорангідриду потім додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль), ТГФ (30 мл) і триетиламін (0,61 г, 6,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ***. Розчинник упарювали і неочищений залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол. Цю речовину далі очищали препаративною HPLC при елююванні сумішшю 1:1 ацетонітрил-вода з одержанням 0,58 г очищеного продукту з 64% виходом: т.пл. 137-139°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 0,91 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,24-1,39 (м, 2H), 1,54-1,65 (м, 2H), 2,06-2,10 (м, 2H), 2,51-2,72 (м, 4H), 2,84-2,97 (м, 1H), 4,94 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 5,17 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,77-7,86 (м, 3H), 7,97 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 9,43 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 11,16 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 13,7, 21,6, 22,0, 31,0, 31,7, 32,6, 38,5, 48,9, 121,8, 121,9, 127,2, 131,6, 133,0, 134,8, 137,3, 139,2, 141,2, 147,5, 148,5, 164,5, 167,0, 167,6, 169,9, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: С, 63,51; Н, 5,46; N, 12,34. Знайдено: С, 63,52; Н, 5,55; N, 12,05.

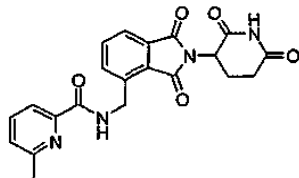
5.111. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-бромпіридин-1-карбонової кислоти



Суміш 6-бромпіколінової кислоти (0,40 г, 2,0 ммоль) і CDI (0,39 г, 2,4 ммоль) у ДМФА (25 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 2 годин. Додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль) і триетиламін (0,61 г, 6,0 ммоль) і суміш залишали перемішуватися на 16 годин. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні продукту сумішшю 97:3 хлористий метилен-метанол. Цю речовину далі очищали препаративною HPLC, при елююванні сумішшю 1:1 ацетонітрил-вода з одержанням 0,50 г очищеного продукту з 53% виходом: т.пл. 181-183°C; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,52-2,65 (м, 2H), 2,84-2,93 (м, 1H), 4,96 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 5,17 (дд, $J=12,6$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,80-7,82 (м, 2H), 7,90 (дд, $J=7,8$ Гц, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,97 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=7,3$ Гц, $J=1,1$ Гц, 1H), 9,39 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6) δ 22,0, 30,9, 38,5, 48,9, 121,7, 121,9, 127,1, 131,2, 131,6, 133,0, 134,8, 138,9, 140,3, 141,0, 151,0, 163,1, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Br}_4\text{O}_5 \cdot 0,5$

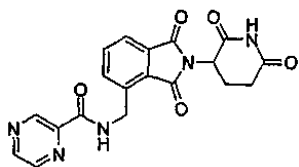
H₂O: C, 50,01; H, 3,35; N, 11,66. Знайдено: C, 49,97; H, 3,21; N, 11,56.

5.112. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти



Суміш 6-метилпіколінової кислоти (0,27 г, 2,0 ммоль) і CDI (0,39 г, 2,4 ммоль) у ДМФА (25 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 1 години. Додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль) і триетиламін (0,61 г, 6,0 ммоль) і суміш залишали перемішуватися на 16 годин. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок очищали препаративною HPLC при елююванні сумішшю 45:55 ацетонітрил-вода з одержанням 0,34 г продукту з 54% виходом: т.пл. 197-199°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,84-2,94 (м, 1H), 4,96 (д, J=6,3 Гц, 2H), 5,18 (дд, J=12,6 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=6,8 Гц, J=1,9 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,5 Гц, J=4,1 Гц, 1H), 7,79-7,93 (м, 4H), 9,36 (т, J=6,3 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 22,0, 23,9, 30,9, 38,3, 48,9, 119,2, 121,9, 126,3, 127,2, 131,6, 133,0, 134,8, 137,9, 139,2, 149,0, 157,3, 164,5, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для C₂₁H₁₈N₄O₅•0,6H₂O: C, 60,45; H, 4,63; N, 13,42. Знайдено: C, 60,47; H, 4,53; N, 13,36.

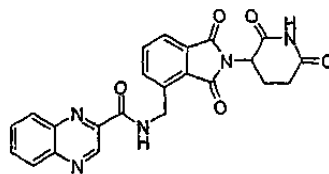
5.113. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піразин-2-карбонової кислоти



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,63 г, 1,9 ммоль), 2-піразинкарбонілхлориду (0,25 г, 1,9 ммоль) і триетиламіні (0,61 г, 6,0 ммоль) у ТГФ (30 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні продукту сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол. Цю речовину розчиняли в 4 мл ацетонітрилу і цей розчин виливали в 50 мл води, що приводило до випадання в осад продукту, що відфільтровували, промивали додатково водою (20 мл) і висушували з одержанням 0,46 г (вихід 61%): т.пл. >260°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 4,97 (д, J=6,3 Гц, 2H), 5,18 (дд, J=12,0 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 7,69-7,83 (м, 3H), 8,29 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,21 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,61 (т, J=6,3 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ¹³C-ЯМР

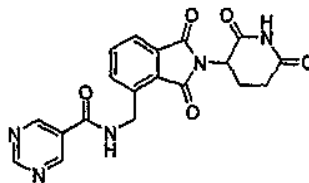
(ДМСО-d₆) δ 22,0, 30,9, 38,3, 48,9, 121,9, 127,2, 131,2, 131,6, 133,0, 134,7, 143,5, 143,6, 144,5, 147,7, 163,4, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для C₁₉H₁₅N₅O₅•0,5H₂O: C, 56,71; H, 4,01; N, 17,41. Знайдено: C, 56,64; H, 3,75; N, 17,28.

5.114. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід хіноксалін-2-карбонової кислоти



Суміш 2-хіноксалінкарбонової кислоти (0,35 г, 2,0 ммоль) і CDI (0,39 г, 2,4 ммоль) у ДМФА (25 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 90 хвилин. Додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль) і триетиламін (0,61 г, 6,0 ммоль) і суміш залишали перемішуватися на 16 годин. Суміш виливали у воду, що приводило до випадання в осад продукту, що фільтрували, промивали додатково водою (40 мл) і висушували з одержанням 0,61 г, з 69% виходом: т.пл. >260°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,07-2,12 (м, 1H), 2,56-2,65 (м, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), 5,05 (д, J=6,3 Гц, 2H), 5,19 (дд, J=12,6 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 7,78-7,83 (м, 3H), 7,98-8,04 (м, 2H), 8,19-8,24 (м, 2H), 9,50 (с, 1H), 9,76 (т, J=6,3 Гц, 1H), 11,16 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 22,0, 30,9, 38,4, 48,9, 121,9, 127,2, 129,1, 129,4, 131,3, 131,6, 132,0, 133,1, 134,8, 138,7, 139,8, 143,0, 143,8, 144,1, 163,7, 167,0, 167,6, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для C₂₃H₁₇N₅O₅•0,5H₂O: C, 61,06; H, 4,01; N, 15,47. Знайдено: C, 61,19; H, 3,95; N, 15,37.

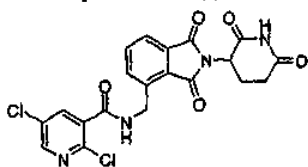
5.115. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід піримідин-5-карбонової кислоти



Суміш піримідин-5-карбонової кислоти (0,25 г, 2,0 ммоль) і CDI (0,39 г, 2,4 ммоль) у ДМФА (25 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 2 годин. Додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль) і триетиламін (0,61 г, 6,0 ммоль) і суміш залишали перемішуватися на 16 годин. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол при елююванні сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,39 г продукту з 50% виходом: т.пл. >260°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,05-2,10 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,83-2,91 (м, 1H), 4,98 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,18 (дд, J=12,4 Гц,

$J=5,4$ Гц, 1H), 7,84 (с, 3H), 9,24 (с, 2H), 9,35 (с, 1H), 9,52 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 11,16 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,0, 30,9, 38,3, 48,9, 122,1, 127,3, 127,5, 131,6, 133,4, 134,9, 138,4, 156,0, 160,1, 163,5, 167,0, 167,5, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: С, 57,23; Н, 3,94; N, 17,56. Знайдено: С, 57,27; Н, 3,71; N, 17,27.

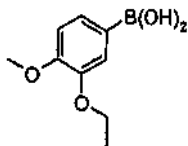
5.116. 2,5-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]нікотинамід



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль), 2,5-дихлорпіридин-3-карбонілхлориду (0,42 г, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,61 г, 6,0 ммоль) у ТГФ (30 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш упарювали і залишок хроматографували з застосуванням градієнта хлористий метилен-метанол, при елюванні сумішшю 95:5 хлористий метилен-метанол з одержанням 0,50 г продукту (вихід 54%): т.пл. $>260^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,53-2,58 (м, 2H), 2,83-2,97 (м, 1H), 4,93 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,17 (дд, $J=12,5$ Гц, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,82-7,91 (м, 3H), 8,28 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 9,35 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 38,3, 48,9, 122,1, 127,3, 130,3, 131,6, 133,4, 134,9, 148,8, 164,1, 166,9, 167,5, 169,8, 172,8. Аналітично обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: С, 51,68; Н, 3,12; N, 12,05. Знайдено: С, 51,64; Н, 3,05; N, 11,98.

5.117. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-(3-етокси-4-метоксифеніл)піридин-2-карбонової кислоти

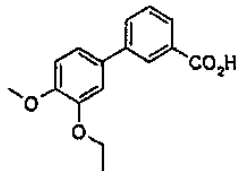
5.117.1. 3-Етоксифеніл-4-метоксифенілборонова кислота



Суміш 4-бром-2-етокси-1-метоксифенолу (4,00 г, 17,3 ммоль) у ТГФ (75 мл) охолоджували до -78°C ; під час охолодження утворювався осад. По краплях додавали $t\text{-BuLi}$ (22,4 мл, 1,7M у пентані, 38,1 ммоль) при утриманні температури при -78°C . Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години після завершення додавання. Додавали $\text{B}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (9,76 г, 51,9 ммоль). Суміш залишали поступово відігріватися до кімнатної температури і потім перемішували в атмосфері азоту протягом 16 годин. Додавали 3N HCl (20 мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Суміш виливали у воду (100 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (3 x 75 мл) і об'єднані ефірні шари промивали водою (3 x 75 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 3,15 г продукту з 93% виходом: ^1H -

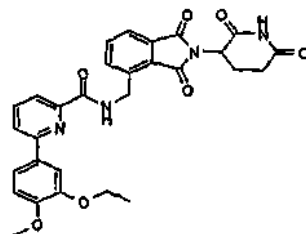
ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,32 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,99 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35-7,37 (м, 2H).

5.117.2. 3'-Етоксифеніл-4'-метоксифеніл-3-карбонова кислота



6-Бромнікотинуову кислоту (2,02 г, 10,0 ммоль) розчиняли в DME (80 мл) в атмосфері азоту. Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,58 г, 0,5 ммоль) і отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин. Додавали 3-етокси-4-метоксифенілборонову кислоту (2,4 г, 12,2 ммоль) і 2N Na_2CO_3 (40 мл, 80 ммоль) і отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 24 годин. Суміш виливали в 300 мл води й екстрагували етилацетатом (3 x 200 мл), продукт випадав в осад при відстоюванні з одержанням 2,05 г продукту з 76% виходом: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,53 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 4,22 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,91-8,02 (м, 2H), 8,12 (дд, $J=6,9$ Гц, $J=1,5$ Гц, 1H).

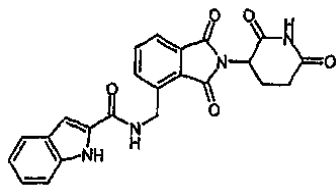
5.117.3. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 6-(3-етокси-4-метоксифеніл)піридин-2-карбонової кислоти



Суміш 3'-етокси-4'-метоксифеніл-3-карбонової кислоти (0,55 г, 2,0 ммоль) і CDI (0,39 г, 2,4 ммоль) у ДМФА (30 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 90 хвилин. Додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,65 г, 2,0 ммоль) і триетиламін (0,61 г, 6,0 ммоль) і суміш залишали перемішуватися на 3 години. Суміш виливали у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3 x 150 мл), висушували (MgSO_4) і упарювали з одержанням 0,75 г продукту у вигляді біло-жовтої твердої речовини (вихід 69%): т.пл. $196-198^\circ\text{C}$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,36 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 2,05-2,10 (м, 1H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,18 (кв., $J=6,3$ Гц, 2H), 5,02 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 5,20 (дд, $J=12,7$ Гц, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,74-7,83 (м, 4H), 7,87-7,94 (м, 2H), 8,03 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 9,56 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 11,18 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 14,8, 22,0, 31,0, 38,6, 49,0, 55,5, 64,0, 111,8, 119,8, 120,0, 122,0, 122,4, 127,3, 130,1, 131,7, 133,3, 134,9, 138,6, 139,1, 148,2, 149,2, 150,5, 155,1, 164,5,

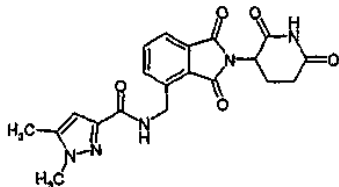
167,0, 167,8, 169,8, 172,7. Аналітично обчислено для $C_{29}H_{26}N_4O_7 \cdot 0,5 H_2O$: С, 63,15; Н, 4,93; N, 10,16. Знайдено: С, 63,36; Н, 4,80; N, 10,19.

5.118. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід 1Н-індол-2-карбонової кислоти



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,0 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії, 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону *** (0,7 г, 2,0 ммоль) у ДМФА (30 мл). Після перемішування протягом *** додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,3 г, 2,4 ммоль) і індол-2-карбонову кислоту (0,4 г, 2,2 ммоль). Реакцію ініціювали шляхом додавання гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (0,6 г, 3,0 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали в холодну воду (120 мл) і екстрагували з EtOAc (3x50 мл). Об'єднаний EtOAc розчин промивали водою (3 x 40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували ($MgSO_4$). Розчинник видаляли і твердий залишок суспендували з гарячим ацетоном (20 мл) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]аміду 1Н-індол-2-карбонової кислоти (0,6 г, 70%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. $>260^\circ C$; 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 2,08-2,11 (м, 1H), 2,56-2,65 (м, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), 4,99 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 5,15-5,22 (дд, $J=5,4$ і 12,7 Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 3H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,75-7,83 (м, 3H), 9,15 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H), 11,64 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 22,00, 30,34, 37,92, 48,89, 102,95, 112,31, 119,78, 121,54, 121,92, 123,45, 127,04, 127,14, 131,18, 131,57, 133,06, 134,33, 136,54, 139,29, 161,52, 166,97, 167,55, 169,83, 172,75. Аналітично обчислено для $C_{23}H_{18}N_4O_5 + 0,24 H_2O$: С, 63,54; Н, 4,28; N, 12,89. Знайдено: С, 63,39; Н, 4,38; N, 12,80.

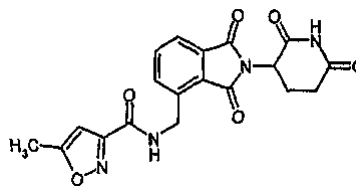
5.119. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід 1,5-диметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти



1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (1,0 г, 6,6 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1,5-диметил-1Н-піразол-3-карбонілхлорид (0,4 г, 2,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

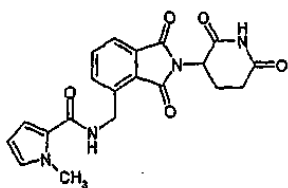
Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл). CH_2Cl_2 розчин промивали водою (2 x 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували ($MgSO_4$). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (Si_2 , $CH_2Cl_2:CH_3OH$ 97,5:2,5) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]аміду 1,5-диметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (0,3 г, 38%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. $213-215^\circ C$; 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,50-2,64 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 4,86 (д, ***), 5,13-5,20 (дд, $J=5,1$ і 12,4 Гц, 1H), 6,44(с,1H), 7***, 8,69 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 10,66, 21,97, 30,93, 36,39, 37,80, 48,86, 105,53, 121,71, 127,01, 131,51, 132,78, 134,70, 139,60, 140,35, 144,26, 161,91, 167,00, 167,56, 169,83, 172,75. Аналітично обчислено для $C_{20}H_{19}N_5O_5 + 0,4 H_2O$: С, 57,66; Н, 4,79. N, 16,81. Знайдено: С, 57,85; Н, 4,80; N, 16,64.

5.120. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-13-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти



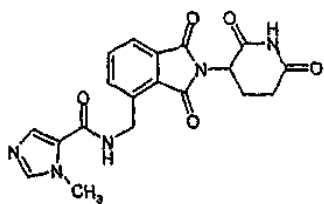
1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (1,0 г, 6,6 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 5-метилізоксазол-3-карбонілхлорид (0,4 г, 2,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл). CH_2Cl_2 розчин промивали водою (2 x 40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували ($MgSO_4$). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (Si_2 , $CH_2Cl_2:CH_3OH$ 97,5:2,5), з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]аміду 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (0,4 г, 44%) у вигляді ясно-коричневої твердої речовини: т.пл. $207-209^\circ C$; 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,50-2,64 (м, 2H), 2,84-2,98 (м, 1H), 4,91 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,13-5,20 (дд, $J=5,4$ і 12,6 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 7,69-7,87 (м, 3H), 9,35 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 11,82, 21,97, 30,92, 38,00, 48,88, 101,35, 121,99, 127,18, 131,55, 132,87, 134,84, 138,39, 158,61, 159,15, 166,93, 167,47, 169,81, 171,36, 172,84. Аналітично обчислено для $C_{19}H_{16}N_4O_6 + 0,2 H_2O$: С, 57,03; Н, 4,14; N, 14,00. Знайдено: С, 57,34; Н, 3,99; N, 13,70.

5.121. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід 1-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти



Суміш 1-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (0,3 г, 2,6 ммоль) і карбонілдіімідазолу (0,5 г, 3,0 ммоль) у ДМФА (30 мл) перемішували протягом 2 годин. Додавали триетиламін (0,8 г, 6,0 ммоль), потім додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 75°C (масляна баня) протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок перемішували з EtOAc (80 мл) і водою (30 мл). Розчин у EtOAc промивали водою (2 x 40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (Si₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 97,5:2,5) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]аміду 1-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (0,2 г, 25%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,86 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,13-5,20 (дд, J=5,5 і 12,7 Гц, 1H), 6,04 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,88-6,93 (м, 2H), 7,70-7,86 (м, 3H), 8,63 (т, J=5,8 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 21,98, 30,93, 36,19, 37,47, 48,86, 106,75, 112,63, 121,73, 124,98, 126,95, 128,07, 131,49, 132,96, 134,76, 140,06, 161,56, 166,98, 167,58, 169,82, 172,74. Аналітично обчислено для C₂₀H₁₈N₄O₅+0,18 H₂O+0,1 простий ефір: С, 60,49; Н, 4,82; N, 13,83. Знайдено: С, 60,54; Н, 4,74; N, 13,50.

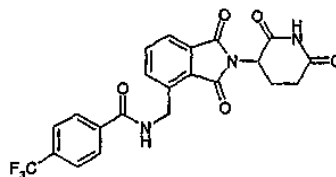
5.122. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід 3-метил-3Н-імідазол-4-карбонової кислоти



Суміш 1-метил-1Н-імідазол-5-карбонової кислоти (0,3 г, 2,6 ммоль) і карбонілдіімідазолу (0,5 г, 3,0 ммоль) у ДМФА (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали триетиламін (0,8 г, 6,0 ммоль), потім додавали гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (***) ммоль). Суміш перемішували при 75°C (масляна баня) протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc (100 мл) і промивали водою (2 x 40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (Si₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 97,5:2,5) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]аміду 3-метил-3Н-імідазол-

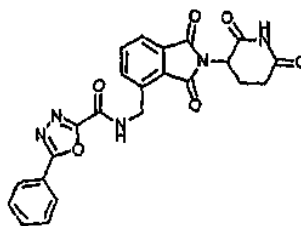
4-карбонової кислоти (0,2 г, 28%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. >260°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,50-2,64 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 4,89 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,13-5,20 (дд, J=5,2 і 12,5 Гц, 1H), 7,68-7,84 (м, 5H), 8,94 (т, J=5,5 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 21,98, 30,93, 33,51, 37,44, 48,88, 121,88, 125,45, 127,05, 131,52, 132,29, 133,09, 134,83, 139,42, 142,08, 160,25, 166,94, 167,53, 169,82, 172,74. Аналітично обчислено для C₁₉H₁₇N₅O₅+0,13 H₂O+0,1 Et₂O: С, 57,52; Н, 4,54; N, 17,29. Знайдено: С, 57,23; Н, 4,27; N, 16,95.

5.123. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-4-трифторметилбензамід



Суміш гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,97 г, 3,0 ммоль), 4-(трифторметил)-бензоїлхлорид (0,63 г, 3,0 ммоль) і триетиламін (0,61 г, 6,00 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш концентрували, залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі з застосуванням градієнта метанол-CH₂Cl₂ при елюванні продукту сумішшю 5:95 метанол-CH₂Cl₂. Отриману тверду речовину перемішували в ефірі протягом 5 годин, фільтрували і висушували з одержанням 0,66 г продукту у вигляді білої твердої речовини, з 48% виходом: т.пл. 238-240°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв, 240 нм, 50/50 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,90 (99,09%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,07-2,12 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,97 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,18 (дд, J=12,6 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 7,74-7,91 (м, 5H), 8,13 (д, J=8,1 Гц, 2H), 9,39 (т, J=5,7 Гц, 1H), 11,16 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ 22,0, 31,0, 38,5, 48,9, 122,0, 123,9 (кв., J=270,8 Гц), 125,5 (кв., J=3,75 Гц), 127,2, 128,3, 131,4 (кв., J=31,5 Гц), 131,6, 133,2, 134,9, 137,7, 138,9, 165,5, 167,0, 167,5, 169,9, 172,8; Аналіз, обчислене для C₂₂H₁₆N₅O₅F₃: С, 57,52; Н, 3,51; N, 9,15. Знайдено: С, 57,35; Н, 3,23; N, 8,97.

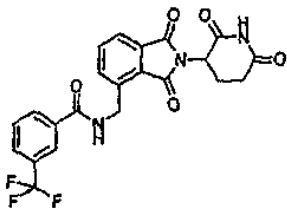
5.124. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]амід 5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-карбонової кислоти



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (1,55 г, 4,8 ммоль) у CH₃CN (15 мл), додавали триетиламін (1,67 мл, 11,98 ммоль) і 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-карбонілхлорид (1,0 г, 4,8

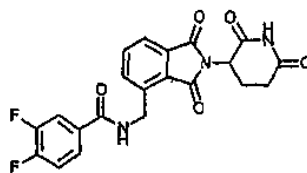
моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години й одержували суспензію. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину промивали CH_3CN (20 мл), водою (2 x 20 мл), EtOAc (20 мл) і MeOH (20 мл) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду 5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (1,34 г, 61%): т.пл. 279-281°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=4,90 хв. (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,08-2,10 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,98 (д, J=5 Гц, 1H), 5,18 (дд, J=5, 13 Гц, 1H), 7,62-7,72 (м, 3H), 7,85 (розширений, 3H), 8,09-8,12 (м, 2H), 9,97 (т, J=5 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,90, 30,85, 38,24, 48,82, 122,07, 122,70, 126,98, 127,16, 129,46, 131,49, 132,58, 133,03, 134,77, 137,63, 153,51, 158,29, 164,94, 166,84, 167,42, 169,74, 172,67. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6$: С, 60,13; Н, 3,73; N, 15,24. Знайдено: С, 56,69; Н, 3,34; N, 15,41.

5.125. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-трифторметилбензамід



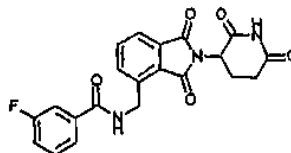
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (80 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 3-трифторметилбензоїлхлорид (0,42 мл, 2,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину промивали CH_2Cl_2 (15 мл) ***. Тверду речовину потім перекристалізовували *** з одержанням [4-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-трифторметилбензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,5 г, 54%): т.пл. 241-243°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=4,4 хв. (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 1H), 4,96 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,46-7,84 (м, 6H), 9,33 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,96, 30,92, 38,49, 48,86, 106,93, 110,58, 110,69, 110,82, 110,93, 121,99, 127,21, 131,54, 133,20, 134,83, 137,42, 138,62, 160,51, 160,67, 163,78, 163,95, 164,10, 166,92, 167,48, 169,81, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_5$: С, 59,02; Н, 3,54; N, 9,83; F, 8,89. Знайдено: С, 58,90; Н, 3,15; N, 9,73; F, 9,08.

5.126. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-дифторбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 3,4-дифторбензоїлхлорид (0,5 г, 2,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш гасили MeOH (1 мл) і фільтрували. Тверду речовину промивали CH_2Cl_2 (5 мл) і потім розчиняли в ацетоні (4 мл). До розчину додавали ефір (10 мл) і гексан (10 мл) і отриману суспензію фільтрували з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-дифторбензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,7 г, 75%): т.пл. 218-220°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/мін, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=4,1 хв. (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,51-2,64 (м, 2H), 2,87-2,93 (м, 1H), 4,95 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,55-8,01 (м, 6H), 9,26 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,96, 30,92, 39,20, 48,86, 116,77, 116,65, 116,89, 117,51, 117,74, 121,95, 124,75, 124,80, 124,85, 124,89, 127,18, 131,28, 131,32, 131,39, 131,53, 133,15, 134,82, 138,86, 147,42, 147,59, 149,70, 149,87, 150,68, 150,85, 153,02, 153,19, 164,45, 166,93, 167,49, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для *** С, 59,02; Н, 3,54; N, 9,83, F 8,89. Знайдено: С, 59,12; ***, F 8,86.

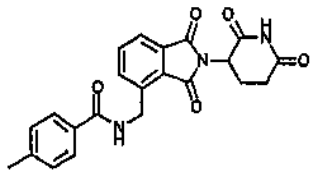
5.127. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фторбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 3-фторбензоїлхлорид (0,45 г, 2,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш гасили MeOH (1 мл) і концентрували у вакуумі. Отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 3% MeOH у CH_2Cl_2 протягом 10 хв., потім 5% MeOH у CH_2Cl_2 протягом 10 хв.) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фторбензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,7 г, 77%): т.пл. 215-217°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=3,2 хв. (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,07-2,12 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 2H), 2,87-2,93 (м, 1H), 4,96 (д, J=5,8

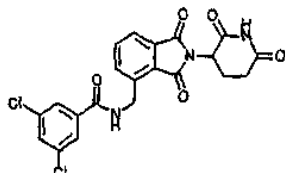
Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,39-7,84 (м, 7H), 9,26 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 21,97, 30,92, 38,40, 48,86, 114,29, 118,49, 121,92, 123,50, 127,15, 130,62, 131,52, 133,09, 134,82, 136,31, 138,97, 163,69, 165,31, 166,94, 167,51, 169,83, 172,74. Аналітично обчислено для C₂₁H₁₆FN₃O₅: C, 61,61; H, 3,94; N, 10,26; F, 4,64; Знайдено: C, 61,36; H, 3,84; N, 10,00; F, 4,74.

5.128. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і пара-толуолхлорид (0,43 г, 2,8 ммоль). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш гасили MeOH (1 мл) і промивали H₂O (40 мл), 1н HCl (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Отриману суміш очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 3% MeOH у CH₂Cl₂) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,5 г, 61%): т.пл. 218-220°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/мін, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t=3,3 (97%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 1H), 4,94 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 2H), 9,07 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 20,93, 31,97, 30,92, 38,26, 48,85, 121,81, 127,08, 127,30, 128,87, 131,11, 131,51, 132,98, 134,77, 139,47, 141,35, 166,47, 166,97, 167,54, 169,83, 172,74. Аналітично обчислено для C₂₂H₁₉N₃O₅: C, 65,18; H, 4,72; N, 10,36. Знайдено: C, 64,78; H, 4,72; N, 10,07.

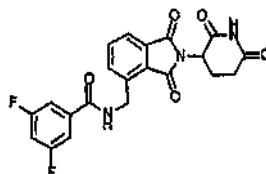
5.129. 3,5-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 3,5-дифторбензоїлхлорид (0,59 г, 2,8 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Потім реа-

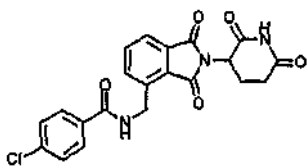
кційну суміш гасили MeOH (1 мл) і промивали H₂O (40 мл), 1н HCl (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі й отриману суміш перемішували з ацетоном (10 мл). Отриману суспензію фільтрували і тверду речовину промивали ацетоном і висушували у вакуумній печі з одержанням 3,5-дихлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, 76%): т.пл. 250-252°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 50/50 (CH₃CN/H₂O): t=4,3 хв. (96%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,05-2,11 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 1H), 4,95 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,76-7,94 (м, 6H), 9,37 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 21,97, 30,92, 38,54, 48,86, 121,99, 126,20, 127,21, 130,82, 131,52, 133,27, 134,32, 134,83, 137,11, ***, 166,92, 167,47, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для C, 21***, H, 3,28; N, 9,13; Cl, 15,41. Знайдено: C, 54,93; H, 2,96; N, 9,01; Cl, 15,62.

5.130. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,5-дифторбензамід



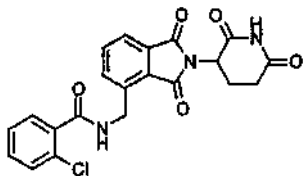
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH₂Cl₂ (60 мл) додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 3,5-дифторбензоїлхлорид (0,5 г, 2,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Потім реакційну суміш гасили MeOH (1 мл) і промивали H₂O (40 мл), 1н HCl (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі й отриману суміш очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 3% MeOH у CH₂Cl₂ протягом 10 хв., потім 5% MeOH у CH₂Cl₂ протягом 10 хв.) з одержанням M-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,5-дифторбензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,5 г, 54%): т.пл. 218-220°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t=4,4 хв. (99%); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 1H), 4,96 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,46-7,84 (м, 6H), 9,33 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 21,96, 30,92, 38,49, 48,86, 106,93, 110,58, 110,69, 110,82, 110,93, 121,99, 127,21, 131,54, 133,20, 134,83, 137,42, 138,62, 160,51, 160,67, 163,78, 163,95, 164,10, 166,92, 167,48, 169,81, 172,73. Аналітично обчислено для C₂₁H₁₅F₂N₃O₅: C, 59,02; H, 3,54; N, 9,83. Знайдено: C, 58,90; H, 3,15; N, 9,73.

5.131. 4-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали триетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 4-хлорбензоїлхлорид (***) ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш гасили MeOH (1 мл). Потім суспензію фільтрували і тверду речовину промивали CH_2Cl_2 (10 мл) з одержанням 4-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,5 г, 52%): т.пл. 233-235°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=4,7 хв. (99%); ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,84-2,93 (м, 1H), 4,95 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,15-5,20 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,56-7,59 (дд, J=1,7, 6,8 Гц, 2H), 7,72-7,83 (м, 3H), 7,93-7,96 (дд, J=1,8, 6,8 Гц, 2H), 9,23 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 21,97, 30,92, 38,38, 48,86, 121,90, 127,15, 128,45, 129,25, 131,53, 132,65, 133,09, 134,80, 136,28, 139,08, 165,57, 166,94, 167,51, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{O}_5$: С, 59,23; Н, 3,79; N, 9,87; Cl, 8,33. Знайдено: С, 59,27; Н, 3,42; N, 9,75; Cl, 8,57.

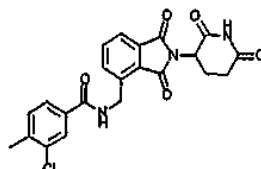
5.132. 2-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 2-хлорбензоїлхлорид (0,5 г, 2,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили MeOH (1 мл) і потім промивали H_2O (40 мл), 1N HCl (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSO_4 . Органічний шар концентрували у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO -сілікагелі (елюент: 3% MeOH у CH_2Cl_2 протягом 10 хв., потім 5% MeOH у CH_2Cl_2 протягом 10 хв.) з одержанням 2-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,55 г, 60%): т.пл. 209-211°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=3,0 хв. (99%); ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,87-2,93 (м, 1H), 4,92 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,14-5,20 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,39-7,57 (м,

4H), 7,82-7,89 (м, 3H), 9,12 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 21,96, 30,91, 38,10, 48,86, 121,95, 127,15, 128,97, 129,62, 129,83, 130,94, 131,54, 133,10, 134,80, 136,49, 138,74, 166,77, 166,93, 167,48. ***. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{O}_5$: С, 59,23; Н, 3,79; ***. Знайдено: С, 59,24; Н, 3,45; N, 9,71, Cl 8,32.

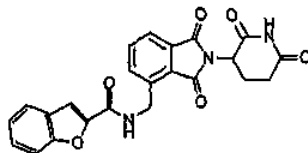
5.133. 3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 3-хлор-4-метилбензойну кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль). До реакційної суміші потім додавали гідрохлорид

1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок перемішували в H_2O (50 мл). Утвориться суспензія і після фільтрування тверду речовину повторно суспендували в ацетоні (20 мл). Суспензію фільтрували з одержанням 3-хлор-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-метилбензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,75 г, 79%): т.пл. 249-251°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=6,8 хв. (97%); ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,96 (м, 1H), 4,94 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,15-5,20 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,47-7,97 (м, 6H), 7,82-7,89 (м, 3H), 9,22 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 19,55, 21,97, 30,92, 38,36, 48,86, 121,89, 126,07, 127,15, 127,60, 131,22, 131,52, 133,11, 133,33, 134,80, 139,06, 139,10, 165,13, 166,94, 167,50, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{O}_5$: С, 60,08; Н, 4,12; N, 9,55; Cl, 8,06. Знайдено: С, 59,69; Н, 4,15; N, 9,60; Cl, 8,08.

5.134. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензофуран-2-карбонової кислоти

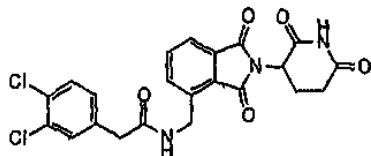


До перемішуваної суспензії 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і

бензофуран-2-карбонову кислоту (0,39 г, 2,4 ммоль). До реакційної суміші потім додавали гідроклорид

1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). CH_2Cl_2 розчин промивали водою (2х30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 30% EtOAc у CH_2Cl_2 протягом 10 хв., потім 40% EtOAc у CH_2Cl_2 протягом 10 хв.) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду бензофуран-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,59 г, 63%): т.пл. 292-295°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=4,3 хв. (98%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,09-2,10 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 2H), 2,84-2,93 (м, 1H), 4,97 (д, J=5,0 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,33-7,84 (м, 8H), 9,40 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,97, 30,92, 37,90, 48,87, 109,90, 111,79, 121,95, 122,81, 123,74, 126,96, 127,09, 127,15, 131,54, 133,02, 134,83, 138,71, 148,71, 154,27, 158,52, 166,94, 167,51, 169,82, 172,74. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6+0,2 \text{ H}_2\text{O}$: С, 63,51; Н, 4,03; N, 9,66. Знайдено: С, 63,45; Н, 3,76; N, 9,52.

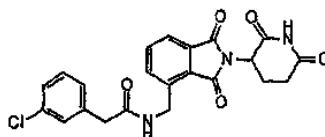
5.135. 2-(3,4-дихлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідроклориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 3,4-дихлорфенілоцтову кислоту (0,49 г, 2,4 ммоль). До суміші потім додавали гідроклорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). CH_2Cl_2 розчин промивали водою (2 x 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі. Отримане масло тверднуло при відстоюванні і суміш перемішували в ацетоні (10 мл), потім у MeOH (10 мл). Отриману тверду речовину фільтрували і висушували у вакуумній печі з одержанням 2-(3,4-дихлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,69 г, 67%): т.пл. 163-165°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=6,5 хв. (98%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,52-2,63

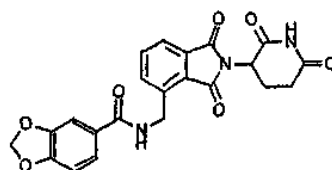
(м, 2H), 2,84-2,92 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 4,73 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,26-7,82 (м, 6H), 8,69 (т, J=6 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,95, 30,90, 37,92, 40,80, 48,83, 121,95, 127,16, 129,13, 129,58, 130,29, 130,65, 131,15, 131,52, 133,31, 134,68, 137,19, 138,92, 166,88, 167,39, 169,77, 172,72. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5+0,2 \text{ H}_2\text{O}$: С, 55,29; Н, 3,67; N, 8,79; Cl, 14,84. Знайдено: С, 55,19; Н, 3,33; N, 8,83; Cl, 14,71.

5.136. 2-(3-хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



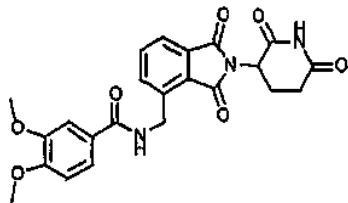
До перемішуваної суспензії гідроклориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 3-хлорфенілоцтову кислоту (0,41 г, 2,4 ммоль). До реакції потім додавали гідроклорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). Розчин CH_2Cl_2 промивали водою (2 x 30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 30% EtOAc у CH_2Cl_2 протягом 10 хв., потім збільшення до 60% EtOAc у CH_2Cl_2 протягом 20 хв.) з одержанням 2-(3-хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду у вигляді білої твердої речовини (0,73 г, 76%): т.пл. 185-187°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=4,2 хв. (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 4,73 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,13 Гц, 1H), 7,23-7,82 (м, 7H), 8,70 (т, J=6 Гц, ***). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,95, 30,90, 37,87, 41,***, 126,40, 127,15, 127,82, 128,94, 130,04, 131,52, 132,74, 133,25, 134,66, 138,54, 139,01, 166,88, 167,41, 169,77, 170,03, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{O}_5$: С, 60,08; Н, 4,12; N, 9,55; Cl, 8,06. Знайдено: С, 59,92; Н, 3,85; N, 9,55; Cl, 8,37.

5.137. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і піперонілоїлхлорид (0,5 г, 2,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш гасили додаванням MeOH (1 мл). Суспензію фільтрували і тверду речовину промивали CH_2Cl_2 (10 мл) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил] аміду бензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, 85%): т.пл. 231-233°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/мін, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=2,7 (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,86-2,97 (м, 1H), 4,92 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,14-5,20 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,45-7,85 (м, 5H), 9,00 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ : 21,97, 30,92, 38,33, 48,85, 101,68, 107,34, 107,90, 121,81, 122,35, 127,08, 127,88, 131,50, 133,01, 134,77, 139,44, 147,36, 149,87, 165,70, 166,96, 167,52, 169,82, 172,74. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7+0,2 \text{ H}_2\text{O}$: С, 60,19; Н, 4,00; N, 9,57. Знайдено: С, 60,15; Н, 3,71; N, 9,46.

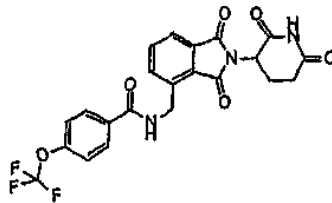
5.138. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-диметоксибензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 3,4-диметоксибензоїлхлорид (**2,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали MeOH (1 мл). Потім реакційну суміш промивали водою (40 мл), 1N HCl (2 x 40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл), висушували над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 0% MeOH у CH_2Cl_2 до 5% MeOH у 10 хв., потім продовжували при цьому співвідношенні протягом 15 хв) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3,4-диметоксибензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, 79%): т.пл. 198-200°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=2,2 хв.(99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 3,81 (с, 6H), 4,94 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,14-5,20 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51-7,58 (м, 2H), 7,83-7,70 (м, 3H), 9,02 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ : 21,97, 30,92, 38,22, 48,86, 55,53, 55,60, 110,67, 110,92, 120,56, 121,80, 126,10, 127,05, 131,50, 133,06, 134,77, 139,66, 148,28, 151,44, 166,09, 166,96, 167,57, 169,83, 172,74. Аналітично обчислено для

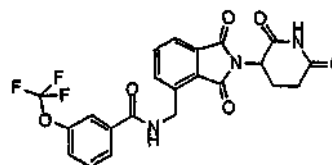
$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7+0,2 \text{ H}_2\text{O}$: С, 60,71; Н, 4,74; N, 9,23. Знайдено: С, 60,39; Н, 4,51; N, 8,99.

5.139. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-трифторметоксибензамід



До перемішуваної суспензії 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону гідрохлориду (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 4-трифторметоксибензоїлхлорид (0,6 г, 2,8 ммоль). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили MeOH (1 мл), промивали водою (40 мл), 1N HCl (2 x 40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл), висушували над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 0% MeOH у CH_2Cl_2 до 5% MeOH у 10 хв, потім елюювали при цьому співвідношенні протягом 15 хв) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-трифторметоксибензаміду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,8 г, 78%): т.пл. 163-165°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=7,3 хв. (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,07-2,10 (м, 1H), 2,51-2,64 (м, 2H), 2,91-2,92 (м, 1H), 4,96 (д, J=5,7 Гц, ***,1 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,74 (***) 8,07 (дд, J=6,8, 1,9 Гц, 2H), 9,28 (т, J=6 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ : 21,97, 30,92, 38,44, 118,23, 120,68, 121,64, 121,90, 127,15, 129,30, 129,67, 131,53, 133,01, 133,07, 134,80, 139,03, 150,39, 150,42, 165,39, 166,94, 167,51, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$: С, 55,59; Н, 3,39; N, 8,84; F, 11,99. Знайдено: С, 55,43; Н, 3,00; N, 8,76; F, 11,77.

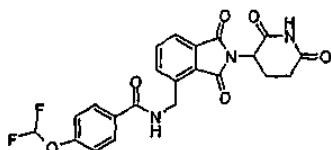
5.140. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-трифторметоксибензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,70 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,80 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і бензофуран-2-карбонову кислоту (0,39 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній

температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок перемішували з водою і фільтрували. Отриману тверду речовину розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл) і очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 0% MeOH у CH_2Cl_2 до 5% MeOH у 10 хв., потім елюювали при цьому співвідношенні протягом 15 хв.) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-трифторметоксибензаміду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,75 г, 73%): т.пл. 162-164°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=7,2 хв(99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,50-2,64 (м, 2H), 2,86-2,93 (м, 1H), 4,97 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,57-7,99 (м, 7H), 9,34 (т, J=5,7 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ : 21,91, 30,86, 38,37, 48,81, 118,26, 119,78, 121,67, 121,89, 123,95, 126,37, 127,12, 130,57, 131,48, 133,12, 134,78, 136,02, 138,83, 148,27, 148,30, 164,93, 166,83, 167,45, 169,76, 172,68. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$: С, 55,59; Н, 3,39; N, 8,84; F, 11,99. Знайдено: С, 55,53; Н, 3,01; N, 8,70; F, 11,94.

5.141. 4-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід

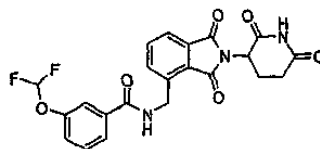


До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,70 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,82 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 4-дифторметоксибензойну кислоту (0,45 г, 2,4 ммоль), потім гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). Розчин CH_2Cl_2 промивали водою (2 x 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 0% MeOH у CH_2Cl_2 до 5% MeOH у 10 хв., потім елюювали при цьому співвідношенні протягом 15 хв.) з одержанням

4-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду у вигляді жовтої твердої речовини (0,63 г, 64%): т.пл. 155-157°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=4,2 хв.(97%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,85-2,92 (м, 1H), 4,95 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,16-5,21 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,28-7,30 (м, 2H), 7,36 (т, J=73,5 Гц, 1H), 7,72-7,86 (м, 3H), 7,98-8,02 (м, 2H), 9,18 (т, J=5,8 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ : 21,97, 30,92, 38,34, 48,86,

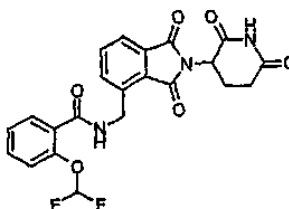
112,61, 116,03, 117,97, 119,45, 121,87, 127,13, 129,45, 130,55, 131,52, 133,05, 134,79, 139,22, 153,30, 165,60, 166,95, 167,52, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: С, 57,77; Н, 3,75; N, 9,19; F, 8,31. Знайдено: С, 57,67; Н, 3,59; N, 9,01; F, 8,22.

5.142. 3-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



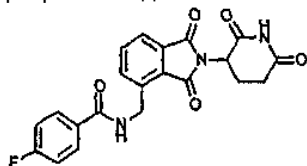
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,70 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,82 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 3-дифторметоксибензойну кислоту (0,45 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). Розчин CH_2Cl_2 потім промивали водою (2 x 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 0% MeOH у CH_2Cl_2 до 5% MeOH у 10 хв., потім елюювали при цьому співвідношенні протягом 15 хв.) з одержанням 3-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,64 г, 65%): т.пл. 164-166°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=3,6 хв. (99%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 1H), 4,92 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,14-5,20 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 6,97-7,86 (м, 8H), 8,97 (т, J=6,0 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ : 21,95, 30,91, 38,29, 48,86, 113,18, 116,60, 119,08, 120,02, 121,91, 125,34, 127,12, 128,74, 129,58, 131,48, 131,54, 113,18, 116,60, 119,08, 120,02, 121,91, 125,34, 127,12, 127,74, 128,58, 131,48, 131,54, 132,96, 134,64, 138,89, 147,66, 165,60, 166,94, 167,51, 169,81, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: С, 57,77; Н, 3,75; N, 9,19; F, 8,31. Знайдено: С, 57,62; Н, 3,60; N, 8,99; F, 8,32.

5.143. 2-дифторметокси-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-ізоіндол-4-ілметил]бензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,70 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,82 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 2-дифторметоксибензойну кислоту (0,45 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). Розчин CH_2Cl_2 потім промивали водою (2 x 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент 0% MeOH у CH_2Cl_2 до 5% MeOH у CH_2Cl_2 ***, потім елюювали при цьому співвідношенні протягом 15 хв.) з одержанням 4-дифторметокси-M-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]бензаміду у вигляді твердої речовини (0,64 г, 65%): т.пл. 164-166°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=3,6$ (99%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 1H), 4,92 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,14-5,20 (дд, $J=5, 12$ Гц, 1H), 6,97-7,86 (м, 8H), 8,97 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 21,95, 30,91, 38,29, 48,86, 113,18, 116,60, 119,08, 120,02, 121,91, 125,34, 127,12, 128,74, 129,58, 131,48, 131,54, 132,96, 134,64, 138,89, 147,66, 165,60, 166,94, 167,51, 169,80, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: С, 57,77; Н, 3,75; N, 9,19; F, 8,31. Знайдено: С, 57,62; Н, 3,60; N, 8,99; F, 8,32.

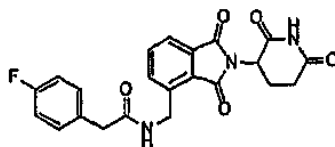
5.144. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фторбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,16 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (0,45 г, 2,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали MeOH (1 мл). Після фільтрування отриману тверду речовину промивали CH_2Cl_2 , потім перекристалізовували з CH_3OH з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фторбензаміду у вигляді білої твердої речовини (0,5 г, 59%): т.пл. 233-235°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=3,6$ (96%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,95 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, $J=5, 12$ Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,72-7,86 (м, 3H), 7,96-8,03 (м, 2H), 9,18 (т, $J=6$ Гц, 1H), 11,15 (с,

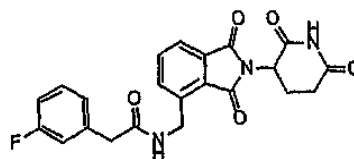
1H). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 21,97, 30,92, 38,35, 48,86, 115,15, 115,44, 121,87, 127,12, 129,91, 130,03, 130,37, 131,52, 133,05, 134,80, 139,21, 162,35, 165,54, 165,64, 166,95, 167,52, 169,82, 172,74. Аналітично обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5$: С, 66,61; Н, 3,94; N, 10,26; F, 4,64. Знайдено: С, 61,53; Н, 3,82; N, 10,20; F, 4,72.

5.145. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-фторфеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,70 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,82 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 4-фторфеніл оцтову кислоту (0,37 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). Розчин CH_2Cl_2 промивали водою (2 x 30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Органічний розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 0% MeOH у CH_2Cl_2 до 5% MeOH у 10 хв., потім елюювали при цьому співвідношенні протягом 15 хв.) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду у вигляді білої твердої речовини (0,64 г, 65 %): т.пл. 214-216°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=3,0$ хв.(99%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 4,72 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, $J=5, 12$ Гц, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,78-7,81 (м, 2H), 8,67 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 11,14 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 21,95, 30,90, 37,83, 41,17, 48,82, 114,77, 115,05, 121,89, 127,12, 130,81, 130,92, 131,51, 132,24, 132,28, 133,19, 134,67, 139,09, 159,42, 162,62, 166,90, 167,42, 169,78, 170,51, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$: С, 62,41; Н, 4,29; N, 9,92; F, 4,49. Знайдено: С, 62,05; Н, 4,18; N, 9,85; F, 4,48.

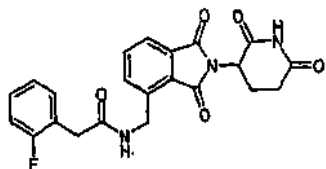
5.146. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фторфеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-

1,3-діону (0,70 г, 2,2 ммоль) у CH_3CN (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,82 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) і 3-фторфенілоцтову кислоту (***) ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,62 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл). Потім розчин CH_2Cl_2 промивали водою (2 x 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 40% EtOAc у CH_2Cl_2 для 5 хв. потім приріст до 80% EtOAc у CH_2Cl_2 на 20 хв.) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фторфеніл)ацетаміду у вигляді білої твердої речовини (0,63 г, 69%): т.пл. 192-194°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=3,0 хв. (98%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 4,73 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5, 12 Гц, 1H), 7,03-7,14 (м, 3H), 7,31-7,39 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,78-7,81 (м, 2H), 8,69 (т, J=6,0 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ : 21,94, 30,90, 37,86, 41,67, 48,82, 113,08, 113,35, 115,69, 115,98, 121,91, 125,19, 125,22, 127,13, 129,98, 130,09, 131,51, 133,22, 134,67, 138,77, 138,87, 139,03, 160,38, 163,60, 166,88, 167,41, 169,78, 170,06, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$: C, 62,41; H, 4,29; N, 9,92; F, 4,49. Знайдено: C, 62,55; H, 4,04; N, 9,80; F, 4,36.

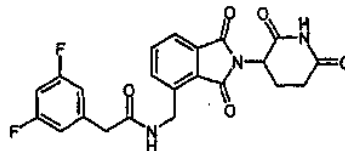
5.147. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(2-фторфеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,82 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 2-фторфенілоцтову кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і розчин промивали водою (40 мл), 1N HCl (2x30 мл), водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=4:6$) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(2-фторфеніл)ацетаміду

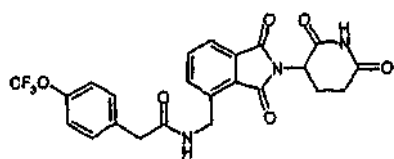
(0,7 г, 79%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 172-174°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=2,87 хв. (98%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,94 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 4,75 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 7,12-7,38 (м, 4H), 7,68-7,86 (м, 3H), 8,70 (т, J=6,0 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,95, 30,90, 35,20, 37,87, 48,83, 114,83 (115,12), 121,88, 122,95 (123,17), 124,14 (124,19), 127,10, 128,60 (128,71), 131,51, 131,85 (131,91), 133,11, 134,68, 139,15, 158,96 (162,20), 166,90, 167,44, 169,59, 169,78, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$: C, 62,41; H, 4,29; N, 9,92; F, 4,49. Знайдено: C, 62,65; H, 4,25; N, 9,95; F, 4,62.

5.148. 2-(3,5-дифторфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



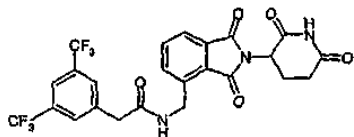
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3,5-дифторфенілоцтову кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували і тверду речовину повторно суспендували в гарячому ацетоні (15 мл) з одержанням 2-(3,5-дифторфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,5 г, 56%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 238-240°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t=3,63 хв. (97%); ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,02-2,07 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 4,73 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 6,89-7,14 (м, 3H), 7,65-7,84 (м, 3H), 8,70 (т, J=5,8 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,94, 30,90, 37,91, 41,41, 48,83, 101,62 (101,95, 102,30), 112,18 (112,28, 112,41, 112,51), 121,95, 127,16, 131,52, 133,29, 134,68, 138,91, 140,24 (140,37, 140,50), 160,39 (160,57, 163,64, 163,82), 166,88, 167,41, 169,53, 169,77, 172,72. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$: C, 59,87; H, 3,88; N, 9,52; F, 8,61. Знайдено: C, 59,66; H, 3,83; N, 9,77; F, 8,47.

5.149. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметоксифеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 4-трифторметоксифенілоцтову кислоту (0,5 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і розчин промивали водою (40 мл), 1н HCl (2х30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=4:6$) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметоксифеніл)ацетаміду (0,7 г, 64%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 134-136°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=6,41$ хв. (98%); ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 4,73 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, $J=5,3$ і 12,7 Гц, 1H), 7,29-7,32 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,40-7,43 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,63-7,82 (м, 2H), 8,72 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21,94, 30,90, 37,85, 41,23, 48,83, 120,81, 118,37 (121,76, 125,15), 121,91, 127,14, 130,91, 131,52, 133,22, 134,65, 135,64, 139,02, 147,02, 166,88, 167,41, 169,78, 170,21, 172,72. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_3$: C, 56,45; H, 3,71; N, 8,59; F, 11,65. Знайдено: C, 56,20; H, 3,39; N, 8,44; F, 11,87.

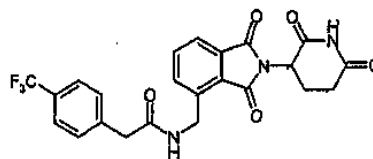
5.150. 2-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3,5-ди-(трифторметил)фенілоцтову кислоту (0,7 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40

мл), 1н HCl (2х30 мл), водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:7) з одержанням 2-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,6 г, 54%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 202-204°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=13,69$ хв. (97%); ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,92 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 4,75 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, $J=5,3$ і 12,7 Гц, 1H), 7,67-7,83 (м, 3H), 8,00 (с, 3H), 8,82 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21,93, 30,89, 37,91, 40,88, 48,83, 117,94, 120,21 (120,26, 120,31), 121,98, 117,94 (121,55, 125,17, 128,75), 127,19, 130,14, 129,28 (129,71, 130,57), 131,54, 133,27, 134,60, 138,86, 139,45, 166,87, 167,39, 169,43, 169,76, 172,71. Аналітично обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_6$: C, 53,24; H, 3,16; N, 7,76; F, 21,05. Знайдено: C, 53,16; H, 2,99; N, 7,73; F, 21,14.

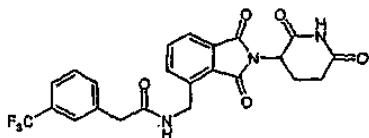
5.151. (N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметилфеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 4-(трифторметил)фенілоцтову кислоту (0,6 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл), потім промивали водою (40 мл), 1н HCl (2х30 мл), водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 4:6) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(4-трифторметилфеніл)ацетаміду (0,7 г, 71%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 144-146°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=5,58$ хв. (97%); ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,03-2,08 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 4,74 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, $J=5,3$ і 12,7 Гц, 1H), 7,50-7,82 (м, 7H), 8,75 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21,94, 30,90, 37,89, 41,75, 48,83, 121,93, 124,95, (125,01, 125,05, 125,10), 122,56, (126,16), 126,96, (127,15, 127,38), 129,94, 131,52, 133,26, 134,69, 138,95, 140,95, 166,88, 167,41, 169,78, 169,87, 172,73. Аналітично

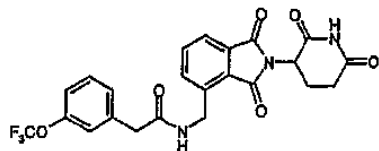
обчислено для $C_{23}H_{18}N_3O_5F_3$: С, 58,35; Н, 3,83; N, 8,88; F, 12,04. Знайдено: С, 58,19; Н, 3,53; N, 8,73; F, 12,07.

5.152. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметилфеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксibenзотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3-(трифторметил)фенілоцтову кислоту (0,6 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметилфеніл)ацетаміду (0,7 г, 70%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 156-158°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=5,36 хв. (98%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,03-2,09 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 4,74 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 7,52-7,82 (м, 7H), 8,77 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,94, 30,90, 37,84, 41,53, 48,83, 121,94, ***, 123,22, 125,50(125,56, 125,60, 125,66), 127,15, ***, 131,53, 133,19, 133,31, 134,61, 137,51, 138,99, 166,88, 167,40, 179,77, 170,00, 172,72. Аналітично обчислено для $C_{23}H_{18}N_3O_5F_3$: С, 58,35; Н, 3,83; N, 8,88; F, 12,04. Знайдено: С, 58,13; Н, 3,53; N, 8,83; F, 11,69.

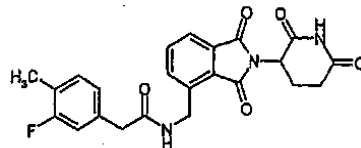
5.153. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметоксифеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксibenзотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3-трифторметоксифенілоцтову кислоту (0,5 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6

г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-трифторметоксифеніл)ацетаміду (0,8 г, 74%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 178-180°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=6,32 хв. (97%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,02-2,09 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 4,72 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 7,23-8,10 (м, 7H), 8,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,94, 30,90, 37,84, 48,83, 118,96, 121,43, 121,93, 127,15, 128,29, 130,07, 131,53, 133,15, 134,61, 138,80, 139,00, 148,24, 166,88, 167,41, 169,77, 169,96, 172,72. Аналітично обчислено для $C_{23}H_{18}N_3O_6F_3$: С, 56,45; Н, 3,71; N, 8,59; F, 11,65. Знайдено: С, 56,44; Н, 3,44; N, 8,46; F, 11,89.

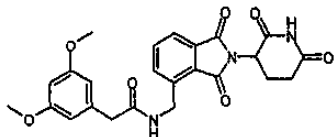
5.154. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фтор-4-метилфеніл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлорид 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксibenзотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3-фтор-4-метил феніл оцтову кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-фтор-4-метилфеніл)ацетаміду (0,7 г, 70%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 148-150°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=4,06 хв. (98%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,04-2,07 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 4,70 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,1 і 12,7 Гц, 1H), 6,99-7,07 (дд, J=11,2 і 14,7 Гц, 2H), 7,21 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,76 (дд, J=3,3 і 7,5 Гц, 1H), 7,77-7,83 (дд, J=7,6 і 11,9 Гц, 2H), 8,65 (т, J=5,8 Гц, 1H),

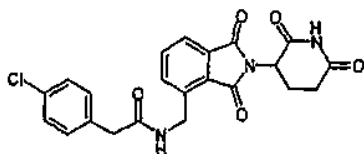
11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,74 (13,78), 21,95, 30,90, 37,84, 41,41, 48,83, 115,31, 115,60, 121,89, 124,84 (124,87), 127,12, 131,02 (131,28), 131,51, 133,20, 134,66, 135,87 (135,97), 139,09, 158,77 (161,98), 166,90, 167,42, 169,78, 170,26, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$: С, 63,15; Н, 4,61; N, 9,61; F, 4,34. Знайдено: С, 62,78; Н, 4,45; N, 9,32; F, 4,47.

5.155. 2-(3,5-диметоксифеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксibenзотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3,5-диметоксифенілоцтову кислоту (0,5 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSCV. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: ЕЮ-Ас: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням 2-(3,5-диметоксифеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,8 г, 79%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 294-296°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=2,88$ хв. (98%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,03-2,07 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,94 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,71 (с, 6H), 4,70 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, $J=5,3$ і 12,8 Гц, 1H), 6,37 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 7,51-7,67 (м, 1H), 7,72-7,81 (м, 2H), 8,61 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,94, 30,90, 37,83, 42,51, 48,82, 55,05, 98,34, 107,08, 121,88, 127,12, 131,51, 133,17, 134,61, 138,20, 139,18, 160,28, 166,90, 167,42, 169,77, 170,34, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$: С, 61,93; Н, 4,98; N, 9,03. Знайдено: С, 61,62; Н, 4,61; N, 8,91.

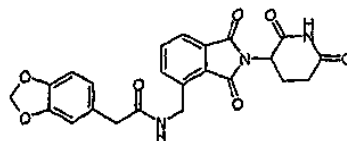
5.156. 2-(4-хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл),

додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксibenзотриазол (0,4 г, 2,4 ммоль) і 4-хлорфенілоцтову кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували з гарячим ацетоном (15 мл) з одержанням 2-(4-хлорфеніл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,8 г, 82%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 243-245°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=4,04$ хв. (86%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,02-2,08 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 4,72 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, $J=5,3$ і 12,8 Гц, 1H), 7,29-7,38 (м, 4H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,71-7,83 (м, 2H), 8,68 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,90, 37,86, 41,31, 48,83, 121,90, 127,13, 128,14, 130,94, 131,14, 131,52, 133,22, 134,69, 135,11, 139,95, 166,89, 167,42, 169,78, 170,24, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$: С, 60,08; Н, 4,12; N, 9,55; Cl, 8,06. Знайдено: С, 60,06; Н, 3,85; N, 9,67; Cl, 8,07.

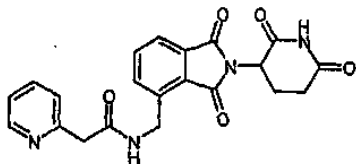
5.157. 2-бензо[1,3]діоксо-5-іл-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,1 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксibenзотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3,4-(метилендіокси)фенілоцтову кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням 2-бензо[1,3]діоксо-5-іл-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-1,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,8 г, 77%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 196-198°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t=2,59$ хв. (98%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,03-2,07 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,44 (с, 2H), 4,71 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, $J=5,2$ і 12,7 Гц, 1H), 5,97 (м, 2H), 6,73-6,75 (м, 1H), 6,83-6,85 (м, 2H), 7,61-7,66 (м, 1H), 7,79-7,83 (м, 2H), 8,56 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,90, 37,84,

41,78, 48,83, 100,73, 108,01, 109,48, 121,87, 1222,04, 127,11, 129,70, 131,51, 133,18, 134,66, 139,18, 145,80, 147,07, 166,90, 167,42, 169,78, 170,73, 172,73. Аналітично обчислено для $C_{23}H_{19}N_3O_7$: С, 61,47; Н, 4,26; N, 9,35. Знайдено: С, 61,53; Н, 3,94; N, 9,16.

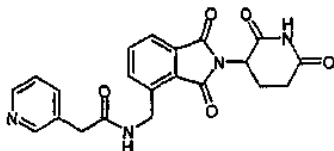
5.158. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-2-іацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і гідрохлорид 2-піридинілоцтової кислоти (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (3x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$.

Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: CH_3OH/CH_2Cl_2 3:97) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-2-іацетаміду (0,7 г, 74%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 146-148°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=0,91 хв. (96%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,02-2,09 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 4,75 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,2 і 12,7 Гц, 1H), 7,24-7,37 (м, 2H), 7,71-7,85 (м, 4H), 8,50-8,52 (д, J=0,8 і 4,9 Гц, 1H), 8,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,91, 37,94, 44,77, 48,83, 121,81, 123,84, 127,07, 131,48, 133,23, 134,66, 136,52, 139,14, 148,92, 156,09, 166,93, 167,46, 169,65, 169,80, 172,73. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{18}N_4O_5$: С, 62,07; Н, 4,46; N, 13,79. Знайдено: С, 61,74; Н, 4,18; N, 13,41.

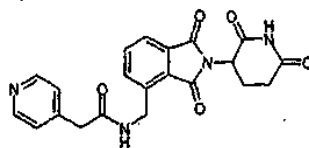
5.159. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-3-іацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г,

2,6 ммоль) і гідрохлорид 3-піридинілоцтової кислоти (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (3x40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: CH_3OH/CH_2Cl_2 3:97) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридиніл-3-іацетаміду (0,5 г, 57%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 292-294°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=0,87 хв. (97%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,04-2,07 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 4,74 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,2 і 12,7 Гц, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 2H), 7,80-7,84 (м, 2H), 8,43-8,49 (м, 2H), 8,75 (т, J=5,8 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,90, 37,89, 39,03, 48,83, 121,93, 123,33, 127,15, 131,52, 131,79, 133,26, 134,70, 136,64, 138,97, 147,65, 150,01, 166,89, 167,41, 169,78, 170,03, 172,73. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{18}N_4O_5$: С, 62,07; Н, 4,46; N, 13,79. Знайдено: С, 61,73; Н, 4,46; N, 13,55.

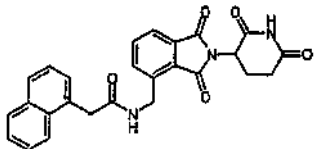
5.160. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридин-4-іацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (1,2 г, 7,8 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 4-гідрохлорид піридинілоцтової кислоти (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: CH_3OH/CH_2Cl_2 3:97) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-піридин-4-іацетаміду (0,4 г, 50%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 294-296°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=0,87 хв. (98%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,02-2,07 (м, 1H), 2,52-2,96 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,2 і 12,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,64-7,70 (м, 1H), 7,79-7,84 (м, 2H), 8,50 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,77 (т, J=5,8 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,90, 37,91, 41,27, 48,83, 121,96, 124,54, 127,17, 131,53, 133,30, 134,71, 138,88, 144,92, 149,37, 166,88, 167,41, 169,33, 169,78, 172,73. Аналітично обчислено для

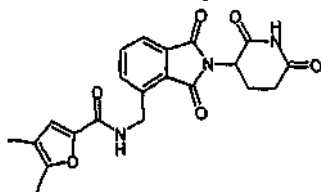
$C_{21}H_{18}N_4O_5$: С, 62,07; Н, 4,46; N, 13,79. Знайдено: С, 61,77; Н, 4,39; N, 13,59.

5.161. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-нафталін-1-ілацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 1-нафтилоцтову кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали 1 гідрохлорид-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл), промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$, розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-нафталін-1-ілацетаміду (0,7 г, 74%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 187-189°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=4,70 хв. (98 %); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,98-2,06 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,83-2,96 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 4,74 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,11-5,17 (дд, J=5,2 і 12,8 Гц, 1H), 7,43-8,11 (м, 10H), 8,71 (т, J=4,6 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,90, 37,89, 48,82, 121,86, 124,17, 125,52, 125,64, 125,95, 127,11, 127,15, 127,92, 128,37, 131,48, 131,90, 132,47, 133,23, 133,33, 134,56, 139,23, 166,89, 167,42, 169,77, 170,60, 172,72. Аналітично обчислено для $C_{26}H_{21}N_3O_5$: С, 68,56; Н, 4,65; N, 9,23. Знайдено: С, 68,24; Н, 4,54; N, 9,19.

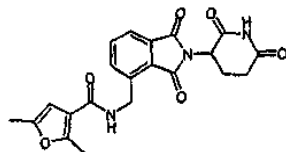
5.162. 2-(4,5-диметилфуран-2-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 4,5-диметилфуран-2-карбонову кислоту (0,3 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6

г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл), промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням 2-(4,5-диметилфуран-2-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,6 г, 72%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 221-223°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=2,85 хв. (99%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,95 (с, 3H), 2,05-2,11 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,52-2,64 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 4,86 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,13-5,19 (дд, J=5,3 і 12,6 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,65-7,85 (м, 3H), 8,81 (т, J=6,0 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,41, 11,41, 21,96, 30,91, 37,55, 48,84, 116,30, 117,01, 121,80, 127,01, 131,48, 132,88, 134,76, 139,33, 144,63, 150,08, 158,18, 166,95, 167,52, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{19}N_3O_6$: С, 61,61; Н, 4,68; N, 10,36. Знайдено: С, 61,63; Н, 4,43; N, 10,03.

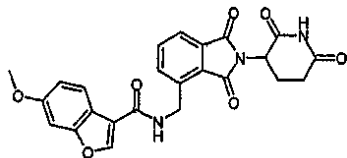
5.163. 2-(2,5-диметилфуран-3-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 2,5-диметилфуран-3-карбонову кислоту (0,3 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7) з одержанням 2-(2,5-диметилфуран-3-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,65 г, 73%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 193-195°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=3,45 хв. (99%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 4,85 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,14-5,20 (дд, J=5,3 і 12,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 7,67-7,86 (м, 3H), 8,54 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,98, 13,08, 21,96, 30,92, 37,53, 48,85, 104,86, 115,84, 121,77,

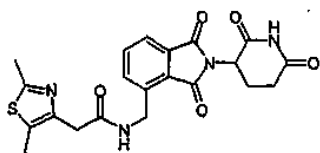
126,99, 131,48, 132,99, 134,76, 139,69, 149,11, 154,47, 163,32, 166,96, 167,54, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{19}N_3O_6$: С, 61,61; Н, 4,68; N, 10,26. Знайдено: С, 61,66; Н, 4,37; N, 9,99.

5.164. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-(6-метоксибензофуран-3-іл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 2-(6-метокси-1-бензофуран-3-іл)оцтову кислоту, потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (40 мл), 1н HCl (2x30 мл), водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $EtOAc:CH_2Cl_2$ 3:7) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-(6-метоксибензофуран-3-іл)ацетаміду (0,76 г, 73%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 143-145°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=3,41 хв. (98%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,03-2,07 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,74 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,8 Гц, 1H), 6,85-6,89 (дд, J=2,2 і 8,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,64-7,81 (м, 4H), 8,69 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,51, 30,90, 37,91, 48,83, 55,53, 95,93, 111,42, 114,55, 120,21, 120,91, 121,90, 127,12, 131,49, 133,29, 134,63, 139,06, 142,19, 155,57, 157,68, 166,90, 167,43, 169,78, 172,63, 172,73. Аналітично обчислено для $C_{25}H_{21}N_3O_7$: С, 63,16; Н, 4,45; N, 8,84. Знайдено: С, 62,90; Н, 4,44; N, 8,74.

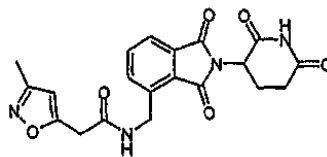
5.165. 2-(2,5-диметил-1,3-тіазол-4-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 2-(2,5-диметил-1,3-тіазол-4-іл)оцтову

кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (3x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $CH_3OH:CH_2Cl_2$ 3:97) з одержанням 2-(2,5-диметил-1,3-тіазол-4-іл)-N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]ацетаміду (0,7 г, 76%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 140-142°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=1,39 хв. (99%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 4,73 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 7,76-7,85 (м, 3H), 8,58 (т, J=6,0 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,84, 18,56, 21,95, 30,91, 35,85, 37,94, 48,82, 121,81, 127,03, 127,91, 131,46, 133,21, 134,60, 139,26, 145,51, 160,87, ***, 169,51, 169,79, 172,73. Аналітично обчислено для $C_{21}H_{26}N_4O_4$ *** N, 12,72; S, 7,28. Знайдено: С, 57,13; Н, 4,71; N, 12,45; S, 7,18.

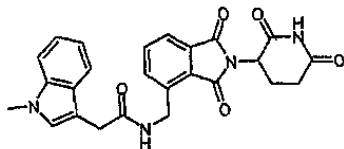
5.166. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-метилізоксазол-5-іл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3-метил-5-ізоксазол-2-оцтову кислоту (0,3 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (3x40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $CH_3OH:CH_2Cl_2$ 5:95) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-ілметил]-2-(3-метилізоксазол-5-іл)ацетаміду (0,8 г, 84%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 179-181°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=1,71 хв. (97%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,04-2,09 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,53-2,63 (м, 2H), 2,84-2,92 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 4,73 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 7,69-7,87 (м, 3H), 8,80 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,91, 21,95, 30,90, 33,46, 38,00, 48,85, 103,79, 121,99, 127,18, 131,54,

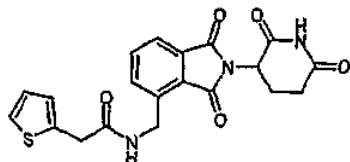
133,27, 134,75, 138,66, 159,51, 166,85, 166,90, 167,41, 169,77, 172,72. Аналітично обчислено для $C_{20}H_{18}N_4O_6$: C, 58,54; H, 4,42; N, 13,65. Знайдено: C, 58,18; H, 4,19; N, 13,52.

5.167. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(1-метил-1H-індол-3-іл)ацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 1-метил-3-індолоцтову кислоту (0,5 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (3x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $CH_3OH:CH_2Cl_2$ 5:95) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-(1-метил-1H-індол-3-іл)ацетаміду (0,8 г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини: т.пл. 231-233°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=3,53 хв. (98%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,02-2,07 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,83-2,91 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 4,70 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,10-5,16 (дд, J=5,2 і 12,7 Гц, 1H), 6,99-7,04 (дд, J=7,1 і 7,9 Гц, 1H), 7,12-7,17 (дд, J=7,1 і 7,9 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,54-7,79 (м, 4H), 8,47 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,90, 32,23, 32,34, 37,86, 48,83, 107,82, 109,50, 118,39, 118,78, 121,07, 121,79, 127,06, 127,47, 128,27, 131,46, 133,19, 134,54, 136,53, 139,38, 166,91, 167,45, 169,77, 171,15, 172,71. Аналітично обчислено для $C_{25}H_{22}N_4O_5$: C, 65,49; H, 4,84; N, 12,22. Знайдено: C, 65,11; H, 4,54; N, 12,05.

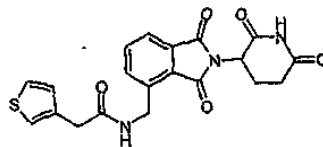
5.168. N-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-2-ілацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г,

2,6 ммоль) і 2-тіофеноцтову кислоту (0,3 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (3x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $EtOAc:CH_2Cl_2$ 3:7) для одержання N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-2-ілацетаміду (0,7 г, 78%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 171-173°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=2,24 хв. (99%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,02-2,09 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 4,72 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 6,95-6,97 (м, 2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,78-7,84 (м, 2H), 8,70 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,95, 30,90, 36,35, 37,87, 48,84, 121,91, 124,90, 126,22, 126,60, 127,13, 131,52, 133,21, 134,68, 137,33, 138,97, 166,89, 167,42, 169,61, 169,78, 172,73. Аналітично обчислено для $C_{20}H_{17}N_3O_5S$: C, 58,39; H, 4,16; N, 10,21; S, 7,79. Знайдено: C, 58,41; H, 4,01; N, 10,07; S, 7,62.

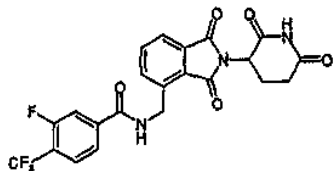
5.169. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-3-ілацетамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 3-тіофеноцтову кислоту (0,3 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) і промивали водою (3x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $EtOAc:CH_2Cl_2$ 3:7) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-тіофен-3-ілацетаміду (0,7 г, 80%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 163-165°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t=2,39 хв. (99%); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,02-2,09 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 4,71 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,12-5,18 (дд, J=5,3 і 12,7 Гц, 1H), 7,04-7,06 (м, 1H), 7,28-7,29 (м, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,76-7,83 (м, 2H), 8,60 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ

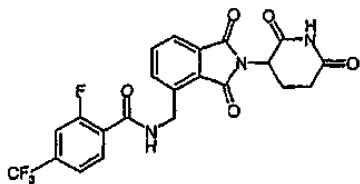
21,95, 30,90, 36,88, 37,83, 48,83, 121,87, 122,35, 125,76, 127,11, 128,67, 131,51, 133,18, 134,67, 135,82, 139,17, 166,91, ***, 170,23, 172,73. Аналітично обчислено для $C_{20}H_{17}N_3O_5S$; C, *** 0,21; S, 7,79. Знайдено: C, 58,37; H, 3,98; N, 10,05; S, 7,83.

5.170. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фтор-4-трифторметилбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) і 3-фтор-4-трифторметилбензоїлхлориду (0,6 г, 2,8 ммоль) у сухому хлористому метилені (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,7 г, 5,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш гасили метанолом (1 мл) і промивали водою (2x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $CH_3OH:CH_2Cl_2$ 3:97) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-3-фтор-4-трифторметилбензаміду (0,6 г, 53%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 165-167°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($CH_3CN:H_2O$): t=8,20 хв. (99%); 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 2,06-2,12 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,87-2,93 (м, 1H), 4,98 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5,3 і 12,5 Гц, 1H), 7,76-7,84 (м, 3H), 7,95-8,01 (м, 3H), 9,45 (т, J=5,7 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 21,97, 30,92, 38,54, 48,87, 115,88, (116,17), 118,56, (118,72), 119,00, 119,16, 122,30, 123,94, (123,98), 120,52, (124,13), 127,25, 127,74, (127,80), 131,55, 133,24, 134,83, 138,51, 140,42, (140,52), 157,04, (160,38), 164,19, 166,91, 167,48, 169,81, 172,74. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{15}N_3O_5F_4$: C, 55,35; H, 3,17; N, 8,80; F, 15,92. Знайдено: C, 55,00; H, 2,95; N, 8,80; F, 15,92.

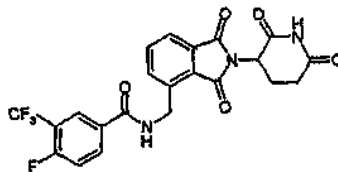
5.171. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фтор-4-трифторметилбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) і 2-фтор-4-трифторметилбензоїлхлориду (0,6 г, 2,8 ммоль) у сухому хлористому метилені (60 мл), додавали діізопропілетиламін (0,7 г, 5,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

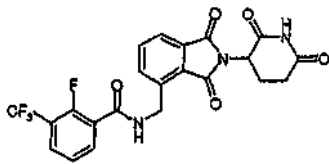
ночі, гасили метанолом (1 мл), промивали водою (2x40 мл) насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над $MgSO_4$. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: $CH_3OH:CH_2Cl_2$ 3:97) з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-метил]-2-фтор-4-трифторметилбензаміду (0,9 г, 83%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 238-240°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($CH_3CN:H_2O$): t=7,16 хв. (99%); 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 2,06-2,09 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,93 (м, 1H), 4,96 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5,3 і 12,6 Гц, 1H), 7,69-7,92 (м, 6H), 9,22 (т, J=5,4 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 21,96, 30,91, 38,46, 48,87, 113,68, (113,72), 114,02, 114,07, 121,45, (121,49), 121,54, 122,04, 124,17, (124,81), 127,24, 127,65, (127,85), 131,39, (131,43), 131,60, 132,18, (132,50), 132,62, 133,00, 134,86, 138,40, 157,20, (160,53), 163,05, 166,91, 167,46, 169,80, 172,74. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{15}N_3O_5F_4$: C, 55,35; H, 3,17; N, 8,80; F, 15,92. Знайдено: C, 55,12; H, 2,88; N, 7,74; F, 15,86.

5.172. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фтор-3-трифторметилбензамід



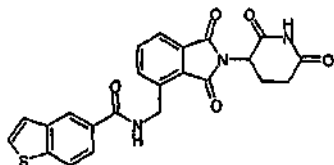
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) і 4-фтор-3-трифторметилбензоїлхлориду (0,6 г, 2,8 ммоль) у сухому хлористому метилені (60 мл) додавали діізопропіл етил амін (0,7 г, 5,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш гасили метанолом (1 мл). Отриману суспензію фільтрували і тверду речовину промивали хлористим метиленом з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-4-фтор-3-трифторметилбензаміду (0,8 г, 79%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 171-173°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 ($CH_3CN:H_2O$): t=7,5 хв (99%); 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 2,06-2,12 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), 4,97 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5,4 і 12,5 Гц, 1H), 7,68 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,76-7,84 (м, ***, (м, 2H), 9,43 (т, J=5,7 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 21,91, 30,86, 38,43, 48,82, 116,20 (116,37), 116,64, 116,80, 117,35 (117,63), 120,50 (124,10), 121,92, 126,51 (126,56), 127,14, 130,65 (130,70), 131,48, 133,22, 134,58, 134,71 (134,77), 138,70, 158,78 (162,21), 164,19, 166,87, 167,44, 169,75, 172,68. Аналітично обчислено для $C_{22}H_{15}N_3O_5F_4+0,2 H_2O$: C, 54,94; H, 3,23; N, 8,74; F, 15,80. Знайдено: C, 54,68; H, 3,17; N, 8,63; F, 15,72.

5.173. N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фтор-3-трифторметилбензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) і 2-фтор-3-трифторметилбензоїлхлориду (0,6 г, 2,8 ммоль) у сухому хлористому метилені (60 мл) додавали діізопропілетиламін (0,7 г, 5,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили метанолом (1 мл). Отриману суспензію фільтрували і тверду речовину промивали хлористим метиленом з одержанням N-[2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]-2-фтор-3-трифторметилбензаміду (0,8 г, 72%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 155-157°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t=6,23 хв (99%); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,04-2,11 (с, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 4,96 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,15-5,21 (дд, J=5,3 і 12,6 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,79-8,01 (м, 5H), 9,26 (т, J=5,7 Гц, 1H), 11,15 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 21,96, 30,91, 38,46, 48,87, 117,03 (117,29, 117,45), 120,65 (124,26), 122,03, 125,09 (125,15), 125,45 (125,64), 127,22, 129,24 (129,29), 131,58, 132,97, 134,89, 138,41, 154,37 (157,77), 162,90, 166,91, 167,45, 169,80, 172,73. Аналітично обчислено для C₂₂H₁₅N₃O₅F₄: С, 55,35; Н, 3,17; N, 8,80; F, 15,92. Знайдено: С, 55,13; Н, 2,95; N, 8,73; F, 15,69.

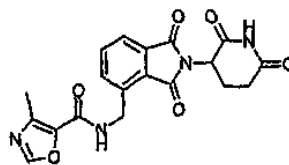
5.174. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил] амід бензо[В]тіофен-5-карбонової кислоти



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,7 г, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,8 г, 5,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали 1-гідроксибензотриазол (0,4 г, 2,6 ммоль) і 1-бензотіофен-5-карбонову кислоту (0,4 г, 2,4 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,6 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (80 мл), промивали водою (3x40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували над MgSO₄. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: EtOAc:CH₂Cl₂ 3:7) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-

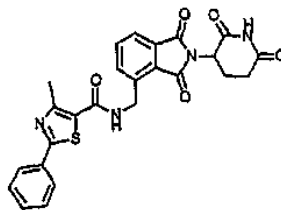
ізоіндол-4-ілметил]аміду бензо[В]тіофен-5-карбонової кислоти (0,5 г, 53%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 261-263°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t=4,22 хв (99%); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,07-2,11 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,99 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,16-5,22 (дд, J=5,0 і 12,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=5,4 Гц, 1H), 1,19-1,92 (м, 5H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 9,24 (т, J=5,5 Гц, 1H), 11,16 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 21,99, 30,93, 38,44, 48,88, 121,85, 122,50, 122,91, 122,95, 124,39, 127,14, 128,84, 130,39, 131,54, 133,07, 134,79, 139,18, 139,38, 141,92, 166,79, 166,97, 167,55, 169,83, 172,74. Аналітично обчислено для C₂₃H₁₇N₃O₅S+0,2H₂O: С, 61,24; Н, 3,89; N, 9,32; S, 7,11. Знайдено: С, 61,04; Н, 3,57; N, 8,96; S, 7,19.

5.175. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід 4-метилоксазол-5-карбонової кислоти



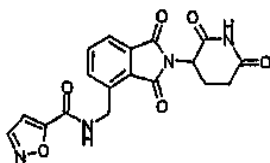
До суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (1,90 г, 5,9 ммоль) у CH₃CN (25 мл), додавали триетиламін (***ммоль) і 4-метилоксазол-5-карбонілхлорид (0,*** г, *** ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину промивали CH₃CN (20 мл), водою (2 x 20 мл) і EtOAc (20 мл) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду 4-метилоксазол-5-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (1,82 г, 78%): т.пл. 308-310°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, градієнт від 10/90 (CH₃CN/H₂O) до 95/5(CH₃CN/H₂O) за 10 хвилин: t=5,49 (98%); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,06-2,10 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,59-2,64 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 4,88 (д, J=5,9 Гц, 2H), 5,17 (дд, J=6, 12 Гц, 1H), 7,70-8,47 (м, 4H), 9,05 (т, J=5,9 Гц, 1H), 11,16 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 12,52, 21,96, 30,92, 37,57, 48,86, 121,91, 127,09, 131,51, 133,01, 134,81, 138,86, 138,89, 140,67, 151,42, 157,96, 166,94, 167,51, 169,82, 172,74. Аналітично обчислено для C₁₉H₁₆N₄O₆: С, 57,58; Н, 4,07; N, 14,14. Знайдено: С, 57,48; Н, 4,04; N, 14,33.

5.176. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметиламід 4-метил-2-фенілтіазол-5-карбонової кислоти



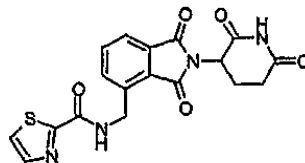
До суспензії гідрохлориду 4-амшометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (1,45 г, 4,5 ммоль) у CH_3CN (25 мл) додавали триетиламін (1,56 мл, 11,22 ммоль) і 4-метил-2-феніл-1,3-тіазол-5-карбонілхлорид (1,07 г, 4,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували і тверду речовину промивали CH_3CN (20 мл), водою (2 x 20 мл) і EtOAc (20 мл) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду 4-метил-2-фенілтіазол-5-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (1,45 г, 66%): т.пл. 277-279°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, градієнт від 10/90 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) до 95/5 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) за 10 хвилин: $t=6,96$ хв (99%); ^1H -ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 2,08-2,10 (м, 1H), 2,55-2,59 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,91 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 5,18 (дд, $J=6, 12$ Гц, 1H), 7,53-7,98 (м, 8H), 8,91 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 11,16 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ : 17,20, 30,92, 38,56, 48,87, 121,98, 125,65, 126,65, 126,25, 127,18, 129,37, 130,95, 131,57, 132,36, 133,15, 134,85, 138,83, 155,65, 161,37, 166,14, 166,93, 167,51, 169,82, 172,75. Аналітично обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: С, 61,43; Н, 4,13; N, 11,47; S, 6,56. Знайдено: С, 61,44; Н, 4,04; N 11,63; S, 6,49.

5.177. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід ізоксазол-5-карбонової кислоти



До суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (2,7 г, 8,4 ммоль) у CH_3CN (25 мл) додавали триетиламін (2,9 мл, 8,4 ммоль) і ізоксазол-5-карбонілхлорид (1,07 г, 4,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину промивали CH_3CN (20 мл), водою (2 x 20 мл) і EtOAc (20 мл). Тверду речовину розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл) і очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 2% MeOH у CH_2Cl_2) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду ізоксазол-5-карбонової кислоти у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (0,87 г, 27%): т.пл. 257-259°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, градієнт від 10/90 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) до 95/5($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) за 10 хвилин: $t=5,62$ (99%); ^1H -ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 2,04-2,11 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 4,93 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 5,17 (дд, $J=6, 12$ Гц, 1H), 7,14-8,78 (м, 5H), 9,60 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ : 21,96, 30,92, 37,96, 48,87, 106,26, 122,11, 127,25, 131,56, 133,14, 134,89, 138,00, 151,75, 155,95, 162,35, 166,90, 167,44, 169,80, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$: С, 56,55; Н, 3,69; N, 14,65. Знайдено: С, 56,20; Н, 3,36; N, 14,47.

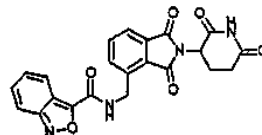
5.178. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід тіазол-2-карбонової кислоти



До суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (0,57 г, 1,75 ммоль) у CH_3CN (10 мл) додавали триетиламін (0,61 мл, 4,4 ммоль) і 1,3-тіазол-2-карбонілхлорид (1,07 г, 4,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й одержували суспензію.

Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 3% MeOH у CH_2Cl_2) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду тіазол-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,52 г, 74%): т.пл. 189-191°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/мін, 240 нм, градієнт від 10/90 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) до 95/5 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) за 10 хвилин: $t=5,9$ хв (97%); ^1H -ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 2,05-2,12 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,94 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 5,18 (дд, $J=5, 11$ Гц, 1H), 7,68-8,10 (м, 5H), 9,50 (т, $J=6$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ : 21,96, 30,92, 38,32, 48,88, 121,98, 125,99, 127,17, 131,56, 132,92, 134,85, 138,43, 143,98, 159,59, 163,18, 166,93, 167,51, 169,81, 172,73. Аналітично обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: С, 54,27; Н, 3,54; N, 14,06; S, 8,05. Знайдено: С, 53,98; Н, 3,49; N, 13,75; S, 8,22.

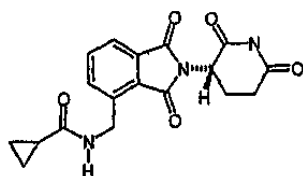
5.179. [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід бензо[с]ізоксазол-3-карбонової кислоти



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 4-амінометил-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (1,8 г, 5,7 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,9 г, 6,8 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали 1-гідроксибензолтриазол (0,9 г, 6,8 ммоль) і бензо[с]ізоксазол-3-карбонову кислоту (1,0 г, 6,3 ммоль), потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (1,6 г, 8,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл), промивали водою (2 x 30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували над MgSCV . Розчинник видаляли у вакуумі й отримане масло очищали методом флеш-хроматографії на ISCO-силікагелі (елюент: 3% MeOH у CH_2Cl_2) з одержанням [2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]аміду бензо[с]ізоксазол-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини.

вини (1,93 г, 78%): т.пл. 253-255°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, градієнт від 10/90 (CH₃CN/H₂O) до 95/5(CH₃CN/H₂O) за 10 хвилин: t=6,6 хв (96%); ¹H-ЯМР (ДМСО- d₆): δ 2,08-2,13 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,86-2,94 (м, 1H), 5,02 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,19 (дд, J=6, 12 Гц, 1H), 7,27-7,97 (м, 5H), 9,90 ***, 11,16 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (ДМСО- d₆) δ 21,98, 30,95, 40,33, 48,89, 115,15, 118,27, 120,74, 122,07, 127,24, 131,54, 131,96, 133,20, 134,88, 138,13, 156,43, 156,52, 156,97, 160,91, 166,93, 167,49, 169,82, 172,75. Аналітично обчислено для C₂₂H₁₆N₄O₆+0,2 H₂O: С, 60,61; Н, 3,79; N, 12,85. Знайдено: С, 60,38; Н, 3,50; N, 12,80.

5.180. [2-((3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід циклопропанкарбонової кислоти



Стадія 1: Триетиламін (1,2 г, 11,8 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії трет-бутилового ефіру (1,3-діоксо-1,3-дигідроізобензофуран-4-ілметил)карбаїнової кислоти (2,1 г, 7,9 ммоль) і гідрохлориду трет-бутилового ефіру L-глутаміну (2,1 г, 8,6 ммоль) у толуолі (90 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником з насадкою Діна-Старка протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли CH₂Cl₂ (60 мл). Розчин промивали H₂O (2x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (силікагель) з одержанням трет-бутилового ефіру (2S)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл]-4-карбаїномасляної кислоти (1,1 г, 29%): ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,41 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 2,25-3,60 (м, 4H), 4,65 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,76-4,82 (дд, J=4,9 і 9,8 Гц, 1H), 5,47-5,61 (м, 3H), 7,67-7,79 (м, 3H); хиральна HPLC: Daicel ChiralPak AD, 46x250 мм, 20/80 IPA/гексан, 1 мл/хв, 240 нм, 8,87 хв. (98% ee).

Стадія 2: 2н HCl в ефірі (14 мл) додавали до перемішваного розчину трет-бутилового ефіру (2S)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл]-4-карбаїномасляної кислоти (2,5 г, 5,4 ммоль) у CH₂Cl₂ (25 мл). Суміш перемішували протягом 5 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням гідрохлориду трет-бутилового ефіру (2S)-2-(4-амінометил-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)-4-карбаїномасляної кислоти (2,1 г, 97%): ¹H-ЯМР (ДМСО- d₆) δ 1,37 (с, 9H), 2,08-2,37 (м, 4H), 4,47-4,51 (м, 2H), 4,73-4,79 (дд, J=4,6 і 10,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,92-8,03 (м, 3H), 8,68 (с, 3H).

Стадія 3: Триетиламін (1,3 г, 12,6 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гідрохлориду трет-бутилового ефіру (2S)-2-(4-амінометил-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)-4-карбаїномасляної кислоти (2,1 г, 5,2 ммоль) в

ацетонітрилі (45 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і повільно при 20°C додавали циклопропанкарбонілхлорид (0,7 г, 6,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл). CH₂Cl₂ розчин промивали H₂O (2x30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією (силікагель) для одержання трет-бутилового ефіру (2S)-4-карбаїноіл-2-{4-

[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}масляної кислоти (1,4 г, 64%): ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,70-0,75 (м, 2H), 0,90-0,96 (м, 2H), 1,35-1,40 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 2,25-2,31 (м, 2H), 2,44-2,59 (м, 2H), 4,73 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,76-4,83 (дд, J=5,1 і 9,8 Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 6,92 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,63-7,78 (м, 3H).

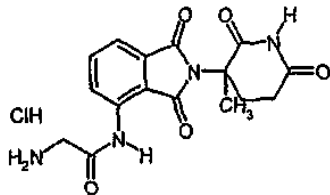
Стадія 4: HCl (газоподібний) пропускали через перемішуваний розчин трет-бутилового ефіру (2S)-4-карбаїноіл-2-{4-

[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}масляної кислоти (1,4 г, 3,3 ммоль) у CH₂Cl₂ (25 мл) протягом 1 години. Суміш перемішували протягом ще 1 години, потім фільтрували з одержанням (2S)-4-карбаїноіл-2-{4-[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}масляної кислоти (1,2 г, 96%) у вигляді білої твердої речовини: ¹H-ЯМР (ДМСО- d₆) δ 0,69-0,72 (м, 4H), 1,65-1,69 (м, 1H), 2,06-2,38 (м, 4H), 4,72-4,77 (м, 3H), 6,73 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,66-7,87 (м, 3H), 8,73 (т, J=5,8 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d₆) δ 6,42, 13,50, 23,97, 31,35, 37,70, 51,17, 121,76, 127,03, 131,51, 133,17, 134,65, 139,34, 167,16, 167,72, 170,37, 173,06, 173,12.

Стадія 5: Суспензію (2S)-4-карбаїноіл-2-{4-[(циклопропанкарбоніламіно)метил]-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}масляної кислоти (1,4 г, 3,8 ммоль) у сухому CH₂Cl₂ (87 мл) охолоджували до -40°C у бані з IP A/сухий лід. По краплях додавали тіонілхлорид (0,5 г, 4,1 ммоль), потім піридин (0,3 г, 4,1 ммоль). Суміш перемішували при -40°C протягом 30 хвилин. Триетиламін (0,4 г, 4,2 ммоль) додавали по краплях і суміш перемішували при температурі від -30 до -40°C протягом 3 годин. Суміш фільтрували в крижану воду (150 мл). Водний шар екстрагували з CH₂Cl₂ (40 мл) і об'єднали CH₂Cl₂ розчин промивали H₂O (2x40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл) і висушували (MgSO₄). Розчинник видаляли, тверду речовину суспендували етанолом (20 мл) з одержанням циклопропанкарбонілової кислоти {2-((3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-ілметил]амід (1,0 г, 74%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 219-221°C; хиральна HPLC: Daicel ChiralPak AD, 46x250 мм, 70/30 IP A/гексан, 0,6 мл/хв, 19,76 хв (98,5% ee); ¹H-ЯМР (ДМСО- d₆) δ 0,69-0,72 (м, 4H), 1,61-1,71 (м, 1H), 2,04-2,08 (м, 1H), 2,50-2,63 (м, 2H), 2,83-2,97 (м, 1H), 4,74 (д, J=5,7 Гц, 2H, CH₂), 5,11-5,18 (дд, JN5,2 і 12,4 Гц, 1H, CH), 7,67-7,88 (м, 3H, Ar), 8,69 (т, J=5,6 Гц, 1H, NH), 11,13 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d₆) δ 6,41, 13,50, 21,96, 30,91, 37,74, 48,84, 121,84, 127,08, 131,51, 133,31, ***, 166,92, 167,44, 169,78, 172,72, 173,09. Аналітично обчислено для

$C_{18}H_{17}N_3O_5$: С 60,84; Н, 4,82; N, 11,82. Знайдено: С, 60,49; Н, 4,76; N, 11,51.

5.181. гідрохлорид 2-аміно-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]ацетаміду



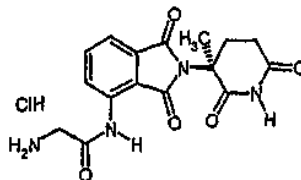
Стадія 1: Хлор ацетилхлорид (0,9 г, 7,8 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 4-аміно-2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діону (1,5 г, 5,2 ммоль) у ТГФ (20 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували з одержанням 2-хлор-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]ацетаміду (1,6 г, 84%): ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,89 (с, 3H, CH_3), 2,03-2,08 (м, 1H), 2,50-2,70 (м, 3H), 4,53 (с, 2H, CH_2), 7,60 (д, $J=7,3$ Гц, 1H, Ar), 7,84 (т, $J=7,7$ Гц, 1H, Ar), 8,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H, Ar), 10,26 (с, 1H, NH), 11,05 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 20,98, 28,53, 29,04, 43,14, 58,89, 116,95, 118,54, 125,27, 131,30, 135,39, 136,16, 165,69, 167,31, 168,74, 171,98, 172,16.

Стадія 2: Суміш азиду натрію (0,4 г, 6,2 ммоль), йодиду натрію (20 мг) і 2-хлор-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]ацетаміду (1,5 г, 4,1 ммоль) в ацетоні (50 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок перемішували з H_2O (30 мл) протягом 30 хвилин, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували етанолом (15 мл) з одержанням 2-азидо-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]ацетаміду (1,4 г, 91%): ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,90 (с, 3H, CH_3), 2,03-2,10 (м, 1H), 2,48-2,70 (м, 3H), 4,34 (с, 2H, CH_2), 7,59 (д, $J=7,2$ Гц, 1H, Ar), 7,80-7,86 (дд, $J=7,4$ і 8,3 Гц, 1H, Ar), 8,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H, Ar), 10,06 (с, 1H, NH), 11,05 (с, 1H, NH).

Стадія 3: Суміш 2-азидо-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]ацетаміду (1,4 г, 3,8 ммоль) і 10% Pd/C (0,2 г) у метанолі (100 мл) і 4н HCl (20 мл) гідрували у струшувачі Пара протягом 5 годин. Додавали H_2O (10 мл) і суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували, залишок упарювали з етанолом (3 x 20 мл). Тверду речовину суспендували з гарячим метанолом (30 мл) з одержанням гідрохлориду 2-аміно-N-[2-(3-метил-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]ацетаміду (0,5 г, 35%) у вигляді жовтої твердої речовини, т.пл. 111-113°C, ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,90 (с, 3H, CH_3), 2,04-2,09 (м, 1H), 2,50-2,72 (м, 3H), 3,97 (с, 2H, CH_2), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H, Ar), 7,86 (т, $J=7,7$ Гц, 1H, Ar), 8,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H, Ar), 8,40 (с, 3H, NH_3), 10,30 (с, 1H, NH), 11,05 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,05, 28,55, 29,10, 41,11, 58,83, 117,98, 118,92, 127,13,

131,76, 134,74, 135,99, 166,18, 167,22, 167,75, 172,04, 172,18. Аналітично обчислено для $C_{16}H_{17}N_4O_5\text{Cl}$: С, 50,47; Н, 4,50; N, 14,71; Cl, 9,31. Знайдено: С, 50,35; Н, 4,40; N, 14,54; Cl, 9,01.

5.181-1. гідрохлорид (3'S)-2-аміно-N-[2'-(3'-метил-2',6'-діоксопіперидин-3'-іл)-1'',3''-діоксо-2'',3''-дигідро-1''H-ізоіндол-4''-іл]ацетаміду



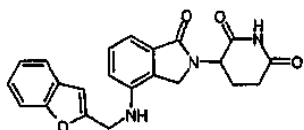
Стадія 1: Хлорацетилхлорид (0,9 г, 7,8 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (3'S)-4-аміно-2-(3'-метил-2',6'-діоксопіперидин-3'-іл)ізонідол-1,3-діону (1,5 г, 5,2 ммоль) у ТГФ (40 мл). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували до половини об'єму і додавали ефір (30 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім фільтрували з одержанням (3'S)-2-хлор-N-[2'-(3'-метил-2',6'-діоксопіперидин-3'-іл)-1'',3''-діоксо-2'',3''-дигідро-1''H-ізоіндол-4''-іл]ацетаміду (1,9 г, 100%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,89 (с, 3H, CH_3), 2,03-2,10 (м, 1H), 2,49-2,68 (м, 3H), 4,53 (с, 2H, CH_2), 7,60 (д, $J=7,3$ Гц, 1H, Ar), 7,84 (т, $J=7,8$ Гц, 1H, Ar), 8,51 (д, $J=8,3$ Гц, 1H, Ar), 10,26 (с, 1H, NH), 11,05 (с, 1H, NH).

Стадія 2: Суміш (3'S)-2-хлор-N-[2'-(3'-метил-2',6'-діоксопіперидин-3'-іл)-1'',3''-діоксо-2'',3''-дигідро-1''H-ізоіндол-4''-іл]ацетаміду (1,9 г, 4,1 ммоль), азиду натрію (0,5 г, 7,8 ммоль) і йодиду натрію (40 мг) в ацетоні (70 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім концентрували. Залишок перемішували з H_2O (30 мл) протягом 30 хвилин, потім фільтрували. Тверду речовину суспендували етанолом (20 мл) з одержанням (3'S)-2-азидо-N-[2'-(3'-метил-2',6'-діоксопіперидин-3'-іл)-1'',3''-діоксо-2'',3''-дигідро-1''H-ізоіндол-4''-іл]ацетаміду (1,8 г, 94%) у вигляді жовтої твердої речовини: ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,90 (с, 3H, CH_3), 2,03-2,10 (м, 1H), 2,49-2,71 (м, 3H), 4,34 (с, 2H, CH_2), 7,59 (д, $J=7,2$ Гц, 1H, Ar), 7,83 (т, $J=7,7$ Гц, 1H, Ar), 8,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H, Ar), 10,05 (с, 1H, NH), 11,05 (с, 1H, NH).

Стадія 3: Суміш (3'S)-2-азидо-N-[2'-(3'-метил-2',6'-діоксопіперидин-3'-іл)-1'',3''-діоксо-2'',3''-дигідро-1''H-ізоіндол-4''-іл]ацетаміду (1,8 г, 4,9 ммоль), 10%Pd/C (150 мг) і 4н HCl (20 мл) у метанолі (200 мл) гідрували при 60 psi водню протягом 5 годин. Додавали H_2O (20 мл) і суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували, залишок суспендували з гарячим метанолом (30 мл) з одержанням 1,4 г неочищені продукти. Неочищений продукт перекристалізовували з метанолу (150 мл) з одержанням гідрохлориду (3'S)-2-аміно-N-[2'-(3'-метил-2',6'-діоксопіперидин-3'-іл)-1'',3''-діоксо-2'',3''-дигідро-1''H-ізоіндол-4''-іл]ацетаміду (0,9 г, 46%) у вигляді жовтої твердої речовини: т.пл. >260°C; ^1H -

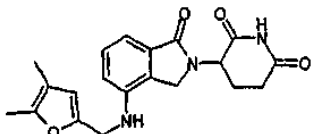
ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,90 (с, 3H, CH₃), 2,04-2,09 (м, 1H), 2,51-2,72 (м, 3H), 3,97 (с, 2H, CH₂), 7,64 (д, J=7,2 Гц, 1H, Ar), 7,86 (т, J=7,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H, Ar), 8,40 (ушир., 3H, NH₃), 10,30 (ушир., 1H, NH), 11,05 (с, 1H₃ NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,06, 28,57, 29,11, 41,11, 58,83, 117,99, 118,94, 127,14, 131,77, 134,74, 136,00, 166,19, 167,24, 167,76, 172,06, 172,20. Аналітично обчислено для C₁₆H₁₇N₄O₅Cl+0,46H₂O: C, 49,39; H, 4,64; N, 14,40; Cl, 9,11. Знайдено: C, 49,07; H, 4,52; N, 14,11; Cl, 8,81.

5.182. 3-{4-[(бензофуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діон



Суміш 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-1,3-діону (0,7 г, 2,7 ммоль) і 2-бензофуранкарбоксальдегіду (0,4 г, 3,0 ммоль) у метанолі (40 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Метанол видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в оцтовій кислоті (15 мл). Отриману суміш обробляли триацетоксиборгідридом натрію (0,9 г, 4,1 ммоль) і перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (120 мл) і промивали водою (2x45 мл), насиченим NaHCO₃ (2x45 мл), водою (45 мл), насиченим сольовим розчином (45 мл) і висушували над MgSO₄. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок суспендували в гарячому ацетоні з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт перекристалізовували з метанолу з одержанням 3-{4-[(бензофуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діону (0,7 г, 64%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 253-255°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл /хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t=5,42 хв (99%); ¹H-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,03-2,07 (м, 1H), 2,25-2,39 (м, 1H), 2,59-2,65 (м, 1H), 2,87-2,99 (м, 1H), 4,22 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,58 (д, J=5,5 Гц, 2H), 5,09-5,15 (дд, J=5,1 і 13,2 Гц, 1H), 6,40 (т, J=5,8 Гц, 1H), *** 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,17-7,29 (м, 3H), 7,50-7,57 (м, 2H), 11,02 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,76, 31,22, 45,74, 51,52, 103,67, 110,81, 110,87, 112,37, 120,76, 122,72, 123,76, 126,84, 128,08, 129,10, 132,17, 142,92, 154,15, 156,18, 168,67, 171,19, 172,86. Аналітично обчислено для C₂₂H₁₉N₃O₄: C, 67,86; H, 4,92; N, 10,79. Знайдено: C, 67,82; H, 4,97; N, 10,76.

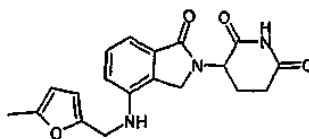
5.183. 3-{4-[(4,5-диметилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діон



Суміш 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-1,3-діону (1,0 г, 3,9 ммоль) і 4,5-диметилфураальдегіду (0,5 г, 4,2 ммоль) у метанолі (40 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником

протягом 2 годин. Метанол видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в оцтовій кислоті (15 мл). Додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,2 г, 5,8 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш потім розбавляли CH₂Cl₂ (40 мл) і фільтрували з одержанням 1 г неочищеного продукту. Неочищений продукт перекристалізовували з метанолу (250 мл) з одержанням 3-{4-[(4,5-диметилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діону (0,7 г, 48%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 237-239°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t=4,82 хв (99%); ¹H-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,84 (с, 3H), 2,01-2,05 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,59-2,64 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,10-4,28 (м, 4H), 5,07-5,14 (дд, J=5,1 і 13,2 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 6,13 (т, J=6,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,7 Гц, 1H), 11,01 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,67, 11,22, 22,88, 31,34, 39,75, 45,86, 51,61, 110,38, 110,62, 112,42, 114,17, 126,83, 129,16, 132,19, 143,22, 145,81, 149,75, 168,86, 171,32, 172,99. Аналітично обчислено для C₂₀H₂₁N₃O₄: C, 65,38; H, 5,76; N, 11,44. Знайдено: C, 65,30; H, 5,74; N, 11,36.

5.184. 3-{4-[(5-метилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діон



Суміш 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-1,3-діону (1,0 г, 3,9 ммоль) і 5-метилфураальдегіду (0,5 г, 4,2 ммоль) у метанолі (40 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Метанол видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в оцтовій кислоті (15 мл). Додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,2 г, 5,8 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли CH₂Cl₂ (40 мл) і фільтрували. Отриману тверду речовину перекристалізовували з метанолу (400 мл) з одержанням 3-{4-[(5-метилфуран-2-ілметил)аміно]-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл}піперидин-2,6-діону (0,8 г, 57%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 242-244°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 мм, 5 мікро, 1 мл/хв, 240 нм, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t=3,44 хв (99%); ¹H-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,00-2,06 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,27-2,35 (м, 1H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 4,11-4,30 (м, 4H), 5,07-5,14 (дд, J=5,1 і 13,2 Гц, 1H), 5,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,17-6,19 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,7 Гц, 1H), 11,01 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,27, 22,75, 31,21, 39,65, 45,74, 51,48, 106,25, 107,93, 110,53, 112,32, 126,72, 129,02, 132,08, 143,09, 150,55, 150,87, 168,72, 171,19, 172,86. Аналітично обчислено для C₁₉H₁₉N₃O₄: C, 64,58; H, 5,42; N, 11,89. Знайдено: C, 64,51; H, 5,70; N, 11,88.

5.185. Дослідження

5.185.1. Дослідження інгібування TNFa у PMBC

Моноядерні клітини периферичної крові (PBMC) від нормальних донорів одержували центрифугуванням по щільності по Ficoll Nyraque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA). Клітини культивували в RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA) з додаванням 10% AB+людської сироватки (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA), 2 мМ L-глутаміну, 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину (Life Technologies).

PBMC (2×10^5 клітин) вміщували в 96-ямкові плоскодонні планшети Costar для тканинних культур (Corning, NY, USA) у потрібній кількості. Клітини стимулювали дією LPS (від *Salmonella abortus equi*, Sigma cat. no. L-1887, St. Louis, MO, USA) при кінцевій концентрації 1 нг/мл за відсутності або в присутності сполук. Сполуки згідно з даним винаходом розчиняли в ДМСО (Sigma) і далі розведення проводили в культуральному середовищі негайно перед застосуванням. Кінцева концентрація в ДМСО у всіх дослідженнях може бути близько 0,25%. Сполуки додавали до клітин за 1 годину до стимуляції LPS. Потім клітини інкубували протягом 18-20 годин при 37°C у 5% CO₂, потім збирали супернатанти, розбавляли культуральним середовищем і досліджували на рівні TNF α у ELISA (Endogen, Boston, MA, USA). Величини IC₅₀ обчислювали з застосуванням нелінійної регресії, сигмоїдальної кривої доза-відгук, обмеженої зверху 100% і знизу 0%, що допускає перемінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

5.185.2. Продукція IL-2 і MIP-3 α Т-клітинами

PBMC збіднювали зі зрілих моноцитів шляхом приміщення 1x10⁶ PBMC у 10 мл повного середовища (RPMI 1640 з додаванням 10% інактивованої теплоембріональної бичачої сироватки, 2 мМ L-глутаміну, 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину) на 10 см порції тканинної культури при 37°C у 5% CO₂ інкубаторі протягом 30-60 хвилин. Порції промивали середовищем для видалення всіх непримішаних PBMC. Т-клітини очищали негативною селекцією з застосуванням наступної суміші антитіл (Pharmingen) і Dynabead (Dyna) для кожних 1×10^6 непримішаних PBMC: 0,3 мл овечих антимишачіх IgG-наміст, 15 мкл анти-СБІб, 15 мкл анти-CD33, 15 мкл анти-CD56, 0,23 мл наміст до CD19, 0,23 мл наміст до HLA класу II і 56 мкл наміст до СР14. Клітини і суміш наміст/антитіла обертати з денця на кришку протягом 30-60 хвилин при 4°C. Очищені Т-клітини видаляли з наміст із застосуванням магніту Dynal. Типовий вихід складав близько 50% Т-клітин, 87-95% CD3⁺ по потоковій цитометрії.

96-ямкові плоскодонні планшети для тканинних культур покривали антитілами ОКТ3 до CD3 при концентрації 5 мкг/мл у PBS, 100 мкл на ямку, інкубували при 37°C протягом 3-6 годин, потім промивали чотири рази повним середовищем 100 мкл на ямку безпосередньо перед додаванням Т-клітин. Сполуки розбавляли до 20 разів від кінцевої концентрації в круглодонному 96-ямковому планшеті для тканинної культури. Кінцеві концентрації складали від близько 10 мкМ до приблизно 0,00064 мкМ. 10 мМ базові розчини сполук згідно з даним винаходом розбавляли 1:50 у повному середовищі спочатку до 20х розведення в 200 мкМ у

2% ДМСО, і послідовно розбавляли 1:5 у 2% ДМСО. Сполуку додавали як 10 мкл розчину на 200 мкл культури з одержанням кінцевої ДМСО концентрації 0,1%. Культури інкубували при 37°C, 5% CO₂ протягом 2-3 днів і супернатанти аналізували на IL-2 і MIP-3 α методом ELISA (R&D Systems). IL-2 і MIP-3 α рівні нормалізували до кількості, отриманій у присутності кількості сполуки згідно з даним винаходом і величини EC₅₀, обчислювали із застосуванням нелінійної регресії, сигмоїдальної кривої доза-відгук, обмеженої зверху 100% і знизу 0%, що допускає перемінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

5.185.3. Дослідження клітинної проліферації

Клітинні лінії Namalwa, MUTZ-5 і UT-7 одержували від Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Germany). Клітинну лінію KG-1 одержували від American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). Клітинну проліферацію вимірювали на основі включення Н-тимідину в усі клітинні лінії, як описано нижче.

Клітини поміщали в 96-ямкові планшети з концентрацією 6000 клітин на ямку в середовищі. Клітини попередньо обробляли сполуками при близько 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 і 0 мкМ при кінцевій концентрації близько 0,25% ДМСО у вигляді трьох копій при 37°C у вологому інкубаторі при 5% CO₂ протягом 72 годин. Потім у кожну ямку додавали один мікрокурі ³Н-тимідину (Amersham) і клітини інкубували знову при 37°C у вологому інкубаторі при 5% CO₂ протягом 6 годин. Клітини збирали на фільтрувальних пластинах UniFilter GF/C (Perkin Elmer), використовуючи колектор клітин (Tomtec), і планшети залишали сохнути протягом ночі. Додавали Microscint 20 (Packard) (25 мкл/ямку) і планшети аналізували на TopCount NXT (Packard). Кожну ямку вимірювали протягом однієї хвилини. Відсоток інгібування клітинної проліферації обчислювали усередненням усіх трьох копій і нормалізували до контролю ДМСО (0% інгібування). Кожну сполуку тестували в кожній клітинній лінії в трьох роздільних експериментах. Кінцеві величини IC₅₀ обчислювали із застосуванням нелінійної регресії, сигмоїдальної кривої доза-відгук, обмеженої зверху 100% і знизу 0%, що допускає перемінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

5.185.4. Імунопреципітація і імуноблот

Клітини Namalwa обробляли ДМСО або сполукою згідно з даним винаходом протягом 1 години, потім стимулювали дією 10 Од/мл Еро (R&D Systems) протягом 30 хвилин. Клітинні лізати одержували і або імунопреципітували з Еро рецептором Ab, або відокремлювали негайно дією SDS-PAGE. Імуноблоти зондували дією Akt, фосфо-Akt (Ser473 або Thr308), фосфо-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, актину і IRF-1 Abs і аналізували на фотоприймачі Storm 860 із застосуванням програмного забезпечення ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.185.5. Аналіз клітинного циклу

Клітини обробляли ДМСО або сполукою згідно з даним винаходом протягом ночі. Фарбування йодидом пропідію для клітинного циклу проводили з застосуванням CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) відповідно до протоколу виробника. Після фарбування клітини аналізували на проточ-

ному цитометрі FACSCalibur із застосуванням програмного забезпечення ModFit LT (Becton Dickinson).

5.185.6. Аналіз апоптозу

Клітини обробляли ДМСО або сполукою згідно з даним винаходом в різні моменти часу, потім промивали анексин-V промивним буфером (BD Biosciences). Клітини інкубували з анексин-V зв'язувальним білком і йодидом пропідію (BD Biosciences) протягом 10 хвилин. Зразки аналізували з застосуванням проточної цитометрії.

5.185.7. Люциферазне дослідження

Клітини Namalwa трансфікували дією 4 мкг API-люциферази (Stratagene) на 1×10^6 клітин і 3 мкл реагенту ліпофектаміну 2000 (Invitrogen) відповідно до інструкції виробника. Через шість годин після трансфекції клітини обробляли ДМСО або сполукою згідно з даним винаходом. Люциферазну

активність досліджували із застосуванням люциферазного лізисного буфера і субстрату (Promega) і вимірювали на люмінометрі (Turner Designs).

Описані вище варіанти здійснення винаходу є тільки ілюстративними і фахівці в даній галузі будуть розуміти, або будуть здатні установити, використовуючи стандартні експерименти, численні еквіваленти специфічних сполук, матеріалів і методик. Усі такі еквіваленти вважаються такими, що знаходяться у межах об'єму винаходу і включені в прикладену формулу винаходу.

Усі патенти, заявки на патент і публікації, цитовані в описі, включені у всій повноті. Цитування або ідентифікація будь-якого посилання в цій заявці не є визнанням того, що таке посилання доступне як попередній рівень техніки для цього винаходу. Повний об'єм винаходу краще зрозумілий з посиланням на прикладену формулу винаходу.