

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034395**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.04

(21) Номер заявки
201891501

(22) Дата подачи заявки
2014.01.17

(51) Int.Cl. *C07D 237/32* (2006.01) *A61K 31/502* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 15/10* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(54) ФТАЛАЗИНОНЫ И ИЗОХИНОЛИНОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ROCK

(31) 61/754,007

(32) 2013.01.18

(33) US

(43) 2019.04.30

(62) 201790202; 2014.01.17

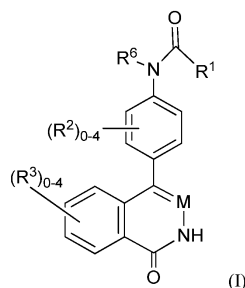
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Гланц Питер В., Цзоу Янь, Кван Мими
Л., Ладзиата Владимир (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Глухарёва А.О. (RU)**

(56) US-A1-20120122842
EA-B1-6300

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или фармацевтически приемлемым солям, где все переменные являются таковыми, как определено в данном описании. Эти соединения представляют собой селективные ROCK ингибиторы. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с aberrантной активностью Rho киназы.

034395 B1

034395 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится, в общем, к новым соединениям фталазинона и изохинолинона и их аналогам, которые являются ингибиторами Rho-киназ, композициям, содержащим их, и способам их применения, например, для лечения или профилактики расстройств, связанных с aberrантной активностью Rho-киназы.

Уровень техники

Rho-киназа (ROCK) является членом семейства серин-треониновых протеинкиназ. ROCK существует в двух изоформах, ROCK1 и ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK была идентифицирована в качестве эффекторной молекулы RhoA, небольшого ГТФ-связывающего белка (G-белка), который играет ключевую роль в сложных путях сигнальной системы клетки. ROCK и RhoA повсеместно экспрессируются в тканях. Сигнальный путь RhoA/ROCK включен в ряд клеточных функций, таких как формирование ACTIN® (белок мышечных волокон), клеточная адгезия, миграция клеток и цитокинез (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). Он также непосредственно участвует в регуляции сокращения гладких мышц (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). В результате активации его рецептора активируется RhoA, и, в свою очередь, активирует ROCK. Активированная ROCK фосфорилирует миозин-связывающую субъединицу фосфатазы легких цепей миозина, которая ингибирует активность фосфатазы и приводит к сокращению. Сокращение гладкой мускулатуры в сосудистой системе повышает кровяное давление, что приводит к гипертензии.

Существует немало фактов в литературе о том, что сигнальный путь Rho A/ROCK играет важную роль в передаче сигналов, инициированной некоторыми вазоактивными факторами, например, ангиотензином II (Yamakawa, T. et al., *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), уротензином II (Sauzeau, V. et al., *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), эндотелином-1 (Tangkijvanich, P. et al., *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), серотонином (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), норэпинефрином (Martinez, M.C. et al., *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) и фактором роста тромбоцитов (PDGF) (Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Многие из этих факторов участвуют в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Дополнительные исследования в литературе, использующие известные ингибиторы ROCK фазудил (Asano, T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) или Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, 389:990-994 (1997)), также иллюстрируют эту связь между ROCK и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, было показано, что экспрессия и активность ROCK повышаются у спонтанно гипертензивных крыс, предполагая связь с развитием гипертензии у этих животных (Mukai, Y. et al., *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). Было показано, что ингибитор ROCK Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, *ibid.*) существенно снижает артериальное давление в трех моделях гипертензии у крыс, в том числе на моделях у спонтанно гипертензивных крыс, ренально гипертензивных крыс и у крыс с соль-индуцированной (ацетат дезоксикортизона) гипертензией, вместе с тем оказывая лишь незначительное влияние на кровяное давление у контрольных крыс. Это подтверждает связь между ROCK и гипертензией. Другие исследования свидетельствуют о связи между ROCK и атеросклерозом. Например, перенос генов доминантно-негативной формы ROCK подавлял образование неоинтимы после повреждения баллона в бедренных артериях свиньи (Eto, Y. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). В аналогичной модели ингибитор ROCK Y-27632 также подавлял образование неоинтимы у крыс (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). На модели IL-1 бета-индуцированного коронарного стеноза у свиньи было показано, что длительное применение ингибитора ROCK фазудила постепенно уменьшает коронарный стеноз, а также способствует регрессии коронарного стенозирующего ремоделирования (Shimokawa, H. et al., *Cardiovascular Res.*, 51:169-177 (2001)).

Дополнительные исследования показывают, что ингибитор ROCK был бы полезен при лечении других сердечно-сосудистых заболеваний. Например, было показано, что в модели инсульта у крыс фазудил уменьшает и размер инфаркта, и неврологический дефицит (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). Было показано, что ингибитор ROCK Y-27632 снижает гипертрофию желудочка, фиброз и функции в модели застойной сердечной недостаточности у крыс линии Dahl, чувствительных к солевой диете (Kobayashi, N. et al., *Cardiovascular Res.*, 55:757-767 (2002)).

Другие исследования на животных или клинические исследования связывают ROCK с дополнительными заболеваниями, включая коронарный вазоспазм (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), спазм сосудов головного мозга (Sato, M. et al., *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), ишемию/реперфузионное повреждение (Yada, T. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), легочную гипертензию (Fukumoto, Y. et al., *Heart*, 91:391-392 (2005)), стенокардию (Shimokawa, H. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), заболевание почек (Satoh, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) и эректильную дисфункцию (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004)). В другом исследовании было продемонстрировано, что ингибирование сигнального пути RhoA/ROCK позволяет формировать множество конкурирующих ламеллиподий, что нарушает продуктивную миграцию моноцитов (Worthylake, R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). Также сообщалось, что низкомолекулярные ингибиторы Rho-киназы способны ингибировать опосредованный MCP-1 хемотаксис *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Вследствие зависимости миграции иммунных клеток от сигнального пути RhoA/ROCK можно было бы ожидать, что ингибирование Rho-киназы также

должно принести пользу при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, псориаз и воспалительное заболевание кишечника.

Вышеуказанные исследования свидетельствуют о связи между ROCK и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая гипертонию, атеросклероз, рестеноз, инсульт, сердечную недостаточность, коронарный вазоспазм, церебральный вазоспазм, ишемию/реперфузионное повреждение, легочную гипертензию и стенокардию, а также заболевание почек и эректильную дисфункцию. Принимая во внимание доказанное воздействие ROCK на гладкие мышцы, ингибиторы ROCK также могут применяться при других заболеваниях, связанных с гиперреактивностью гладкой мускулатуры, включая астму и глаукому (Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Кроме того, Rho-киназа была указана в качестве мишени лекарственного средства для лечения других различных заболеваний, включая воспаление верхних дыхательных путей и гиперчувствительность (Henry, P.J. et al., *Pulm. Pharmacol Ther.*, 18:67-74 (2005)), рак (Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)), фиброзные заболевания (Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), а также неврологические расстройства, такие как травмы спинного мозга, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, инсульт и невропатическая боль (Mueller, B.K. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006)). Сохраняется нереализованная медицинская потребность в новых лекарственных препаратах для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В 2012 году обновлялись статистические данные по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и инсульту Американской ассоциации кардиологов (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)), сообщалось, что сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 32,8% от всех смертей в США, ишемическая болезнь сердца вызывает ~1 из 6 смертей в целом в США.

Усугубляя эти цифры, было установлено, что ~33,5% от взрослого населения США являлось гипертониками и было подсчитано, что в 2010 году ~6,6 млн взрослых американцев будут иметь сердечную недостаточность. Поэтому, несмотря на количество лекарственных препаратов, доступных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (CVD), включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензина и блокаторы кальциевых каналов, CVD остаются для многих пациентов недостаточно контролируемыми или резистентными к современным лекарственным средствам.

Хотя существует множество сообщений об ингибиторах ROCK в стадии исследования (см, например, патенты США 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1 и Hu, E. et al., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 9:715-736 (2005)), фазудил является единственным ингибитором ROCK на рынке в настоящее время. Лекарственная форма для внутривенного введения одобрена в Японии для лечения церебрального вазоспазма. Сохраняется потребность в новых терапевтических средствах, включая ингибиторы ROCK, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, рака, неврологических заболеваний, почечных заболеваний, фиброзных заболеваний, бронхиальной астмы, эректильной дисфункции и глаукомы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям фталазинона и изохинолинона, их аналогам, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые полезны в качестве селективных ингибиторов Rho киназы.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для изготовления соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут быть использованы при лечении и/или профилактике состояний, связанных с аберрантной активностью ROCK.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики состояния, связанного с аберрантной активностью ROCK.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сердечно-сосудистого или связанного с ним заболевания, способу, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше. Примеры таких заболеваний, которые можно лечить, включают, например, гипертонию, атеросклероз, рестеноз, инсульт, сердечную недостаточность, почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических артерий, коронарный вазоспазм, спазм сосудов головного мозга, ишемию/реперфузионное повреждение, легочную гипертензию, стенокардию, эректильную дисфункцию и заболевание почек.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, связанных с повышенной реактивностью гладкой мускулатуры, включая астму, эректильную дисфункцию и глаукому, способу, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере частично, Rho-киназой, включая фиброзные заболевания, онкологию, поврежде-

ние спинного мозга, болезнь Альцгеймера, множественный рассеянный склероз, инсульт, невропатическую боль, ревматоидный артрит, псориаз и воспалительное заболевание кишечника, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

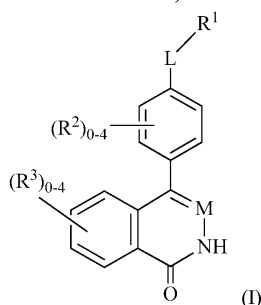
В еще дополнительных аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные соединения, способам получения вышеуказанных соединений и промежуточных продуктов, используемых в этих способах.

Соединения по изобретению могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более, предпочтительно от одного до двух, другим веществом(ами). Эти и другие признаки изобретения будут изложены в развернутом виде, как продолжение раскрытия.

Подробное описание изобретения

I. Соединения по настоящему изобретению

В одном аспекте настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединениям формулы (I)



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам,

где M выбран из N и CR¹⁰;

L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)-, -NR⁶C(O)- и -NR⁶-;

R¹ выбран из NR⁵R⁵, C₃₋₁₀карбоцикла и от 4 до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷;

R², в каждом случае независимо, выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄галоалкила, -OH, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄алкил), -CO(C₁₋₄алкил), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R³, в каждом случае независимо, выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄галоалкила, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄алкил), -CO(C₁₋₄алкил), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁴, в каждом случае независимо, выбран из H, OH, NH₂, CH₂NH₂, C₁₋₄галоалкила, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CH₂O(C₁₋₄алкил), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(C₁₋₄алкил), C₁₋₄алкила, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁵, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-C₃₋₁₀карбоцикла и -(CR⁶R⁶)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷;

в качестве альтернативы R⁵ и R⁵ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-15-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R⁷;

R⁶, в каждом случае независимо, выбран из H и C₁₋₄алкила;

R⁷, в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO₂, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -NHCO-карбоцикла, -NHCO-гетероцикла, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$ алкила, $-(CH_2)_n-C(O)$ карбоцикла, $-(CH_2)_n-C(O)$ гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -алкила, $-(CH_2)_n-SO_2$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

в качестве альтернативы R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 0-4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-CH_2OH$, $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_nOH$, $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-COCF_3$, $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ алкил), C_{1-4} алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ алкил), R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^b , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, OH, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $CO(C_{1-4}$ алкил), $CO(C_{1-4}$ галоалкил), $CO_2(C_{1-4}$ алкил), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ алкил), $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $O(C_{1-4}$ алкил), $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ алкилен- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-C_{1-4}$ алкилен- $O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ алкил), $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

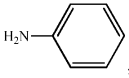
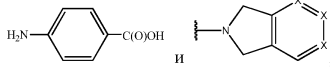
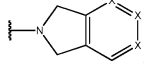
R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}$ алкил), O и $S(O)_p$; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ;

R^d , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, галогена, $-OH$, C_{1-4} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ алкил), $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, C_{1-4} алкокси и $-NHCO(C_{1-4}$ алкил) и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}$ алкил), O и $S(O)_p$;

n, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

при условии, что:

1) когда L представляет собой $NHC(O)$, R^1 является иным, чем ,  и , где X представляет собой N или замещенный или незамещенный атом углерода;

2) когда L представляет собой NR^6 , R^1 представляет собой гетероцикл, замещенный 1-4 R^7 .

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

M представляет собой CR^{10} ;

L выбран из $-CR^4R^4C(O)-$, $-OC(O)-$ и $-NR^6C(O)-$;

R^1 выбран из NR^5R^5 , C_{3-10} карбоцикла и 4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$; где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^3 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси;

R^4 представляет собой H;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ карбоцикла и 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

в качестве альтернативы R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-15-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^8R^8$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси;

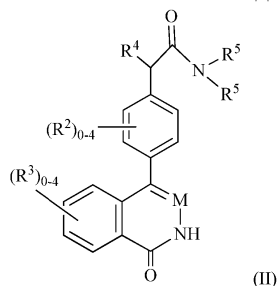
R^{10} выбран из H и C_{1-4} алкила;

n, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (I) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II)



(II)

или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

M выбран из N и CR¹⁰;

R⁵, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-C₃₋₁₀карбоцикла и -(CR⁶R⁶)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷;

в качестве альтернативы R⁵ и R⁵ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R⁷;

R⁷, в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO₂, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -NHCO-карбоцикла, -NHCO-гетероцикла, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁸, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, C(O)C₁₋₄алкила, C(O)-карбоцикла, C(O)-гетероцикла, -(CH₂)_n C(O)NR^aR^a, C(O)O-алкила, C(O)O-карбоцикла, C(O)O-гетероцикла, SO₂-алкила, SO₂-карбоцикла, SO₂-гетероцикла, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁹, в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R¹⁰ выбран из H и C₁₋₄алкила;

R^a, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CH₂)_nOH, -CO(C₁₋₄алкил), -COCF₃, -CO₂(C₁₋₄алкил), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄алкилен-CO₂(C₁₋₄алкил), C₁₋₄алкилен-CO₂(C₁₋₄алкил), R^c, CO₂R^c и CONHR^c;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R^b, в каждом случае независимо, выбран из =O, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄алкил)₂, CO(C₁₋₄алкил), CO(C₁₋₄галоалкил), CO₂(C₁₋₄алкил), CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -CONH-C₁₋₄алкилен-O(C₁₋₄алкил), -CONH-C₁₋₄алкилен-N(C₁₋₄алкил)₂, -CONH-C₁₋₄алкилен-N(C₁₋₄алкил)₂, -C₁₋₄алкилен-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -R^c, COR^c, CO₂R^c и CONHR^c;

R^c, в каждом случае независимо, выбран из -(CH₂)_n-C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, N(C₁₋₄алкил), O и S(O)_p;

где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d;

R^d, в каждом случае независимо, выбран из =O, галогена, -OH, C₁₋₄алкила, NH₂, NH(C₁₋₄алкил), N(C₁₋₄алкил)₂, C₁₋₄алкокси и -NHCO(C₁₋₄алкил) и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, N(C₁₋₄алкил), O и S(O)_p;

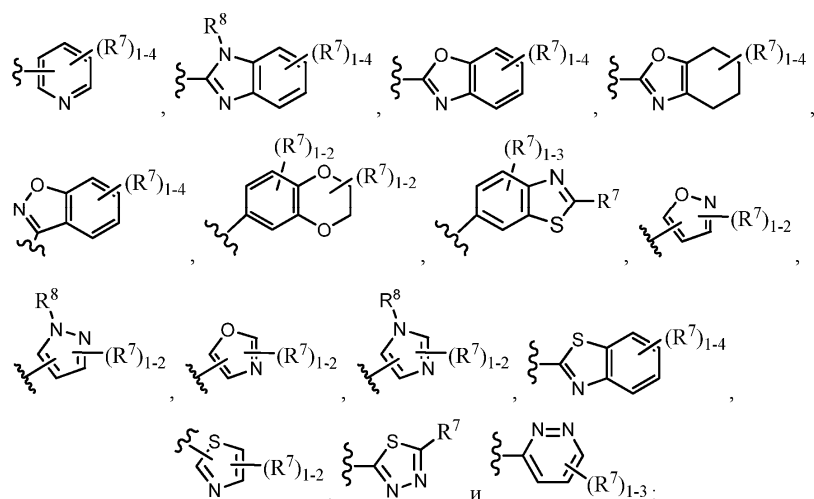
n, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (I) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^5 выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикла, $-(CH_2)_n$ -арила, $-(CH_2)_n$ -4-10-членного гетероцикла, выбранного из

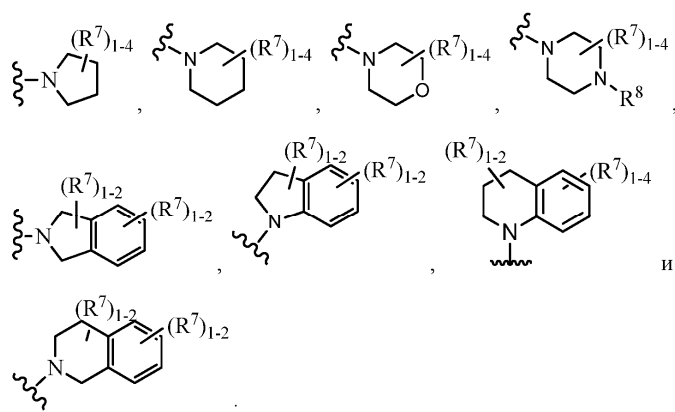


где указанные алкил, циклоалкил, арил замещены 1-4 R⁷;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (II) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-CH_2NH_2$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-4}$ алкила, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

в качестве альтернативы R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 0-4 R^9 ; и

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_nOH$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-COCF_3$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b:

R^b , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 ,

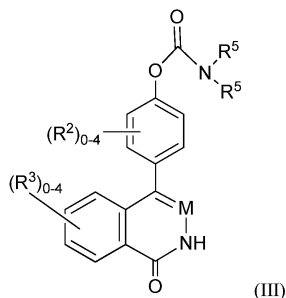
NH_2 , NO_2 , $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{галоалкил})$, $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{R}^c$, COR^c , CO_2R^c и CONHR^c ;

R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{фенила}$ и $-(\text{CH}_2)_n-5-6\text{-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, O и $\text{S}(\text{O})_p$; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ; и

R^d , в каждом случае независимо, выбран из $=\text{O}$, галогена, $-\text{OH}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ и $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, O и $\text{S}(\text{O})_p$;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (II) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (III)



(III)

или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

M выбран из N и CR^{10} ;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_n-\text{C}_{3-10}\text{карбоцикла}$ и $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_n-4-10\text{-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

в качестве альтернативы R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^6 , в каждом случае независимо, выбран из H и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, $=\text{O}$, NO_2 , галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{карбоцикла}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{гетероцикла}$, $-\text{NHCO}-\text{карбоцикла}$, $-\text{NHCO}-\text{гетероцикла}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{карбоцикла}$ и $-(\text{CH}_2)_n-\text{гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}(\text{O})-\text{карбоцикла}$, $\text{C}(\text{O})-\text{гетероцикла}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{алкила}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{карбоцикла}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{гетероцикла}$, $\text{SO}_2-\text{алкила}$, $\text{SO}_2-\text{карбоцикла}$, $\text{SO}_2-\text{гетероцикла}$, $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{карбоцикла}$ и $-(\text{CH}_2)_n-\text{гетероцикла}$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, CH_2OH , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, CONH_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{гетероцикла}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{(2-4)}\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n-4-10\text{-членного гетероцикла}$, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

n, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (I) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

L представляет собой $-\text{NR}^6-$;

R^1 представляет собой гетероарил, замещенный 1-4 R^7 ;

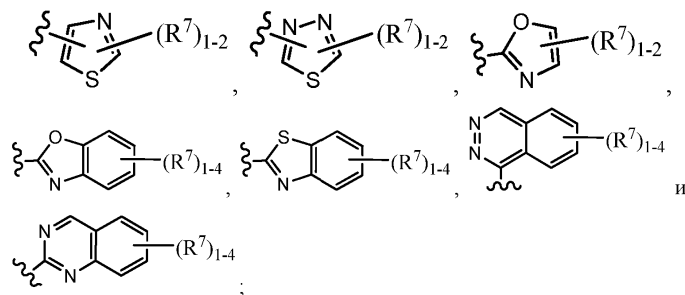
R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, CN, OH, $-(\text{CH}_2)_n-\text{карбоцикла}$ и $-(\text{CH}_2)_n-\text{гетероцикла}$, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (I) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

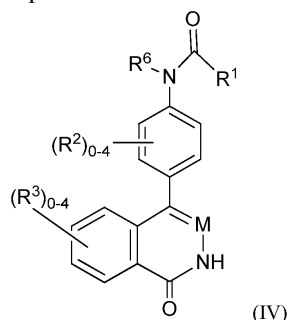
L представляет собой $-NR^6-$;

R^1 выбран из



другие переменные являются такими, как определено в формуле (I) выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IV)



(IV)

или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 выбран из NR^5R^5 , C_{3-10} карбоцикла и 5-10-членного гетероцикла, где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ карбоцикла и $-(CR^6R^6)_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

в качестве альтернативы R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^6 , в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, $C(O)C_{1-4}алкила$, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, алкенил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

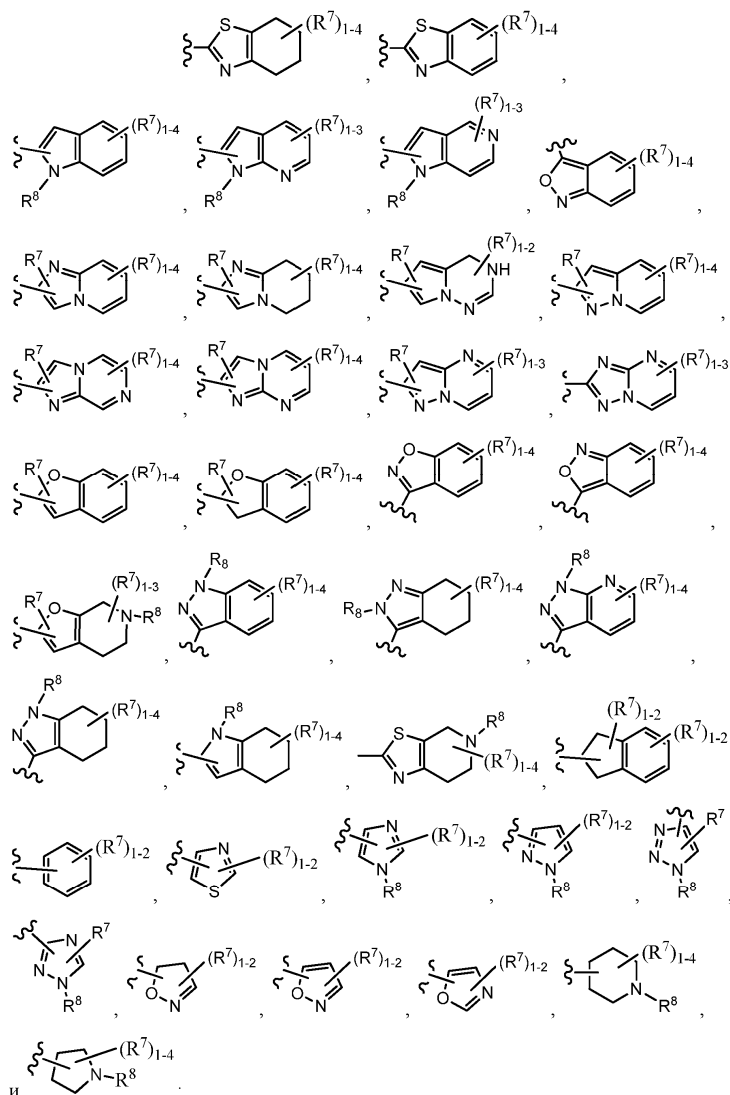
R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

n, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (I) выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IV) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где R¹ выбран из



R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO₂, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -NHCO-карбоцикла, -NHCO-гетероцикла, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-4}$ алкила, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

в качестве альтернативы R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 0-4 R^9 ; и R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_nOH$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-COCF_3$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R^b , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}алкил)_2$, $CO(C_{1-4}алкил)$, $CO(C_{1-4}галоалкил)$, $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C_{1-4}алкилен-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N , NH , $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ; и

R^d , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, галогена, $-OH$, C_{1-4} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}алкил)$, $N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-4} алкокси и $-NHCO(C_{1-4}алкил)$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N , NH , $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$; другие переменные являются такими, как определено в формуле (IV) выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IV), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 представляет собой NR^5R^5 ;

R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H , $=O$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN , OH , CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-CH_2CONH_2$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N , NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H , C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-4}алкила$, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ; и

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH , NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ; и другие переменные являются такими, как определено в формуле (IV) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

M выбран из N и CR^{10} ;

L выбран из C_{1-2} алкилена, замещенного 1-2 R^4 , где один или оба атома углерода и группы, присоединенные к ним, замещены O , NR^6 и $C(O)$;

R^1 выбран из NR^5R^5 , C_{3-10} карбоцикла и 4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N , NR^8 , O и $S(O)_p$; где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^2 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галоалкила, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN , $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^3 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галоалкила, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN , $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^4 , в каждом случае независимо, выбран из H , OH , NH_2 , CH_2NH_2 , C_{1-4} галоалкила, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , $CH_2O(C_{1-4}алкил)$, CH_2CO_2H , $CH_2CO_2(C_{1-4}алкил)$, C_{1-4} алкила, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H , C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n$ - C_{3-10} карбоцикла и $-(CR^6R^6)_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N , NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

в качестве альтернативы R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-15-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^6 , в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}алкила$, $-(CH_2)_n-C(O)$ карбоцикла, $-(CH_2)_n-C(O)$ гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -алкила, $-(CH_2)_n-SO_2$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

в качестве альтернативы R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 0-4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- CH_2OH , $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_nOH$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-COCF_3$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^b , в каждом случае независимо, выбран из =O, OH, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}алкил)_2$, $CO(C_{1-4}алкил)$, $CO(C_{1-4}галлоалкил)$, $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C_{1-4}алкилен-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

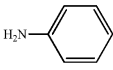
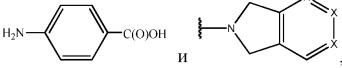
R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ;

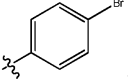
R^d , в каждом случае независимо, выбран из =O, галогена, -OH, C_{1-4} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}алкил)$, $N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-4} алкокси и $-NHCO(C_{1-4}алкил)$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$;

n, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

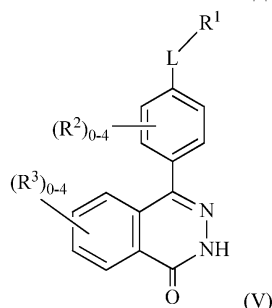
при условии, что:

(1) когда L представляет собой $NHC(O)$, R^1 является иным, чем , , где X представляет собой N или замещенный или незамещенный атом углерода;

(2) когда L представляет собой NH, R^1 является иным, чем  или ;

(3) когда L представляет собой O, R^1 является иным, чем .

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V)



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

L выбран из $-\text{CR}^4\text{R}^4\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})-$ и $-\text{NR}^6-$;

R¹ выбран из NR^5R^5 , C_{3-10} карбоцикла и 4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$; где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷;

R², в каждом случае независимо, выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галоалкила, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R³, в каждом случае независимо, выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галоалкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁴, в каждом случае независимо, выбран из H, OH, NH_2 , CH_2NH_2 , C_{1-4} галоалкила, OCH_2F , OCHF_2 , OCF_3 , $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, C_{1-4} алкила, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁵, в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_n$ - C_{3-10} карбоцикла и $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷;

в качестве альтернативы R⁵ и R⁵ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-15-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R⁷;

R⁶, в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила;

R⁷, в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ - CO_2H , $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n$ - NR^8R^8 , $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n$ - CONR^8R^8 , $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -карбоцикла, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, $-\text{NHCO}$ -карбоцикла, $-\text{NHCO}$ -гетероцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ -карбоцикла и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, где указанные алкил, алкил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁸, в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкила, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})$ карбоцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})$ гетероцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкила, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -карбоцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ - SO_2 -алкила, $-(\text{CH}_2)_n$ - SO_2 -карбоцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ - SO_2 -гетероцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n$ -карбоцикла и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

в качестве альтернативы R⁸ и R⁸ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 0-4 R⁹;

R⁹, в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n$ - NR^aR^a , $-(\text{CH}_2)_n$ - CONR^aR^a , $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -карбоцикла, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ - NR^aR^a , $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 Rᵇ;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_nOH$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-COCF_3$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^b , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, OH, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}алкил)_2$, $CO(C_{1-4}алкил)$, $CO(C_{1-4}галоалкил)$, $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C_{1-4}алкилен-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

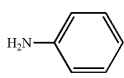
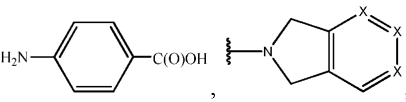
R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ;

R^d , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, галогена, $-OH$, C_{1-4} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}алкил)$, $N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-4} алкокси и $-NHCO(C_{1-4}алкил)$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

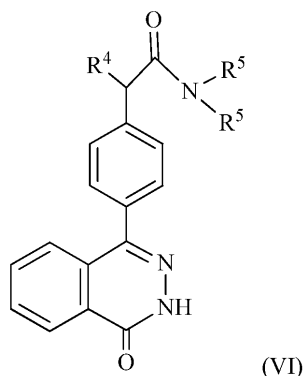
p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

при условии, что:

(1) когда L представляет собой $NHC(O)$, R^1 является иным, чем ,
, где X представляет собой N или замещенный или незамещенный атом углерода;

(2) когда L представляет собой NR^6 , R^1 представляет собой гетероарил, замещенный 1-4 R^7 .

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VI)



(VI)

или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ карбоцикла и $-(CR^6R^6)_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

в качестве альтернативы R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, $=O$, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-4}алкила$, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ $C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, CONH_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{(2-4)}\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, R^c , CO_2R^c и CONHR^c ;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^b , в каждом случае независимо, выбран из $=\text{O}$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{галоалкил})$, $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкилен}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и CONHR^c ;

R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_n$ -фенила и $-(\text{CH}_2)_n$ -5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, O и $\text{S}(\text{O})_p$; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ;

R^d , в каждом случае независимо, выбран из $=\text{O}$, галогена, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкила, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, C_{1-4} алкокси и $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, O и $\text{S}(\text{O})_p$;

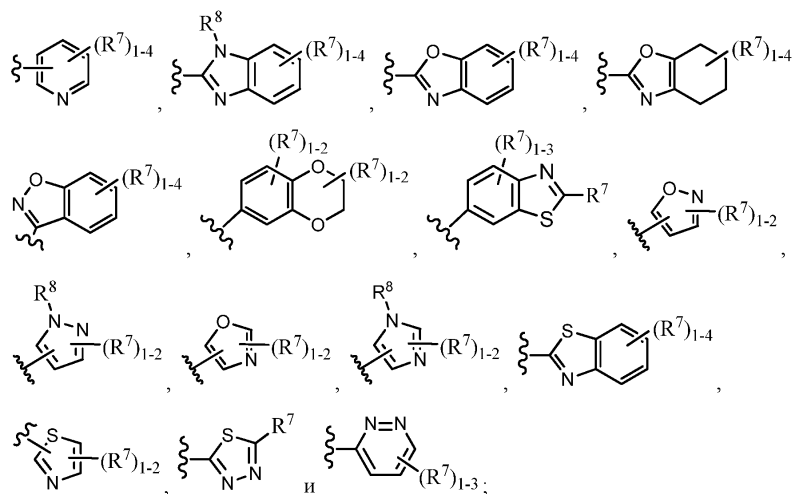
p , в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

r , в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (V) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VI) или их стерео-изомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^5 выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ карбоцикла, $-(\text{CH}_2)_n$ -арила, $-(\text{CH}_2)_n$ -4-10-членного гетероцикла, выбранного из

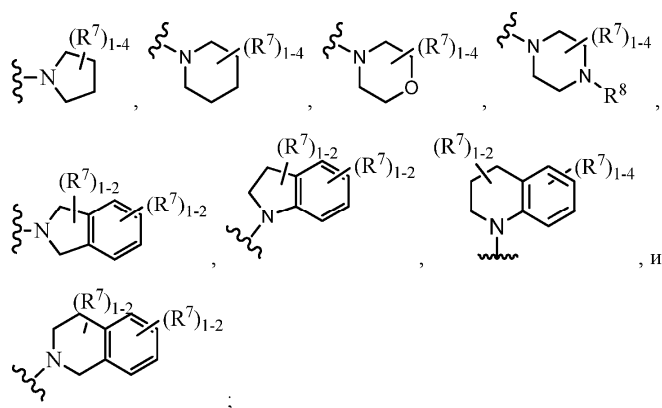


где указанные алкил, циклоалкил, арил замещены 1-4 R^7 ; и

другие переменные являются такими, как определено в формуле (V) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VI) или их стерео-изомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-CH_2NH_2$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и S(O)_p, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, C(O) C_{1-4} алкила, C(O)-карбоцикла, C(O)-гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, C(O)O-алкила, C(O)O-карбоцикла, C(O)O-гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

в качестве альтернативы R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 0-4 R^9 ; и R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_nOH$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-COCF_3$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

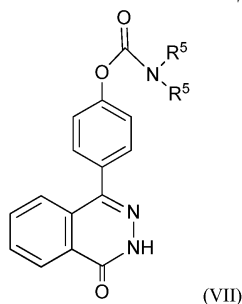
R^b , в каждом случае независимо, выбран из =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}алкил)_2$, $CO(C_{1-4}алкил)$, $CO(C_{1-4}галоалкил)$, $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C_{1-4}алкилен-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и S(O)_p; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ; и

R^d , в каждом случае независимо, выбран из =O, галогена, -OH, C_{1-4} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}алкил)$, $N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-4} алкокси и $-NHCO(C_{1-4}алкил)$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и S(O)_p;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (VI) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VII)



(VII)

или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n$ - C_{3-10} карбоцикла и $-(CR^6R^6)_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и

$S(O)_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

в качестве альтернативы R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^6 , в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, $=O$, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-4}алкила$, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

n, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (V) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

L представляет собой $-NR^6$ -;

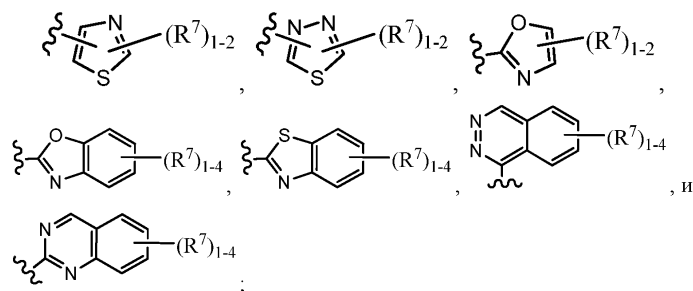
R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (V) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

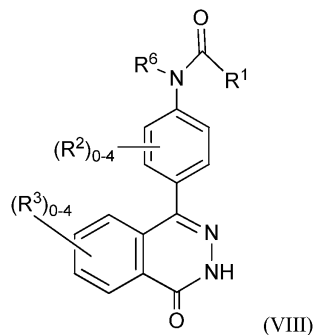
L представляет собой $-NR^6$ -;

R^1 выбран из



другие переменные являются такими, как определено в формуле (V) выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VIII)



(VIII)

или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 выбран из NR^5R^5 , C_{3-10} карбоцикла и 5-10-членного гетероцикла, где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n-C_{3-10}$ карбоцикла и $-(CR^6R^6)_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

в качестве альтернативы R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R^7 ;

R^6 , в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, $C(O)C_{1-4}$ алкила, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, алкенил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

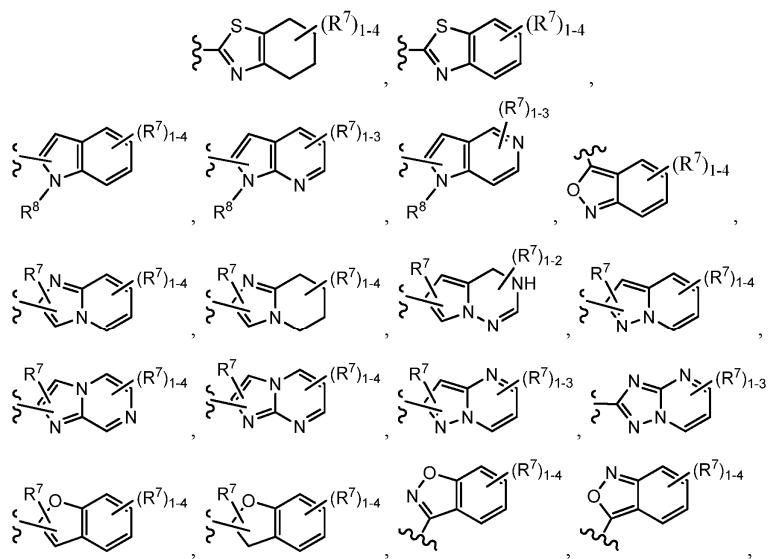
p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

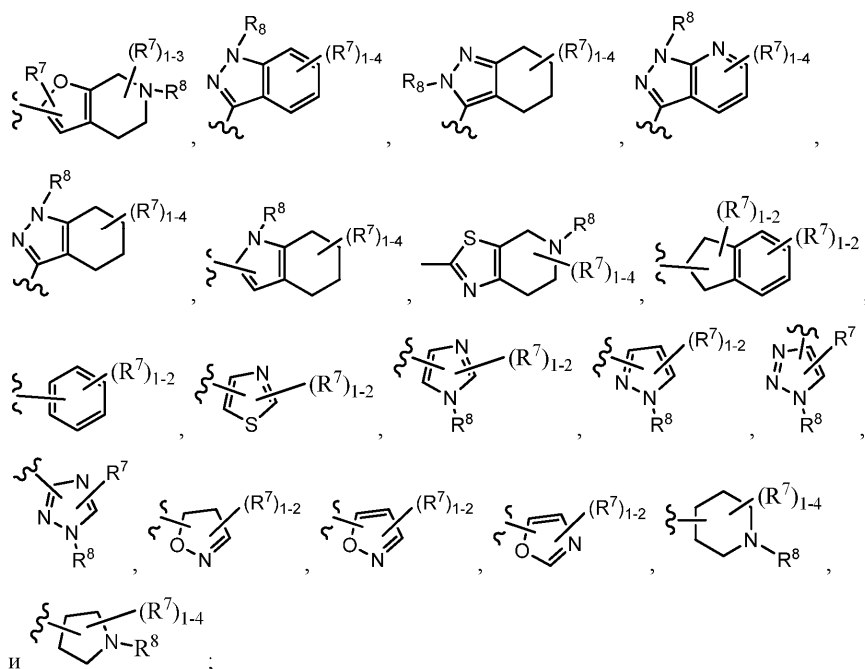
r, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (V) выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 выбран из





R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-карбоцикла}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-гетероцикла}$, $-\text{NHCO-карбоцикла}$, $-\text{NHCO-гетероцикла}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-карбоцикла}$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}(\text{O})\text{-карбоцикла}$, $\text{C}(\text{O})\text{-гетероцикла}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{O-алкила}$, $\text{C}(\text{O})\text{O-карбоцикла}$, $\text{C}(\text{O})\text{O-гетероцикла}$, $\text{SO}_2\text{-алкила}$, $\text{SO}_2\text{-карбоцикла}$, $\text{SO}_2\text{-гетероцикла}$, $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-карбоцикла}$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-гетероцикла}$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

в качестве альтернативы R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 0-4 R^9 ; и

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, CONH_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-гетероцикла}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{(2-4)}\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{-4-10-членного гетероцикла}$, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{алкилен-CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{C}_{1-4}\text{алкилен-CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, R^c , CO_2R^c и CONHR^c ;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^b , в каждом случае независимо, выбран из =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{галоалкил})$, $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{алкилен-O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{алкилен-N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{алкилен-N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкилен-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{R}^c$, COR^c , CO_2R^c и CONHR^c ;

R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{циклоалкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-фенила}$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-5-6-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, O и $\text{S}(\text{O})_p$; где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ; и

R^d , в каждом случае независимо, выбран из =O, галогена, -OH, C_{1-4} алкила, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, C_{1-4} алкокси и $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, O и $\text{S}(\text{O})_p$;

другие переменные являются такими, как определено в формуле (VIII) выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 представляет собой NR^5R^5 ;

R^5 и R^5 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-

членного гетероцикла, замещенного 1-4 R⁷;

R⁷, в каждом случае независимо, выбран из H, =O, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁₋₄алкил), -NHC(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -CH₂CONH₂, -(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁸, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, C(O)C₁₋₄алкила, C(O)-карбоцикла, C(O)-гетероцикла, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, C(O)O-алкила, C(O)O-карбоцикла, C(O)O-гетероцикла, SO₂-алкила, SO₂-карбоцикла, SO₂-гетероцикла, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹; и

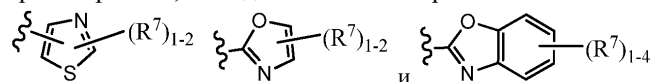
R⁹, в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b; и другие переменные являются такими, как определено в формуле (VIII) выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III) и (IV) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где M представляет собой N или CR¹⁰; L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ выбран из NR⁵R⁵, C₃₋₁₀карбоцикла и 4-12-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ выбран из NR⁵R⁵, C₃₋₁₀карбоцикла и 4-12-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (IV), (V) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -NR⁶C(O)- и -NR⁶-; R¹ представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p и замещенных 1-4 R⁷.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (IV), (V), и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -NR⁶C(O)- или NR⁶-; R¹ выбран из



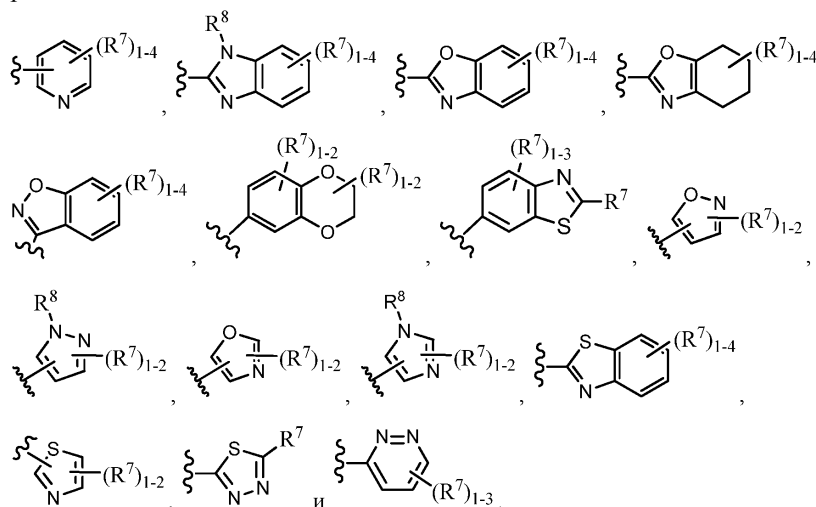
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (IV), (V) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L представляет собой -NR⁶C(O)-; R¹ представляет собой C₃₋₁₀карбоцикл, замещенный 1-4 R⁷.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (IV), (V) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -NR⁶C(O)-; R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил, замещенный 1-4 R⁷, или арил, замещенный 1-4 R⁷; R⁷, в каждом случае независимо, выбран из H, =O, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁₋₄алкил), -NHC(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -CH₂CONH₂, -(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (IV), (V) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -NR⁶C(O)-; R¹ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или фенил, каждый замещенный 1-4 R⁷; R⁷, в каждом случае независимо, выбран из H, =O, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁₋₄алкил), -NHC(O)N(C₁₋₄алкил)₂,

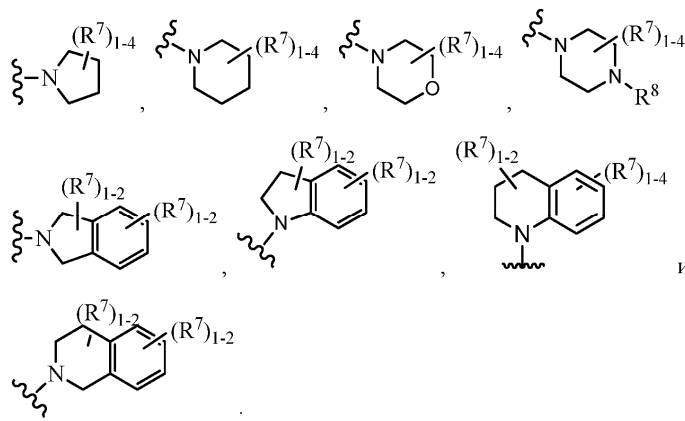
-NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -CH₂CONH₂, -(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ представляет собой NR⁵R⁵; R⁵, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-C₃₋₁₀карбоцикла и -(CR⁶R⁶)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ представляет собой NR⁵R⁵; R⁵, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀карбоцикла, -(CH₂)_n-арила, -(CH₂)_n-4-10-членного гетероцикла, выбранного из



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ представляет собой NR⁵R⁵; R⁵ и R⁵ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанный гетероцикл замещен 1-4 R⁷.

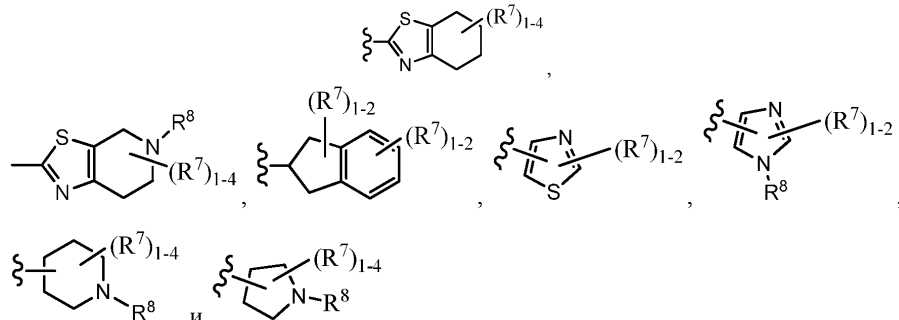
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ представляет собой NR⁵R⁵; R⁵ и R⁵ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



R⁷, в каждом случае независимо, выбран из H, =O, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHC(O)NH₂,

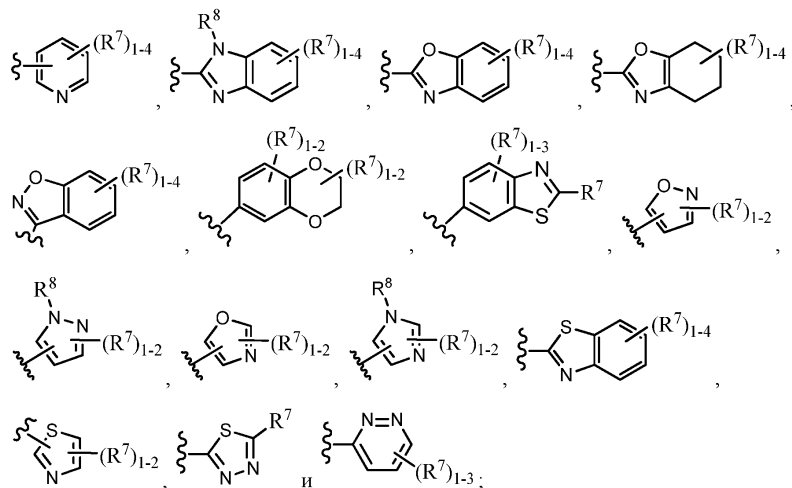
-NHC(O)NH(C₁₋₄алкил), -NHC(O)N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -CH₂CONH₂, -(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ выбран из

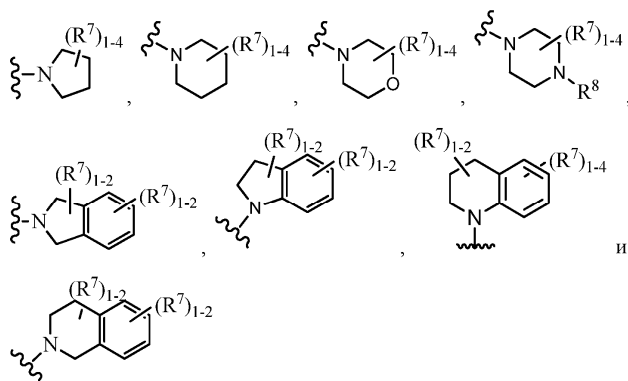


В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ выбран из NR⁵R⁵, C₃₋₁₀карбоцикла и 4-12-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷; R⁵, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-C₃₋₁₀карбоцикла и -(CR⁶R⁶)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷; в качестве альтернативы R⁵ и R⁵ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, замещенного 1-4 R⁷.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где L выбран из -CR⁴R⁴C(O)-, -OC(O)- и -NR⁶C(O)-; R¹ выбран из C₃₋₁₀карбоцикла и 4-12-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷; R⁵, в каждом случае независимо, выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-C₃₋₁₀карбоцикла, замещенного 1-4 R⁷, и -(CR⁶R⁶)_n-4-10-членного гетероцикла, выбранного из



в качестве альтернативы R⁵ и R⁵ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любой подгруппы перечня соединений, представленных в качестве примеров в настоящем документе.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK $IC_{50} \leq 10$ мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK $IC_{50} \leq 1$ мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK $IC_{50} \leq 0.1$ мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK $IC_{50} \leq 0.05$ мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK $IC_{50} \leq 0.01$ мкМ.

II. Другие варианты осуществления изобретения

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному продукту для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, дополнительно содержащей дополнительное терапевтическое вещество(а).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики состояния, связанного с aberrантной активностью ROCK, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Использованный здесь термин "пациент" включает все виды млекопитающих.

Использованные здесь термины "лечение" или "терапия" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, прежде всего у человека, и включает (а) ингибирование болезненного состояния, т.е. остановку его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, т.е. регрессию болезненного состояния.

Использованные здесь термины "профилактика" или "предупреждение" охватывают профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты выбираются для превентивной терапии на основании факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с населением в целом. "Профилактические" терапии можно разделить на (а) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение пациента, у которого еще не обнаруживается клиническое болезненное состояние, тогда как вторичная профилактика определяется как предотвращение по-

вторного возникновения такого же или подобного клинического болезненного состояния. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического вещества(веществ) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных признаков. Это изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, упомянутых здесь. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Следует также иметь в виду, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является своим собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предусмотрен для объединения с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. Химия

Во всей спецификации и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или наименование охватывают все их стерео- и оптические изомеры и рацематы, где соответственно такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. Многие геометрические изомеры по двойным связям $C=C$, по двойным связям $C=N$, кольцевым системам и т.п. также могут присутствовать в этих соединениях, и все такие стабильные изомеры предусматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или как отдельные изомерные формы. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены посредством разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных продуктов, разработанных здесь, рассматриваются как часть настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены обычными способами, например посредством хроматографии или фреакционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме либо в форме соли. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть преобразована в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, свободная форма и их соли могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых водородные атомы переносятся в другие части молекул, и, следовательно, химические связи между атомами молекул, перегруппировываются. Следует понимать, что все таутомерные формы, постольку поскольку они могут существовать, включены в изобретение.

Термин "стереоизомер" относится к изомерам идентичного строения, которые отличаются по расположению атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров.

Термин "энантиомер" относится к одной из пары молекул, которые являются зеркальным отображением друг друга и которые не совмещаются.

Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отображением.

Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимольных количеств двух энантиомерных видов, где композиция лишена оптической активности.

Символы "R" и "S" представляют собой конфигурацию заместителей вокруг хирального атома(ов) углерода. Изомерные показатели "R" и "S" используются, как описано в данном документе, для обозначения атомной конфигурации(й) по отношению к исходной молекуле и предназначены для использования, как определено в литературе (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

Термин "хиральный" относится к структурной характеристике молекулы, что делает невозможным наложение ее на ее зеркальное отражение.

Термин "гомохиральный" относится к состоянию энантиомерной чистоты.

Термин "оптическая активность" относится к степени, в которой гомохиральная молекула или не-рацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризованного света.

Используемый здесь термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения групп как разветвленных, так и неразветвленных цепей насыщенных алифатических углеводородов, имеющих определенное количество атомов углерода. Например, термин "от C_1 до C_{10} -алкил" или " C_{1-10} алкил" (или алкилен), предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкильных групп. Дополнительно, например, "от C_1 до C_6 алкил" или " C_{1-6} -алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода.

Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными, по меньшей мере, так, что один атом водорода является замещенным другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (e.g., н-пропил и изопропил), бутил (e.g., н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (e.g., н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин "C₀-алкил" или "C₀-алкилен", он предназначен для обозначения простой связи.

Термин "алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации, имеющих указанное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно от одной до двух, углерод-углеродных двойных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, "от C₂ до C₆-алкенил" или "C₂₋₆-алкенил" (или алкенилен) предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆-алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

"Алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации и имеющих одну или более, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, "от C₂ до C₆-алкинил" или "C₂₋₆-алкинил" (или алкинилен) предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆-алкинильных групп; таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится -О-алкильной группе. Термин "от C₁ до C₆-алкокси" или "C₁₋₆-алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆-алкокси групп. Пример алкокси групп включает, но не ограничивается ими, метокси, этокси, пропокси (e.g., н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогично, "алкилтио" или "тиоалкокси", представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик, например метил-S- и этил-S-.

"Гало" или "галоген" включает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I). "Галоалкил" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих конкретное число атомов углерода, замещенных одним или более атомами галогенов. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают "фторалкил", который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора.

"Галоалкокси" или "галоалкилокси" представляет галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, термин "от C₁ до C₆-галоалкокси" или "C₁₋₆-галоалкокси", предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆-галоалкокси групп. Примеры галоалкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Подобным образом, "галоалкилтио" или "тиогалоалкокси" представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик, например трифторметил-S-, пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Термин "от C₃ до C₇-циклоалкил" или "C₃₋₇-циклоалкил" предназначен для включения C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇-циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкил".

Используемые в данном описании термины "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означают любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептил, циклогептил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, связанные мостиком кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил. Когда используется термин "карбоцикл", имеется в виду, что он включает в себя "арил". Связанное мостиком кольцо встречается, когда один или более атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительные мостики представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединяется мостиком, заместители, перечисленные для кольца, могут также присутствовать на мостике.

Используемый в данном описании термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной карбоциклической

кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из этих двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Эта бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена его боковой группой при любом атоме углерода, что приводит в результате к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена по любому атому углерода, если полученное соединение является стабильным. Примеры бициклической карбоциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

"Арил" группы относятся к моноциклическим или полициклическим ароматическим углеводородам, включающим, например, фенил, нафтил и фенантринил. Арильные составляющие хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997).

Термин "от C₆ до C₁₀-арил" или "C₆₋₁₀арил" относится к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, "арил", "от C₆ до C₁₀-арил" или "C₆₋₁₀арил" или "ароматический остаток" может быть незамещен или замещен от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃.

Термин "бензил", как используется в данном описании, относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен на фенильную группу, где указанная фенильная группа необязательно может быть замещена от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 группами OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃.

Использованный здесь термин "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает устойчивое 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое из вышеопределенных гетероциклических колец сконденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)_p, где p имеет значения 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено его боковой группой при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию устойчивой структуры. Гетероциклические кольца, описанные в данном документе, могут быть замещены на атоме углерода или азота, если полученное соединение устойчиво. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизированным. Предпочтительным является, когда общее число S и O атомов в гетероцикле превышает 1, при том, что эти гетероатомы не являются смежными относительно друг друга. Предпочтительно общее число S и O атомов в гетероцикле составляет не более чем 1. Когда используется термин "гетероцикл", предполагается, что он включает гетероарил.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофура[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолотриазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолотриазолил, изоксазолил, изоксазолотриазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолотриазолил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолотриазолил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридоимидазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хинозаинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены соединения, имеющие конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, выше приведенные гетероциклы.

Примеры 5-10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофура-

нил, тиadiaзинил, тиadiaзолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1Н-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазоллопиридилил, хиназолинил, хинолинил, изотиазоллопиридилил, тиазоллопиридилил, оксазоллопиридилил, имидазоллопиридилил и пиразолопиридилил.

Примеры 5-6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридилил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиadiaзинил, тиadiaзолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены соединения, имеющие конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, выше приведенные гетероциклы.

Использованный в настоящем документе термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной гетероциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из этих двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена боковой группой посредством любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена на атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, что, когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле было не более 1. Примеры бициклической гетероциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

В данном контексте термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических ароматических углеводородов, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензотиазолил, бензотриазоллил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. N→O и S(O)_p, где p имеет значения 0, 1 или 2).

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или более атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо связано мостиковой связью, заместители, перечисленные для этого кольца, также могут присутствовать на мостике.

Термин "противоион" используется для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат.

Когда пунктирное кольцо используется в кольцевой структуре, это означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Используемый здесь термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой при условии, что сохраняются нормальные валентности и что замещение приводит к получению устойчивого соединения. Когда заместитель представляет собой кето (т.е. =O), тогда на атоме замещаются 2 водорода. Кето заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, имеется в виду, что карбонильная группа или двойная связь является частью (т.е. находится в пределах) кольца. Кольцевые двойные связи, так как использовано здесь, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В тех случаях, когда присутствуют атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть преобразованы в N-оксиды посредством обработки окисляющим средством (например, m-ХПБК и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, показанные и заявленные атомы азота, как здесь предусматривается, охватывают как представленный азот, так и его производное N-оксид ($N \rightarrow O$).

Когда любая переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Так, например, если группа, как показано, является замещенной 0-3 R группами, то указанная группа необязательно может быть замещена вплоть до трех R группами, и R в каждом случае выбирается независимо от определения R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к устойчивым соединениям.

Когда связь с заместителем показана пересекающей связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель приведен без указания атома, через который такой заместитель присоединен к остальной части соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется здесь для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках медицинской точки зрения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений с соразмерным соотношением польза/риск. В данном контексте фраза "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения их кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, минеральные или органические кислые соли основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычно применяемые нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычно применяемые нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пимовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтиновая.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно, предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), описание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. В дополнение, соединения формулы (I) могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного вещества (например, соединение формулы (I)) является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Примеры таких пролекарственных производных см.:

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) и Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Соединения, содержащие карбокси группы, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованной в организме с образованием соединений формулы (I) в чистом виде. Такие пролекарства предпочтительно вводить перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит преимущественно под действием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, где сложный эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} алканойлокси- C_{1-6} алкил (e.g., ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C_{1-6} алкоксикарбонил- C_{1-6} алкил (e.g., метоксикарбонил-оксиметил или

этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые используются, например, в области пенициллина и цефалоспорины. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в настоящих соединениях. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Дейтерий имеет один протон и один нейтрон в ядре и массу, в два раза больше по сравнению с обычным водородом. Дейтерий может быть представлен символами, такими как ^2H или "D". Термин "дейтерированный" в данном описании сам по себе или использованный для модификации соединения или группы, относится к замене одного или более атома(ов) водорода, который прикреплен к атому(мам) углерода, атомом дейтерия. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению, в общем случае, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в данном документе, с помощью соответствующего изотопно меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, например как стандарты и реагенты для определения способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или рецепторами, или для визуализации соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для обозначения соединения, которое в достаточной степени устойчиво, чтобы сохранить свойства при выделении в пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и технологию приготовления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, что соединения по настоящему изобретению не содержат групп N-гало, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ или $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, как органического, так и неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородное связывание. В определенных случаях сольват будет возможно выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает и жидкофазные, и отделяемые сольваты. Примерные варианты сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области.

Сокращения в данном контексте определяются следующим образом:

"1×" - однократно,
 "2×" - дважды,
 "3×" - трижды,
 "°C" - градусы по Цельсию,
 "eq" - эквивалент или эквиваленты,
 "г" - грамм или граммы,
 "мг" - миллиграмм или миллиграммы,
 "л" - литр или литры,
 "мл" - миллилитр или миллилитры,
 "мкл" - микролитр или микролитры,
 "N" - нормальность,
 "M" - молярность,
 "ммоль" - миллимоль или миллимоли,
 "мин" - минута или минуты,
 "ч" - час или часы,
 "rt" - комнатная температура,
 "RT" - время удерживания,
 "атм" - атмосфера,
 "psi" - фунт на квадратный дюйм,
 "conc." - концентрация,

"sat" или "saturated" - насыщенность,
 "MW" - молекулярная масса,
 "mp" - точка плавления,
 "ee" - энантиомерная чистота,
 "MS" или "Mass Spec" - масс-спектрометрия,
 "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением,
 "HR" - высокое разрешение,
 "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения,
 "ЖХ/МС" - жидкостная хромато-масс-спектрометрия,
 "HPLC" - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 "RP HPLC" - обращенно-фазовая ВЭЖХ,
 "TLC" - тонкослойная хроматография,
 "ЯМР" - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия,
 " ^1H " - протон,
 " δ " - дельта,
 "s" - синглет,
 "d" - дублет,
 "t" - триплет,
 "q" - квартет,
 "m" - мультиплет,
 "br" - уширенный,
 "Гц" - герцы,
 " α ", " β ", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, известные специа-
 листу в данной области.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl_3	хлорид алюминия
AIBN	азобисизобутиронитрил

BBr ₃	трибромид бора
BCl ₃	трихлорид бора
BEMP	2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин
BOP реагент	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
Реагент Бургесса	1-метокси-N-триэтиламмонисульфонил-метанимидат
CBz	карбобензилокси
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерированный хлороформ
CHCl ₃	хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди (II)
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамиин
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
Десс-Мартин	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бенизодоксол-3-(1H)-он
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA или основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
cDNA	комплиментарная DNA
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид

EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5- циклооктадиен)родий(I) трифторметансульфонат
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	стеклянный микроволоконный фильтр
Граббс (II)	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2- имидазолидинилиден)дихлор (фенилметилеи)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол моногидрат
H ₂ SO ₄	серная кислота
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LAH	алюмогидрид лития
LG	замещаемая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоновая кислота
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия

NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II)
Ph ₃ PCl ₂	трифенилфосфин дихлорид
PG	защитная группа
POCl ₃	оксихлорид фосфора
i-PrOH или IPA	изопропанол
PS	полистирол
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид
SiO ₂	оксид кремния
SnCl ₂	хлорид олова (II)
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмоний иодид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMSCHN ₂	триметилсилилдиазометан
T3P	ангидрид пропанфосфокислоты
TRIS	трис(гидроксиметил) аминометан

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью ряда способов, известных специалистам в области органического синтеза.

IV. Биология

Анализы *in vitro*.

Эффективность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов ROCK может быть определена с помощью 30 мкл пробы, содержащей 20 mM HEPES, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 mM DTT, 5 мкМ АТФ и 1,5 мкМ пептидного субстрата (FITC-АНА-AKRRRLSSLRA-OH). Соединения растворяли в DMSO таким образом, чтобы конечная концентрация DMSO составляла <2%, и реакцию инициировали вариантами Rho-киназы. После инкубации реакцию останавливали добавлением EDTA и фосфорилированные и нефосфорилированные пептиды разделяли, используя LABCHIP® 3000 Reader (Caliper Life Sciences). Контрольные образцы состояли из проб, которые не содержали соединения, и опытные образцы состояли из проб, которые содержали фермент и субстрат, но имели в составе EDTA с начала реакции для ингибирования активности киназы. Соединения тестировали в формате "доза-ответ" и ингибирование активности киназы рассчитывали при каждой концентрации соединения. Данные ингибирования вычисляли с использованием программы построения кривых для определения IC₅₀; т.е. концентрацию соединения, необходимую для ингибирования 50% активности киназы.

Типичные примеры были протестированы с помощью анализа ROCK, описанного выше, и были обнаружены обладающие ROCK ингибиторной активностью. Наблюдался диапазон ингибиторной активности ROCK (значения IC₅₀) ≤ 50 мкМ (50000 нМ). В табл. А ниже приведены значения IC₅₀ ROCK, измеренные для следующих примеров. Диапазоны IC₅₀ в зависимости от ROCK представлены следующим образом: +++ = 0.1-100 нМ; ++ = 101-1000 нМ; + = 1001-50000 нМ.

Таблица А

Пример No.	ROCK1 IC ₅₀ (нМ)	ROCK2 IC ₅₀ (нМ)
1	-	+++
2	++	+++
3	++	+++
4	-	++
5	-	++
6	-	++
7	-	+++
8	-	+
9	+	+++
10	++	+++
11	+	++
12	+	+
13	+	+
14	+	+
15	+	+
16	+	+
17	+	+++
18	+	+
19	+	+
20	+	++
21	++	+++
22	+	+
23	++	+++
24	++	+++
25	++	+++
26	+	+++
27	+	+++
28	+	++
29	+	+++
30	-	-
31	+	+++
32	-	-
33	+++	+++
34	+	++
35	++	+++
36	+	+++
37	++	+++
38	++	+++
39	++	+++
40	++	+++

41	+++	+++
42	+	+++
43	+	++
44	+	+++
45	-	+++
46	+	+++
47	++	+++
48	++	+++
49	-	+++
50	+++	+++
51	+	+++
52	++	++
53	+++	+++
54	++	+++
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+++	+++
59	+	+
60	+++	+++
61	+++	+++
62	+++	+++
63	++	+++
64	++	+++
65	+++	+++
66	+++	+++
67	++	+++
68	-	+++
69	+	++
70	+	+++
71	+	+++

72	++	+++
73	++	+++
73	-	-
74	+	+++
75	+++	+++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	++	+++
79	+++	+++
80	+++	+++
81	+	++
82	+	++
83	+++	+++
84	++	+++
85	+++	+++
86	++	+++
87	++	+++
88	+	+++
89	++	+++
90	++	+++
91	+	+++
92	++	+++
93	+++	+++
94	+++	+++
95	+++	+++
96	++	+++
97	++	++
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	+++

102	+++	+++
103	+++	+++
104	+++	+++
105	++	+++
106	+	+++
107	+++	+++
108	++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++
111	++	++
112	+	++
113	++	++
114	++	+++
115	+++	+++
116	+++	+++
117	+++	+++
118	++	+++
119	++	+++
120	+++	+++
121	++	+++
122	+++	+++
123	++	+++
124	++	+++
125	+++	+++
126	++	+++
127	+++	+++
128	+++	+++
129	+++	+++
130	+++	+++
131	+++	+++
132	+++	+++

133	++	+++
134	++	+++
135	++	+++
136	+	+++
137	+++	+++
138	+++	+++
139	+++	+++
140	+++	+++
141	+++	+++
142	+++	+++
143	+	+
144	+++	+++
145	+++	+++
146	+++	+++
147	+++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	+++	+++
151	+++	+++
152	+++	+++
153	+++	+++
154	+++	+++
155	+++	+++
156	+++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++

164	+++	+++
165	+++	+++
166	++	+++
167	+++	+++
168	+++	+++
169	+++	+++
170	+++	+++
171	+++	+++
172	+++	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	+++	+++
177	+++	+++
178	++	+++
179	+++	+++
180	+++	+++
181	++	+++
182	+++	+++
183	+++	+++
184	+++	+++
185	+++	+++
186	++	+++
187	+++	+++
188	+++	+++
189	+++	+++
190	+++	+++
191	+++	+++
192	++	+++
193	+	++
194	++	+++

195	+++	+++
196	+	++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	+++	+++
202	+++	+++
203	++	+++
204	++	+++
205	++	+++
206	+++	+++
207	+++	+++
208	+++	+++
209	++	++
210	++	++
211	+	++
212	++	+++
213	+++	+++
214	+++	+++
215	++	++
216	+	++
217	+	++
218	+	++
219	+++	+++
220	+++	+++
221	++	++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+++	+++

226	+++	+++
227	++	+++
228	+++	+++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	++	+++
232	++	+++
233	++	++
234	++	+++
235	+++	+++
236	++	+++
237	++	+++
238	++	+++
239	++	+++
240	++	+++
241	+++	+++
242	++	+++
243	-	-
244	+++	+++
245	+++	+++
246	+++	+++
247	+++	+++
248	++	+++
249	+++	+++
250	++	+++
251	++	+++
252	+	++
253	+	++
254	++	+++
255	+	++
256	++	+++

257	+	+++
258	+++	+++
259	++	+++
260	++	+++
261	+++	+++
262	++	+++
263	++	+++
264	+++	+++
265	+++	+++
266	+++	+++
267	++	+++
268	+++	+++
269	+	+++
270	+++	+++
271	+++	+++
272	+++	+++
273	++	+++
274	+++	+++
275	+++	+++
276	+	+++
277	++	+++
278	++	+++
279	++	+++
280	++	+++
281	++	+++
282	++	+++
283	+++	+++
284	+++	+++
285	+++	+++
286	++	+++
287	+++	+++

288	+++	+++
289	+++	+++
290	+++	+++
291	++	+++
292	++	+++
293	++	+++
294	++	+++
295	++	+++
296	++	+++
297	+++	+++
298	+++	+++
299	++	+++
300	+++	+++
301	+++	+++
302	+++	+++
303	++	+++
304	++	+++
305	+	+
306	++	+++
307	++	+++
308	+++	+++
309	+++	+++
310	++	+++
311	+++	+++
312	++	+++
313	+++	+++
314	+++	+++
315	+++	+++
316	++	+++
317	+++	+++
318	+++	+++

319	+++	+++
320	+++	+++
321	+++	++
322	+++	++
323	+++	+++
324	+++	+++
325	++	+++
326	+++	++
327	+++	+++
328	++	+++
329	+++	+++
330	+++	++
331	++	+++
332	+++	+++
333	+++	+++
334	+++	+++
335	+++	+++
336	+++	+++
337	+++	+++
338	+++	++
339	+++	+++
340	+++	+++
341	+++	+++
342	+++	+++
343	+++	+++
344	+++	+++
345	++	+++
346	+	++
347	+	++
348	++	+++
349	+++	+++

350	+++	+++
351	+++	+++
352	+	++
353	++	+++
354	+++	+++
355	+	+++
356	+++	++
357	+	++
358	++	+++
359	+	+++
360	+	+++
361	++	+++
362	+	+++
363	+	+++
364	++	+++
365	+	221.80
366	++	+++
367	+	+++
368	+	+++
369	++	+++
370	+	+++
371	++	++
372	++	++
373	+++	+++
374	+++	+++
375	+++	+++
376	++	+++
377	+	+++
378	+++	+++
379	++	+++
380	++	+++

381	+++	+++
382	+++	+++
383	++	+++
384	++	+++
385	+++	+++
386	++	+++
387	+	+++
388	++	+++
389	++	+++
390	++	+++
391	++	+++
392	+++	+++
393	+++	+++
394	++	+++
395	+++	+++
396	++	+++
397	+	++
398	++	+++
399	++	++
400	+++	+++
401	+++	+++
402	++	+++
403	+++	+++
404	+++	+++
405	+++	+++
406	+++	+++
407	+++	+++
408	++	+++
409	-	-
410	-	-
411	-	-
412	-	-

V. Фармацевтические композиции, рецептуры и комбинации

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде таких лекарственных форм для перорального применения, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает лекарственную форму с замедленным высвобождением или определенным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Они также могут быть введены внутривенно (болюсное введение или инфузия), внутривентриально, подкожно или внутримышечно, все с использованием лекарственных форм, хорошо известных специалистам в области фармации. Они могут быть введены в чистом виде, но обычно вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным на основе избранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, обычно принятым в данной области для доставки биологически активных веществ животным, в частности млекопитающим, включающим, например, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, таким как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, вещества для улучшения распадаемости таблеток, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, ароматизирующие агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от особенности способа введения и лекарственных форм. Фармацевтически приемлемые носители имеют состав в соответствии с рядом факторов в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают, без ограничения, тип и природу

ду активного вещества, входящего в состав рецептуры; субъекта, которому композиция, содержащая это вещество, должна быть введена; предполагаемый способ введения композиции и целевое показание к применению. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать несколько различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в композицию по множеству причин, например, для стабилизации активного агента, связующих и других агентов, хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных доступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990). Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению, будет, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его вида и способа введения; от вида, возраста, пола, состояния здоровья, характера заболевания и массы тела реципиента; от природы и степени симптомов; от вида сопутствующего лечения; частоты лечебных процедур; способа введения лекарственного средства, функции почек и печени пациента и от желаемого эффекта. Врач или ветеринар может определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования осложнения.

В качестве общего руководства суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, используемого для достижения указанных эффектов, будет варьироваться в диапазоне от около 0.001 до около 1000 мг/кг массы тела, предпочтительно от около 0.01 до около 100 мг/кг массы тела в сутки и наиболее предпочтительно от около 0.1 до около 20 мг/кг/сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0.001 до около 10 мг/кг/мин в течение инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде однократной суточной дозы или общая суточная доза может быть введена в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены парентерально (например, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно или подкожно). При внутривенном или внутриартериальном введении дозирование может осуществляться непрерывно или с перерывами. Кроме того, лекарственная форма может быть разработана для внутримышечного и подкожного введения, которое обеспечивает постепенное высвобождение активного фармацевтического ингредиента. Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных носителей или трансдермально с использованием трансдермальных пластырей. При введении в форме трансдермальной системы доставки, введение дозы, конечно, будет происходить непрерывно в течение всего времени приема в отличие от прерывистого приема лекарственного средства.

Соединения обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (собирательно упоминаются здесь как фармацевтические носители), выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и т.п.; для перорального введения в жидкой форме пероральные лекарственные компоненты могут быть объединены с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Более того, когда желательно или необходимо, подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхляющие средства и окрашивающие вещества также могут быть включены в смесь. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как маленькие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультисламеллярные везикулы. Липосомы могут быть сформированы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть объединены с растворимыми полимерами, такими как носители лекарственных средств направленного действия. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксизетиласпартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть объединены с соединениями, относя-

щимися к классу биоразлагаемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полиэpsilon-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоацилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), пригодные для введения, могут содержать от около 1 мг до около 1000 мг активного ингредиента на дозированную единицу. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около 0.1-95% по массе из расчета на общую массу композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и т.п. Подобные разбавители могут быть использованы при получении прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены как продукты с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение периода до нескольких часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой, чтобы замаскировать неприятный вкус и защитить таблетку от влияния атмосферы, или энтеросолюбильным покрытием для избирательного разрушения таблетки в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать краситель и вкусовой агент для создания положительного отношения к ним пациентов. В общем, вода, подходящее масло, солевой раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и соответствующие растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для парентеральных растворов. Растворы для парентерального введения, предпочтительно, содержат водорастворимую соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие вещества и, если необходимо, буферные вещества. Противоокислительные вещества, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, либо по отдельности, либо в сочетании, являются подходящими стабилизирующими агентами. Используют также лимонную кислоту и ее соли и натриевую соль EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как бензалкония хлорид, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Под "вводить в комбинации" или "комбинированное лечение" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводятся совместно млекопитающему, которое подвергается лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в то же самое время или последовательно в любом порядке в различные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, с тем, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также используются в качестве стандартных или референсных соединений, например, как стандарт качества или контроля, в тестах или анализах, включающих ингибирование ROCK. Такие соединения могут быть представлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических изысканиях, включающих ROCK. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве референсных в сравнительном анализе, чтобы сравнить их известную активность с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору убедиться, что анализ выполнен должным образом и обеспечит основу для сравнения, особенно если испытуемое соединение представляло собой производное от референсного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для проверки их эффективности. Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие.

Термин "готовое изделие", используемый здесь, предназначен для включения, но не ограничивается этим, наборов и упаковок. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит (a) первый контейнер, (b) фармацевтическую композицию, расположенную внутри первого контейнера, где композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и (c) листок-вкладыш в упаковке, указывающий, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного заболевания (как определено ранее). В другом варианте осуществления изобретения листок-вкладыш в упаковке указывает, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного заболевания. Готовое изделие может дополнительно содержать (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены во втором контейнере и компонент (c) находится внутри или вне второго контейнера. Выражение "расположенный в первом и во втором контейнерах" означает, что соответствующий контейнер содержит предмет в пределах его границ. Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть использован для изготовления, хранения, перевозки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, пробирки (например,

для приготовления крема) или любой другой емкости, используемой для приготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листка-вкладыша в упаковке. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, из картона или пластика), ящики, короба, пакеты (например, бумажные и пластиковые пакеты), сумки и мешки, листок-вкладыш в упаковке может быть физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки, или другим способом крепления, или он может остаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве варианта, листок-вкладыш в упаковке помещается на внешней стороне второго контейнера. Если он расположен на внешней стороне второго контейнера, предпочтительно, чтобы листок-вкладыш в упаковке был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобы или другого способа крепления. В качестве варианта, он может быть рядом или находиться на внешней поверхности второго контейнера без физического прикрепления.

Листок-вкладыш в упаковке представляет собой этикетку, ярлык, маркер и т.д., которая содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Содержание информации, как правило, определяется регулирующим органом, определяющим область, в которой готовое изделие должно быть продано (например, управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств). Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке конкретно излагает показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочесть информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке представляет собой пригодный для печатания материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, клейкую бумагу или пластик и т.д.), на котором формируют нужную информацию (например, напечатанная или нанесенная). Другие признаки изобретения станут очевидными в ходе следующих описаний примерных вариантов осуществления, которые даны для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Следующие примеры были получены, выделены и охарактеризованы с помощью описанных здесь методик.

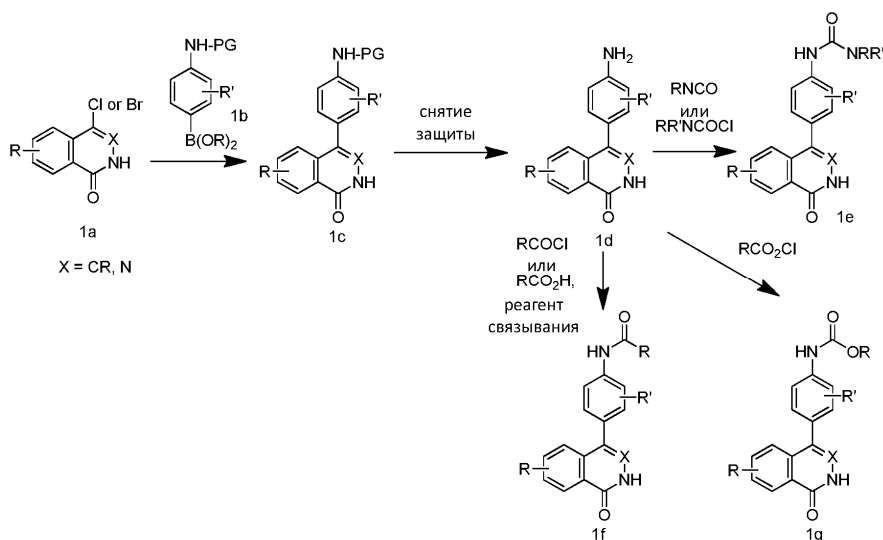
VI. Общий синтез, включая схемы

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью многих методик, доступных специалистам в области органической химии (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалисты в данной области могут использовать для получения соединений, описанных здесь. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны таким специалистам в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности для получения целевого соединения или соединений.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученные с помощью методик, описанных в общих схемах, приведены в разделе "Промежуточные соединения и примеры", изложенном ниже. Получение гомохиральных примеров может быть выполнено с помощью методик, известных специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с помощью хиральной фазовой препаративной ВЭЖХ. В качестве альтернативы, соединения в примерах могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно обогащенных продуктов. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, включение хиральных вспомогательных функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для управления диастереоселективностью преобразований, с получением энантио-обогащенных продуктов при расщеплении хирального вспомогательного вещества. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием методик, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, как ясно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих применяемым реагентам и материалам, и подходящих для осуществляемых преобразований. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предполагаемым преобразованиям. В некоторых случаях потребуется изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну схему конкретного процесса по отношению к другой, с тем, чтобы получить целевое соединение по изобретению.

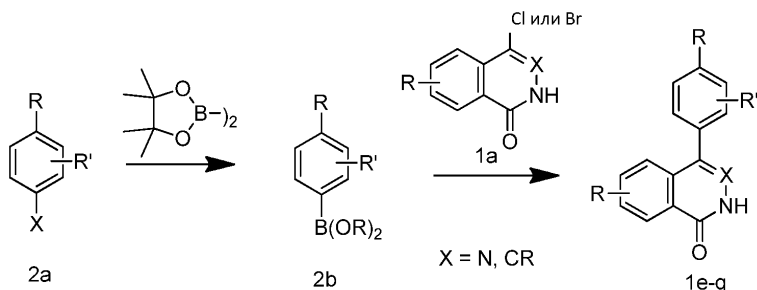
Также является общепризнанным, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированно-практикующего специалиста, является Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006)).

Схема 1



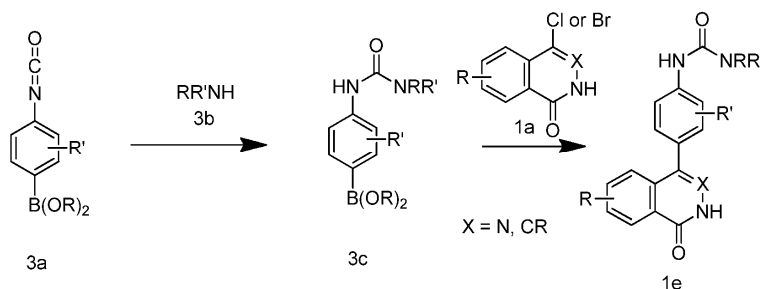
На схеме 1 представлен синтез типичных соединений 1e, 1f, 1g из общего промежуточного соединения 1d. Путем реакции сочетания Сузуки-Мияура между арил галидом 1a и бороновой кислотой или боронатным сложным эфиром 1b в присутствии основания, такого как K_3PO_4 и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, получали промежуточное соединение 1c. Путем отщепления защитной группы, таким как использование TFA или HCl в диоксане, когда PG = Boc, получали ариламино-промежуточное соединение 1d. Промежуточное соединение 1d преобразовывали в целевую мочевины 1e обработкой изоцианатом или хлорангидридом карбаминовой кислоты. Промежуточное соединение 1d преобразовывали в целевой амид 1f обработкой хлорангидридом кислоты в присутствии основания, такого как пиридин или DIEA. В качестве альтернативы, целевое соединение 1f получали путем реакции сочетания промежуточного соединения 1d с карбоновой кислотой в присутствии реагента реакции сочетания, такого как HATU или BOP, и основания, такого как DIEA. Промежуточное соединение 1d преобразовывали в целевой карбамат 1g обработкой хлорформиадом в присутствии основания, такого как DIEA или TEA.

Схема 2



В качестве альтернативы, целевые соединения 1e-g могут быть получены, как показано на схеме 2. Арил галид 2a (коммерчески доступный или полученный описанными в литературе способами) преобразовывали в арилбороновую кислоту или боронатный сложный эфир 2b путем реакции с бис-(пинаколато)дибораном в присутствии основания, такого как ацетат калия, и катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$, в диоксане или DMSO. Путем реакции сочетания Сузуки-Мияура между арил галидом 1a и бороновой кислотой или боронатным сложным эфиром 2b в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, получали целевые соединения 1e-g.

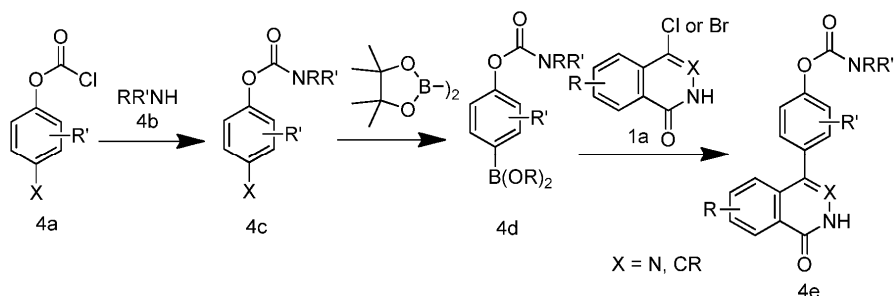
Схема 3



В качестве альтернативы, целевое соединение 1e может быть получено, как показано на схеме 3, начиная с изоцианата 3a, который является или коммерчески доступным, или может быть получен из

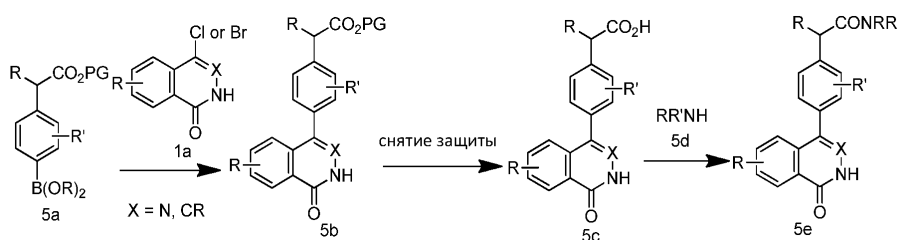
предшественника анилина обработкой фосгеном (или равноценным заменителем) и соответствующим основанием, таким как ТЕА. Промежуточное соединение 3а подвергают взаимодействию с амином 3b с получением мочевины 3с. Путем реакции сочетания Сузуки-Мияура между арил галидом 1а и бороновой кислотой или боронатным сложным эфиром 3с в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, получали целевое соединение 1е.

Схема 4



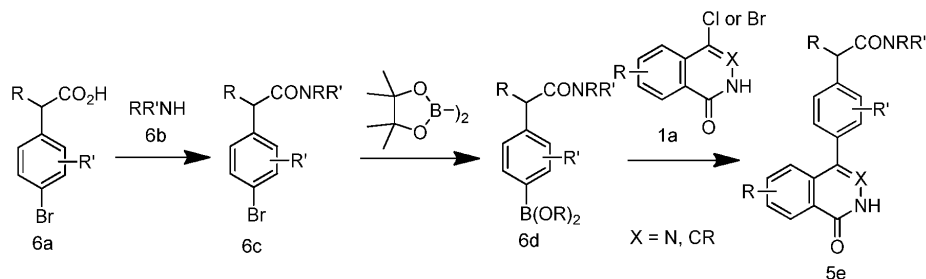
На схеме 4 показан синтез целевого карбамата 4е, исходя из хлорформиата 4а (или коммерчески доступного, или полученного обработкой соответствующего галофенола фосгеном или эквивалентом фосгена). Промежуточное соединение 4а подвергают взаимодействию с амином 4b в присутствии основания, такого как ТЕА, с получением карбамата 4с. Арил галид 4с преобразовывали в арил бороновую кислоту или боронатный сложный эфир 4d путем реакции сочетания с бис-(пинаколато)дибораном в присутствии основания, такого как ацетат калия, и катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$, в диоксане или DMSO. Путем реакции сочетания Сузуки-Мияура между арил галидом 1а и бороновой кислотой или боронатным сложным эфиром (4d) в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, получали целевое соединение 4е.

Схема 5



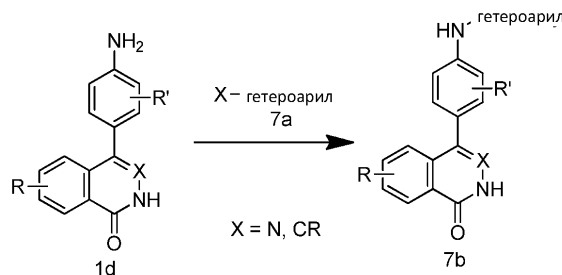
На схеме 5 показан синтез целевого амида 5е, исходя из бороновой кислоты/сложного эфира 5а, который является или коммерчески доступным, или получен из предшественника арил галида. Путем реакции сочетания Сузуки-Мияура между арил галидом 1а и бороновой кислотой или боронатным сложным эфиром 5а в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, получали промежуточное соединение 5b. Отщеплением защитной группы (PG) путем гидролиза в щелочной среде (или другими реагентами, соответственно) получали карбоновую кислоту 5с. Реакцией сочетания промежуточного соединения 5с с амином 5d в присутствии реагента реакции сочетания, такого как HATU или BOP, и основания, такого как DIEA, получали целевое соединение 5е.

Схема 6



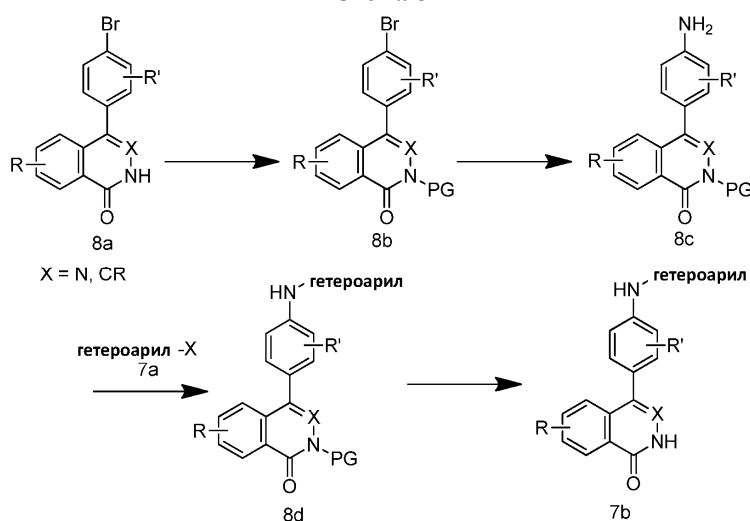
На схеме 6 показан альтернативный синтез целевого соединения 5е, исходя из кислоты 6а. Реакцией сочетания промежуточного соединения 6а с амином 6b в присутствии реагента реакции сочетания, такого как HATU или BOP, и основания, такого как DIEA, получали промежуточное соединение амид 6с. Арил галид 6с преобразовывали в арил бороновую кислоту или боронатный сложный эфир 6d путем реакции сочетания с бис-(пинаколато)дибораном в присутствии основания, такого как ацетат калия, и катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$, в диоксане или DMSO. Путем реакции сочетания Сузуки-Мияура между арил галидом 1а и бороновой кислотой или боронатным сложным эфиром 6d в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, получали целевое соединение 5е.

Схема 7



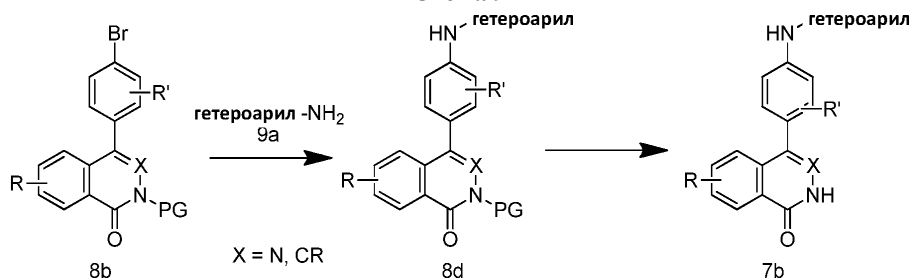
На схеме 7 показан синтез целевого соединения 7b, исходя из промежуточного соединения анилина 1d. Анилин 1d связывали с гетероарил галидом 7a при температурном режиме S_NAr в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как DMF, с получением 7b. В качестве альтернативы 1d и 7a могут быть связаны в условиях N-арилирования Бухвальда-Хартвига с использованием основания, такого как Cs_2CO_3 , катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и соответствующего лиганда с получением 7b

Схема 8



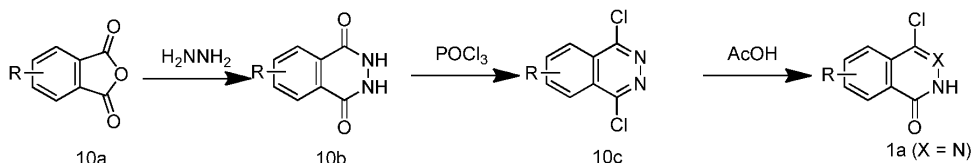
На схеме 8 показан альтернативный синтез целевого соединения 7b, исходя из промежуточного соединения 8a, которое является или коммерчески доступным, или может быть получено с помощью описанных в литературе способов. Соответствующая защитная группа вводится обработкой основанием, таким как карбонат калия, и реагентной защитной группой, такой как пара-метоксибензилхлорид, с получением 8b. Обработкой арил бромида 8b азидом натрия, Cu_2O и лигандом, таким как пролин, получали анилин 8c. Анилин 8c связывали с гетероарил галидом 7a при температурном режиме S_NAr в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как DMF, с получением промежуточного соединения 8d. В качестве альтернативы 8c и 7a могут быть связаны в условиях N-арилирования Бухвальда-Хартвига с использованием основания, такого как Cs_2CO_3 , катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и соответствующего лиганда с получением промежуточного соединения 8d. Отщеплением защитной группы в соответствующих условиях (TFA в случае пара-метоксибензил защитной группы) получали целевое соединение 7b.

Схема 9



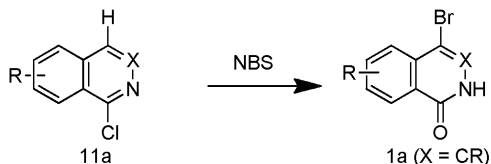
На схеме 9 показан альтернативный синтез целевого соединения 7b, исходя из арил бромида 8b. Реакцией сочетания промежуточного соединения 8b с гетероарил амином 9a в условиях N-арилирования Бухвальда-Хартвига с использованием основания, такого как Cs_2CO_3 , катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и соответствующего лиганда получали промежуточное соединение 8d. Отщеплением защитной группы в соответствующих условиях (TFA в случае пара-метоксибензил защитной группы) получали целевое соединение 7b.

Схема 10



На схеме 10 показан синтез промежуточного соединения 1a, где X = N. Фуран-2,5-дион 10a может быть преобразован в промежуточное соединение 10b обработкой реагентом, таким как гидразин. Промежуточное соединение 10b хлорировали обработкой реагентом, таким как POCl₃, с получением дихлор промежуточного соединения 10c. Частичным гидролизом 10c с реагентом, таким как AcOH, получали промежуточное соединение 1a.

Схема 11



На схеме 11 показан синтез промежуточного соединения 1a, где X = CR. Промежуточное соединение 11a бромировали реагентом, таким как NBS, с получением промежуточного соединения 1a.

Очистку промежуточных и конечных продуктов проводили с помощью либо нормально-фазовой, либо обращено-фазовой хроматографии. Нормально-фазовую хроматографию проводили с использованием предварительно заполненных SiO₂ картриджей, элюируя градиентами либо гексанов и EtOAc, или DCM и MeOH, если не указано иное. Обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ проводили с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя А (90% H₂O, 10% MeOH, 0.1% TFA) и растворителя В (10% H₂O, 90% MeOH, 0.1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя А (90% H₂O, 10% ACN, 0.1% TFA) и растворителя В (10% H₂O, 90% ACN, 0.1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя А (98% H₂O, 2% ACN, 0.05% TFA) и растворителя В (98% ACN, 2% H₂O, 0.05% TFA, УФ 220 нм) (или) SunFire Prep C18 OBD 5 мкм 30×100 мм, 25 мин градиент от 0-100% В. А = H₂O/ACN/TFA 90:10:0.1. В = ACN/H₂O/TFA 90:10:0.1 (или) Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; колонка Guard: Waters XBridge C18, 19×10 мм, частицы 5 мкм; растворитель А: вода с 20-мМ ацетатом аммония; растворитель В: 95:5 ацетонитрил:вода с 20-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин.

Если не указано иное, анализ конечных продуктов проводили с помощью обращенно-фазовой аналитической ВЭЖХ.

Метод А: колонка SunFire C18 (3.5 мкм C18, 3.0×150 мм). Применяли градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителем В на протяжении 10 мин и затем 100% растворителем В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой (95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA), и растворитель В представляет собой (5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 254 нм).

Метод В: колонка XBridge Phenyl (3.5 мкм C18, 3.0×150 мм). Применяли градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителем В на протяжении 10 мин и затем 100% растворителем В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой (95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA), и растворитель В представляет собой (5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 254 нм).

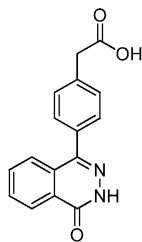
Метод С: Waters VEN C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 40°C; градиент: 0.5 мин удерживание при 0% В, 0-100% В на протяжении 4 мин, затем 0.5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин.

Метод D: Waters VEN C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 40°C; градиент: 0.5 мин удерживание при 0%В, 0-100% В на протяжении 4 мин, затем 0.5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 0.5 мл/мин.

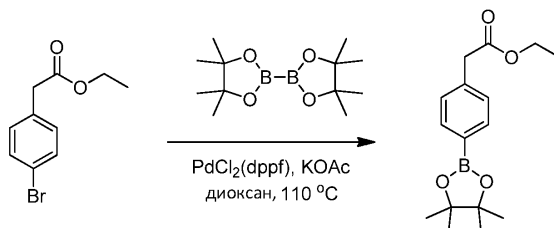
Метод E: Waters VEN C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Метод F: Waters VEN C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин; скорость потока: 1.11 мл/мин.

Промежуточное соединение 1. 2-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)уксусная кислота



Промежуточное соединение 1A. Этил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

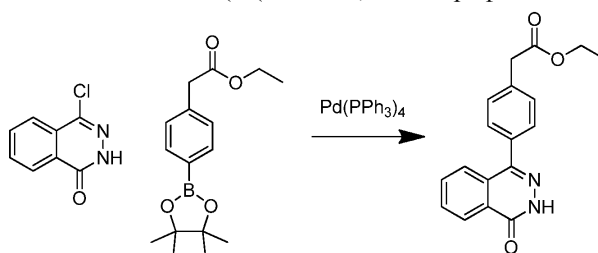


В виалу, содержащую дегазированную (3× вакуум/Ar) смесь этил 2-(4-бромфенил)ацетата (1 г, 4.11 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (1.25 г, 4.94 ммоль) и ацетата калия (1.21 г, 12.3 ммоль) в диоксане (10 мл), добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (0.090 г, 0.123 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексан) с получением 1.1 г (92%) промежуточного соединения 1A.

MS (ESI) m/z : 291.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.84-7.71 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.15 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.26-1.22 (m, 3H).

Промежуточное соединение 1B. Этил 2-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)ацетат

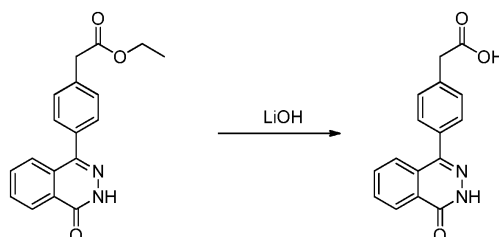


К 4-хлорфалазин-1(2H)-ону (200 мг, 1.11 ммоль), промежуточному соединению 1A (386 мг, 1.33 ммоль) и K_3PO_4 (588 мг, 2.77 ммоль) добавляли диоксан (9 мл) и воду (1 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64.0 мг, 0.055 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексан) с получением 218 мг (46%) промежуточного соединения 1B.

MS (ESI) m/z : 309.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.84 (s, 1H), 8.46-8.28 (m, 1H), 7.99-7.82 (m, 2H), 7.69 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.45 (d, $J=6.6$ Гц, 2H), 4.12 (qd, $J=7.1, 1.8$ Гц, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.22 (td, $J=7.0, 1.9$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1:

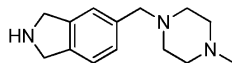


К раствору промежуточного соединения 1B (210 мг, 0.681 ммоль) в MeOH (5 мл) и THF (5 мл) добавляли 1 М водный гидроксид лития (3.41 мл, 3.41 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем концентрировали. Остаток подкисляли TFA, затем растворяли в DMSO/MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 170 мг (89%) промежуточного соединения 1.

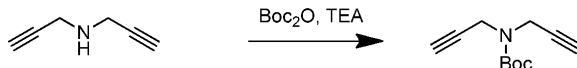
MS (ESI) m/z : 281.0 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.42-8.21 (m, 1H), 7.99-7.82 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 3.69 (s, 2H).

Промежуточное соединение 2. 5-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)изоиндолин, 3 TFA



Промежуточное соединение 2A. трет-Бутил ди(проп-2-ин-1-ил)карбамат

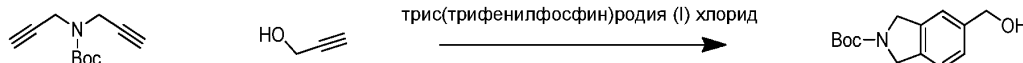


К раствору 2-пропин-1-амина и N-2-пропинил- (1.110 мл, 10.74 ммоль) в THF (20 мл) при комнатной температуре добавляли BOC₂O (2.58 г, 11.81 ммоль). К этой смеси добавляли TEA (0.150 мл, 1.074 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла. Масло разделяли между 0.2н. HCl и EtOAc. Органическую фазу промывали H₂O, насыщенным NaHCO₃ и соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали через 1" слой SiO₂ и концентрировали с получением 2.40 г (100%) промежуточного соединения 2A в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z : 216.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.17 (br. s., 4H), 2.22 (t, $J=2.4$ Гц, 2H), 1.48 (s, 9H).

Промежуточное соединение 2B. трет-Бутил 5-(гидроксиметил)изоиндолин-2-карбоксилат

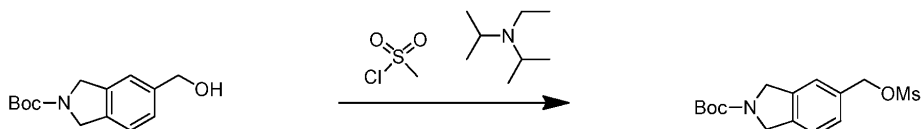


К дегазированному (вакуумировали и продували Ar (5×)) раствору проп-2-ин-1-ола (0.961 мл, 16.11 ммоль) в толуоле (5 мл) при 50°C добавляли 5 порциями с интервалом 10 мин Промежуточное соединение 2A (1.20 г, 5.37 ммоль) в дегазированном толуоле (5 мл) и трис(трифенилфосфин)родия (I) хлориде (0.124 г, 0.134 ммоль). После последнего добавления коричневую смесь перемешивали при 50°C в течение 1.25 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем выпаривали совместно с CHCl₃ (2×). Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от 0 до 100% этилацетат/гексаны, элюируя при 75% EtOAc) с получением 1.15 г (выход 86%) промежуточного соединения 2B в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 521.3($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.33-7.21 (m, 3H), 4.63 (dd, $J=5.6, 3.2$ Гц, 4H), 4.60 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

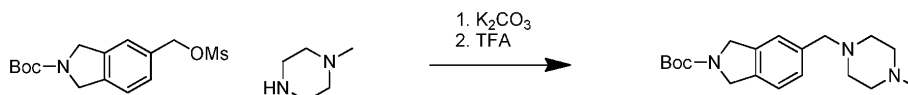
Промежуточное соединение 2C. трет-Бутил 5-(((метилсульфонил)окси)метил)изоиндолин-2-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 2B (500 мг, 2.006 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли DIEA (0.420 мл, 2.407 ммоль) и Ms-Cl (0.172 мл, 2.206 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч. Смесь разбавляли DCM, затем промывали полунасыщенным NH₄Cl и соляным раствором. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 655 мг (100%) промежуточного соединения 2C в виде коричневого масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z : 272.0 ($M-t-Bu+2H$)⁺.

Промежуточное соединение 2D. трет-Бутил 5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)изоиндолин-2-карбоксилат

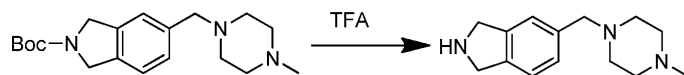


К раствору промежуточного соединения 2C (657 мг, 2.007 ммоль) в ацетоне (10 мл) при комнатной температуре добавляли K₂CO₃ (416 мг, 3.01 ммоль) и 1-метилпиперазин (0.556 мл, 5.02 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч, затем 1 ч при 50°C. Смесь концентрировали, затем разделяли между EtOAc и H₂O. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенную органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением промежуточного соединения 2D в виде коричневого масла.

MS (ESI) m/z : 332.2($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.30-7.21 (m, 3H), 4.63 (dd, $J=5.5, 2.0$ Гц, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.50 (br. s., 8H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Промежуточное соединение 2:

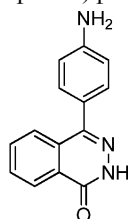


Промежуточное соединение 2D обрабатывали 4н. HCl в диоксане (5 мл, 20.00 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали. Смесь повторно растворяли в TFA (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали. Коричневое масло совместно выпаривали с DCM (2×), простым эфиром, MeOH и CH₃CN с получением 1.36 г (выход 100%, ~85% чистоты) промежуточного соединения 2 в виде коричневого полутвердого вещества, которое использовали как есть без дополнительной очистки.

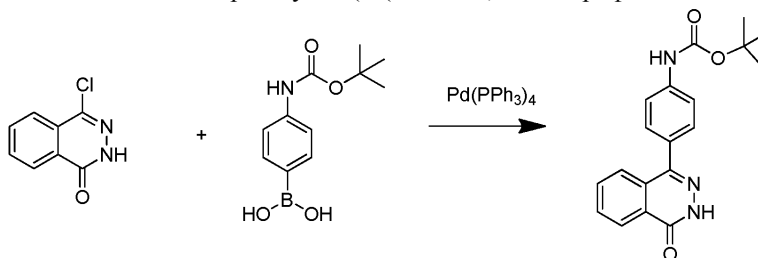
MS (ESI) m/z: 232.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.49-7.40 (m, 3H), 4.62 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.34 (br. s., 4H), 2.89 (s, 3H), 2.90 (br. s, 4H).

Промежуточное соединение 3. 4-(4-Аминофенил)фталазин-1(2H)-он, соль TFA



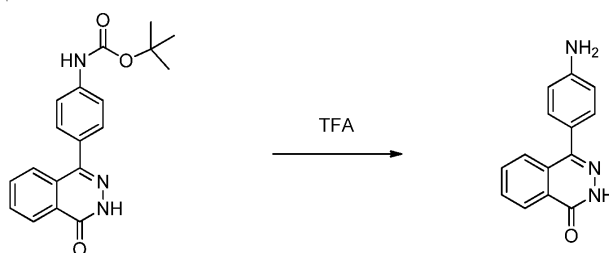
Промежуточное соединение 3А. трет-Бутил (4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамат



К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (118 мг, 0.653 ммоль), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-фенил)бороновой кислоте (170 мг, 0.719 ммоль) и фосфату калия (347 мг, 1.634 ммоль) добавляли диоксан (9 мл) и воду (1 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (37.8 мг, 0.033 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 35 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 150 мг (68%) промежуточного соединения 3А.

MS (ESI) m/z: 338.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 3:

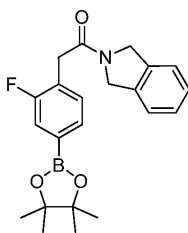


К промежуточному соединению 3А (150 мг, 0.445 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, затем препаративной ВЭЖХ с получением 62 мг (59%) промежуточного соединения 3.

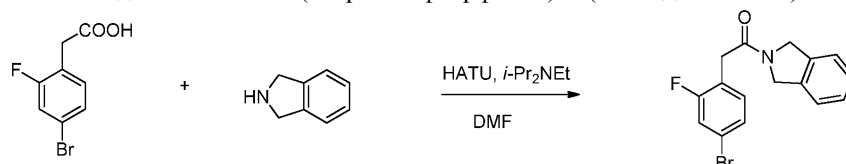
MS (ESI) m/z: 238.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.44 (dt, J=4.7, 2.3 Гц, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 2H).

Промежуточное соединение 4. 2-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(изоиндолин-2-ил)этанон



Промежуточное соединение 4Аю 2-(4-Бром-2-фторфенил)-1-(изоиндолин-2-ил)этанон

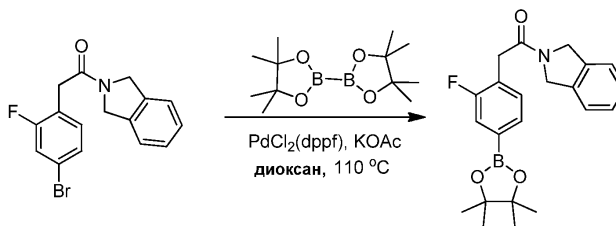


К 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоте (300 мг, 1.287 ммоль), изоиндолину (0.161 мл, 1.416 ммоль) и HATU (587 мг, 1.545 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.450 мл, 2.57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную в результате гетерогенную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали H₂O, 1н. HCl, H₂O, насыщенным NaHCO₃ и соляным раствором. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением 147 мг (34%) промежуточного соединения 4А в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 333.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.34-7.30 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.73 (s, 2H).

Промежуточное соединение 4:

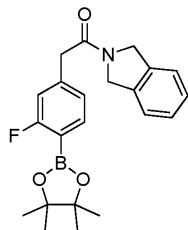


К смеси промежуточного соединения 4А (146 мг, 0.437 ммоль), бис-(пинаколато)дифтора (133 мг, 0.524 ммоль) и ацетата калия (129 мг, 1.31 ммоль) в реакционной вials добавляли диоксан (3 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)). Добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (9.6 мг, 0.013 ммоль), затем реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar). Вial герметично закрывали, затем нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали H₂O и соляным раствором. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 50% этилацетат/гексаны) с получением 120 мг (72%) промежуточного соединения 4 в виде желтого твердого вещества.

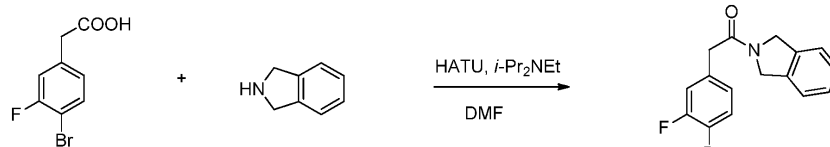
MS (ESI) m/z: 386.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.55 (dd, J=7.5, 0.9 Гц, 1H), 7.50 (d, J=10.1 Гц, 1H), 7.39 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.32-7.22 (m, 4H), 4.84 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 1.33 (s, 12H).

Промежуточное соединение 5. 2-(3-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(изоиндолин-2-ил)этанон



Промежуточное соединение 5А. 2-(4-Бром-3-фторфенил)-1-(изоиндолин-2-ил)этанон

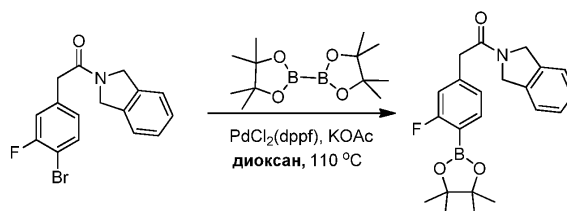


К смеси 2-(4-бром-3-фторфенил)уксусной кислоты (300 мг, 1.287 ммоль), изоиндолина (0.161 мл, 1.416 ммоль) и HATU (734 мг, 1.931 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.450 мл, 2.6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали H₂O, 1н. HCl, H₂O, насыщенным Na₂CO₃ и соляным раствором. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), фильтровали через 1" слой SiO₂ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением 379 мг (88%) промежуточного соединения 5А в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 333.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.50 (dd, J=8.0, 7.4 Гц, 1H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.14 (dd, J=9.2, 2.0 Гц, 1H), 7.01 (dd, J=8.5, 1.9 Гц, 1H), 4.83 (s, 4H), 3.72 (s, 2H).

Промежуточное соединение 5:

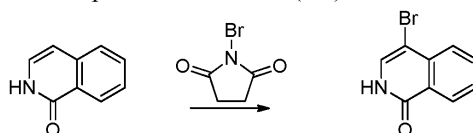


К смеси промежуточного соединения 5А (200 мг, 0.598 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (182 мг, 0.718 ммоль) и ацетата калия (176 мг, 1.80 ммоль) в реакционной вials добавляли диоксан (5 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)). Добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (13 мг, 0.018 ммоль), затем реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar). Вial герметично закрывали, затем нагревали при 110°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество катализатора (13 мг) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение более 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением 208 мг (91%) промежуточного соединения 5 в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 386.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.71 (t, J=6.9 Гц, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.13 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.04 (d, J=10.1 Гц, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 6. 4-Бромизохинолин-1(2H)-он

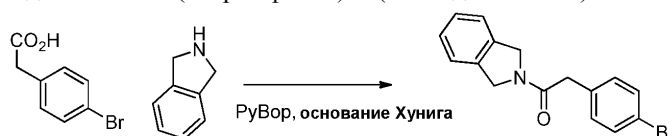


К раствору изохинолин-1(2H)-она (105 мг, 0.723 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (142 мг, 0.796 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 110 мг (68%) промежуточного соединения 6.

MS (ESI) m/z: 223.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.57 (br. s., 1H), 8.24 (dd, J=8.0, 0.8 Гц, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.61 (ddd, J=8.0, 7.1, 1.1 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H).

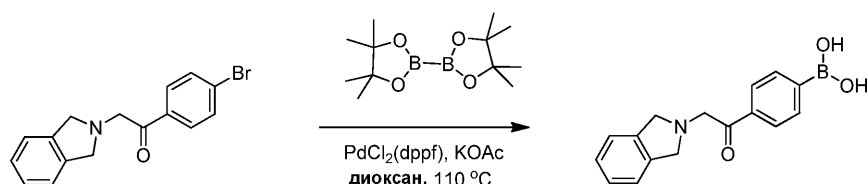
Промежуточное соединение 7. 2-(4-Бромфенил)-1-(изоиндолин-2-ил)этанон



К смеси 2-(4-бромфенил)уксусной кислоты (300 мг, 1.395 ммоль), изоиндолина (183 мг, 1.535 ммоль) и HATU (796 мг, 2.093 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.487 мл, 2.79 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь быстро охлаждали водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали 10% LiCl, соляным раствором и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексан) с получением 390 мг (88%) промежуточного соединения 7.

MS (ESI) m/z : 316.0 ($M+H$)⁺.

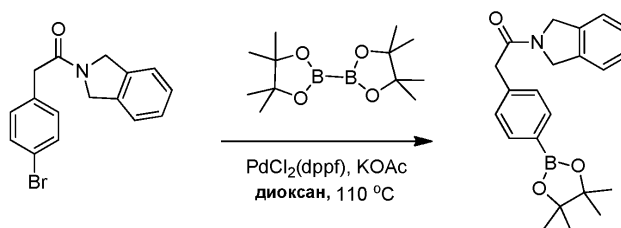
Промежуточное соединение 8. (4-(2-(Изоиндолин-2-ил)ацетил)фенил)бороновая кислота



Смесь промежуточного соединения 7 (30 мг, 0.095 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (24 мг, 0.095 ммоль) и ацетата калия (27.9 мг, 0.285 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазировали (3× вакуум/Ar). Затем добавляли $PdCl_2(dppf)$ CH_2Cl_2 аддукт (2.083 мг, 2.85 мкмоль), реакционную смесь снова дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 14 мг (53%) промежуточного соединения 8.

MS (ESI) m/z : 282.1 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 9. 1-(Изоиндолин-2-ил)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанон

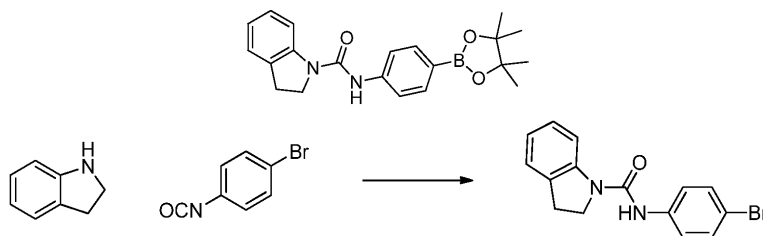


В соответствии с методикой, аналогичной методике получения промежуточного соединения 8, Промежуточное соединение 7 (400 мг, 1.27 ммоль) получали после флэш-хроматографии (градиент от 0 до 60% EtOAc/гексан) 406 мг (88%) промежуточного соединения 9.

MS (ESI) m/z : 364.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.82-7.77 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.39-7.33 (m, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.27 (d, $J=0.6$ Гц, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.20 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.38-1.31 (m, 12H).

Промежуточное соединение 10. N-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



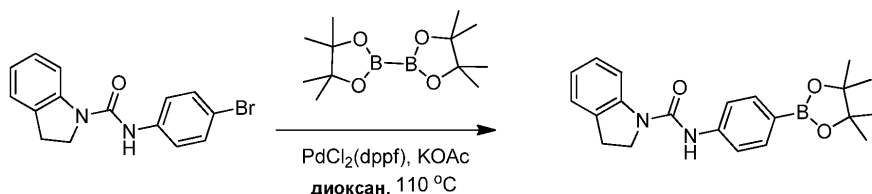
Смесь 1-бром-4-изоцианатобензола (300 мг, 1.515 ммоль) и индолина (199 мг, 1.667 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), затем промывали 1н. HCl, насыщенным Na_2CO_3 и соляным раствором. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-60% EtOAc/гексан) с получением 470 мг (98%) промежуточного соединения 10A в виде желтой пены.

MS (ESI) m/z : 317.0 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.99 (td, $J=7.4, 1.1$ Гц, 1H), 6.47 (br. s., 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.25 (t, $J=8.5$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 10A. N-(4-Бромфенил)индолин-1-карбоксамид

Промежуточное соединение 10:



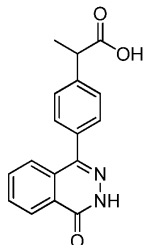
К смеси промежуточного соединения 10A (470 мг, 1.482 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (452 мг, 1.778 ммоль) и ацетата калия (436 мг, 4.45 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли $PdCl_2(dppf)$ CH_2Cl_2 ад-

дукт (32.5 мг, 0.044 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакцию быстро охлаждали водой, экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-60% EtOAc/гексан) с получением 430 мг (80%) промежуточного соединения 10 в виде белого твердого вещества.

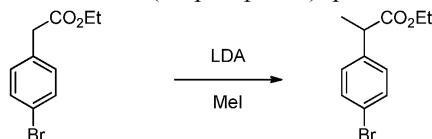
MS (ESI) m/z: 365.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.89 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.81-7.77 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.25 (t, J=8.5 Гц, 2H), 1.39-1.32 (m, 12H).

Промежуточное соединение 11. 2-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)пропановая кислота



Промежуточное соединение 11A. Этил 2-(4-бромфенил)пропаноат

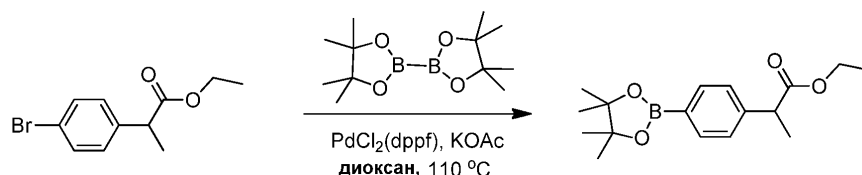


К раствору этил 2-(4-бромфенил)ацетата (150 мг, 0.617 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляли 1.5 M LDA (0.514 мл, 0.926 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем добавляли иодометан (175 мг, 1.23 ммоль). Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-20% EtOAc/гексан) с получением 120 мг (76%) промежуточного соединения 11A в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z: 257.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.12 (dddd, J=17.6, 10.4, 7.1, 3.7 Гц, 2H), 3.67 (q, J=7.3 Гц, 1H), 1.48 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.21 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 11B. Этил 2-(4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат

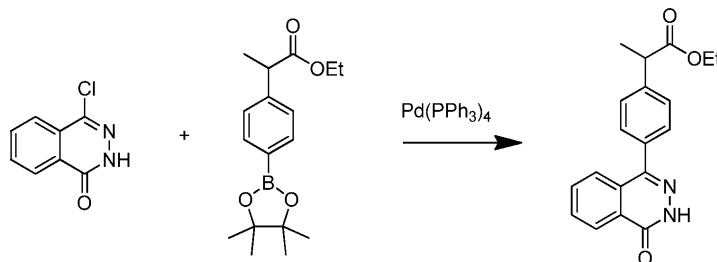


К смеси промежуточного соединения 11A (120 мг, 0.467 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (142 мг, 0.56 ммоль) и ацетата калия (137 мг, 1.40 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (10 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-30% EtOAc/гексан) с получением 120 мг (85%) промежуточного соединения 11B в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z: 327.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.81-7.75 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.35-7.29 (m, J=8.0 Гц, 2H), 4.11 (dddd, J=17.8, 10.6, 7.1, 3.6 Гц, 2H), 3.77-3.66 (m, 1H), 1.49 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.37-1.30 (m, 12H), 1.19 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 11C. Этил 2-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)пропаноат

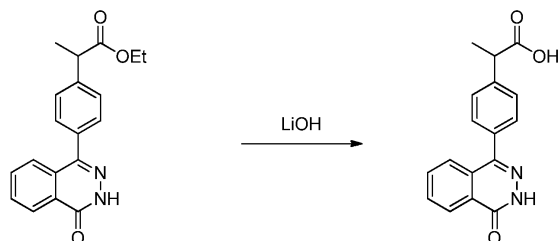


К 4-хлорфалазин-1(2H)-ону (70 мг, 0.388 ммоль), промежуточному соединению 11В (118 мг, 0.388 ммоль) и фосфату калия (206 мг, 0.969 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.333 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (22.40 мг, 0.019 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-80% EtOAc/гексан) с получением 100 мг (80%) промежуточного соединения 11С в виде желтой пены.

MS (ESI) m/z: 323.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.41-8.31 (m, 1H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.20-4.02 (m, 2H), 3.91 (d, J=6.9 Гц, 1H), 1.46 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.17 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 11:

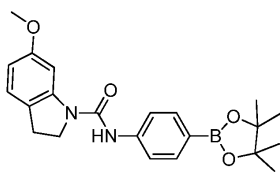


К раствору промежуточного соединения 11С (100 мг, 0.310 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1 М LiOH (0.620 мл, 0.620 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 90 мг (99%) промежуточного соединения 11 в виде белого твердого вещества.

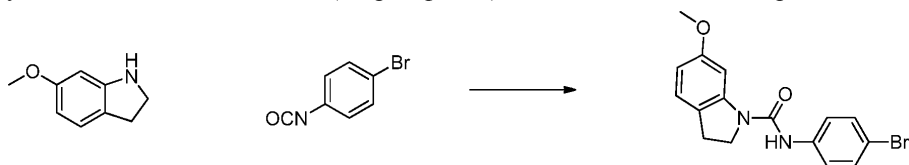
MS (ESI) m/z: 295.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.42-8.23 (m, 1H), 7.99-7.82 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.50-7.40 (m, J=8.0 Гц, 2H), 3.80 (q, J=7.2 Гц, 1H), 1.44 (d, J=6.9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 12. 6-Метокси-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



Промежуточное соединение 12А. N-(4-Бромфенил)-6-метоксииндолин-1-карбоксамид

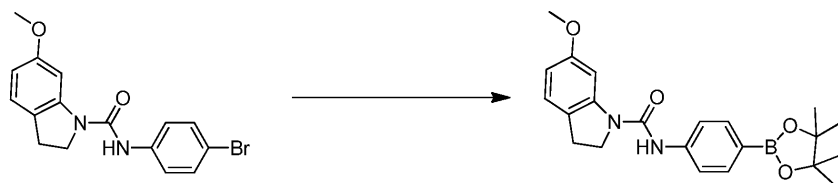


1-Бром-4-изоцианатобензол (146 мг, 0.737 ммоль) смешивали с 6-метоксииндолином (110 мг, 0.737 ммоль) в DCM (3 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), затем промывали 1н. HCl, насыщенным Na₂CO₃ и соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 12А (230 мг, 0.662 ммоль, выход 90%) в виде пурпурного твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 346.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.58 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 6.50 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 3.98 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.07 (t, J=8.4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 12:

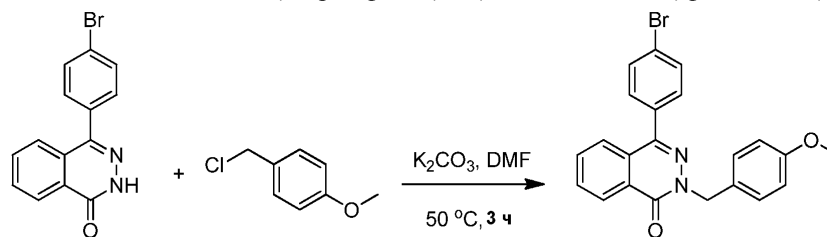


К смеси промежуточного соединения 12А (230 мг, 0.662 ммоль), 4,4,4',4',5,5',5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (202 мг, 0.795 ммоль) и ацетата калия (195 мг, 1.99 ммоль) в диоксане (20 мл)

добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (14.5 мг, 0.020 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Аг), герметично закрывали в вiale и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2× 30 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-60% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 12 (230 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 395.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 13. 4-(4-Бромфенил)-2-(4-метоксибензил)фталазин-1(2H)-он

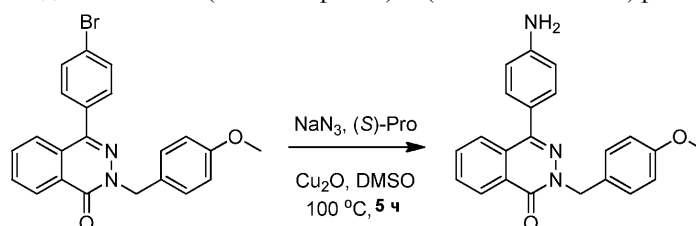


4-(4-Бромфенил)фталазин-1(2H)-он (1.50 г, 4.98 ммоль), K_2CO_3 (1.38 г, 9.96 ммоль) и сухой DMF (25 мл) добавляли в круглодонную колбу. К вышеуказанной смеси добавляли по каплям 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1.35 мл, 9.96 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре на протяжении 5 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и EtOAc (250 мл). Органическую фазу разделяли, промывали водой (3×100 мл), соляным раствором (1×50 мл) и высушивали (Na_2SO_4). EtOAc удаляли под пониженным давлением и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан). Вещество перекристаллизовывали из гексанов/EtOAc (7:3; ~100 мл), промывали гексанами и высушивали с получением промежуточного соединения 13 (1.39 г, выход 66.2%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 421.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8.56-8.49 (m, 1H), 7.75 (quind, $J=7.4$, 1.3 Гц, 2H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.47 (t, $J=7.9$ Гц, 4H), 6.85 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

Промежуточное соединение 14. 4-(4-Аминофенил)-2-(4-метоксибензил)фталазин-1(2H)-он

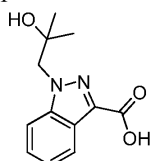


Промежуточное соединение 13 (0.500 г, 1.187 ммоль), L-пролин (0.178 г, 1.543 ммоль) и оксид меди (0.170 г, 1.19 ммоль) помещали в 20 мл виалу под давлением, и DMSO (8 мл) добавляли. Реакционную смесь дегазировали с перемешиванием (3× вакуум/Аг), и добавляли азид натрия (0.154 г, 2.37 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали (2× вакуум/Аг) и перемешивали в атмосфере Аг при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали насыщенным NH_4Cl , разбавляли EtOAc (200 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным Na_2CO_3 (2×), водой, соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 14 (0.386 г, выход 91%) в виде не совсем белого твердого вещества.

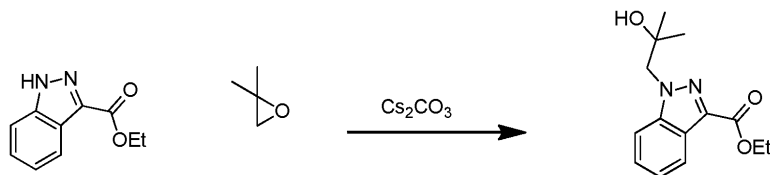
MS (ESI) m/z : 421.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8.54-8.46 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.50 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 6.80 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

Промежуточное соединение 15. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 15А. Этил 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

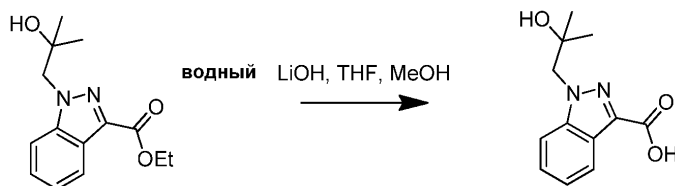


В виалу, содержащую этил 1Н-индазол-3-карбоксилат (75 мг, 0.39 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (0.088 мл, 0.99 ммоль), добавляли ацетонитрил (1.5 мл). К этой смеси добавляли Cs_2CO_3 (193 мг, 0.591 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 90°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением промежуточного соединения 15А (45 мг, выход 43.5%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI) m/z : 263.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.24 (dt, $J=8.3$, 0.9 Гц, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.32 (ddd, $J=8.0$, 6.9, 0.9 Гц, 1H), 4.52 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.48 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.26 (s, 6H).

Промежуточное соединение 15:

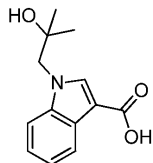


К раствору промежуточного соединения 15А (45 мг, 0.17 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 1 М водный LiOH (0.20 мл, 0.20 ммоль) с последующим добавлением MeOH (0.3 мл). Гомогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Добавляли дополнительный 1 М водный LiOH (0.1 мл, 0.1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь частично выпаривали для удаления летучих растворителей. Раствор разбавляли H_2O , затем подкисляли 1н. HCl (~0.3 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением промежуточного соединения 15 (40 мг, выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества.

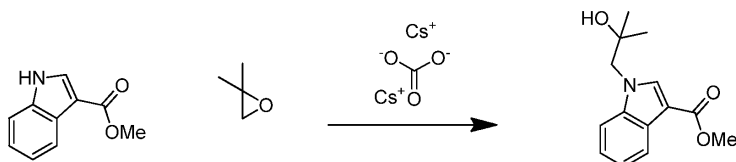
MS (ESI) m/z : 235.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.27 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.48 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

Промежуточное соединение 16. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 16А. Метил 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индол-3-карбоксилат

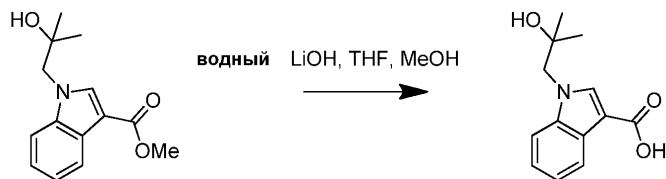


В виалу, содержащую метил 1Н-индол-3-карбоксилат (200 мг, 1.14 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (0.254 мл, 2.85 ммоль), добавляли ацетонитрил (3 мл). К этой смеси добавляли Cs_2CO_3 (558 мг, 1.71 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 90°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением промежуточного соединения 16А (274 мг, 1.108 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 248.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.26-8.11 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.29 (s, 6H).

Промежуточное соединение 16:

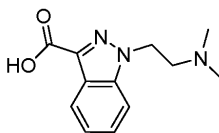


К раствору промежуточного соединения 16А (272 мг, 1.10 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1 М водный LiOH (1.2 мл, 1.2 ммоль) с последующим добавлением MeOH (1 мл). Гомогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Добавляли дополнительный 1 М водный LiOH (1.0 мл, 1.0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч, затем при 60°C в течение 9 ч. Реакционную смесь частично концентрировали для удаления органического растворителя. Частично нерастворимую смесь разбавляли H₂O и промывали Et₂O. Органическую фазу экстрагировали H₂O (2×). Объединенную органическую фазу подкисляли до pH 3 с помощью 1н. HCl, затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением промежуточного соединения 16 (255 мг, выход 99%) в виде не совсем белого твердого вещества.

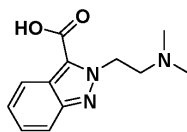
MS (ESI) m/z: 234.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.27-8.20 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

Промежуточное соединение 17. 1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота

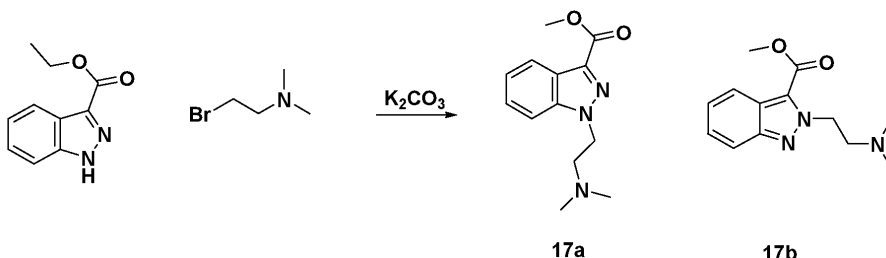


Промежуточное соединение 18. 2-(2-(Диметиламино)этил)-2H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 17А. Метил 1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индазол-3-карбоксилат.

Промежуточное соединение 17В. Метил 2-(2-(диметиламино)этил)-2H-индазол-3-карбоксилат



В герметично закрытой пробирке этил 1H-индазол-3-карбоксилат (50 мг, 0.263 ммоль), смешанный с 2-бром-N,N-диметиламином (120 мг, 0.789 ммоль), K₂CO₃ (182 мг, 1.314 ммоль) в DMF (5 мл), перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Отбирали две фракции, первую фракцию концентрировали с получением промежуточного соединения 17А (29 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 248.1 (M+H)⁺;

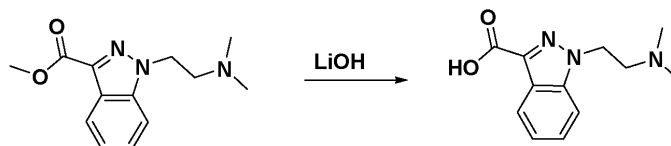
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.21 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 4.96 (t, J=6.4 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.81 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.88 (s, 6H).

Вторую фракцию концентрировали с получением промежуточного соединения 17В (19 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 248.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.00 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 5.35 (t, J=6.1 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.00 (s, 6H).

Промежуточное соединение 17:

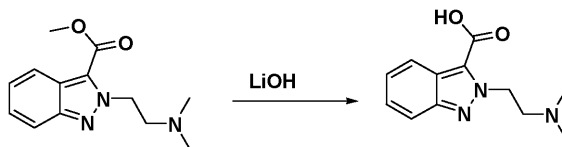


Промежуточное соединение 17А (28 мг, 0.113 ммоль) растворяли в THF (2 мл), добавляли 1 М гидроксид лития (0.283 мл, 0.283 ммоль), перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Концентрировали и подкисляли TFA, растворяли в ACN, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 17 (23 мг, выход 87%).

MS (ESI) m/z : 234.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.20 (dt, J=8.3, 0.9 Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.57 (ddd, J=8.5, 7.2, 1.1 Гц, 1H), 7.40 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.9 Гц, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.04 (s, 6H).

Промежуточное соединение 18:

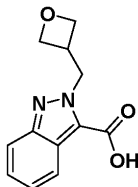


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 17b (19 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 18 (16 мг, 89%).

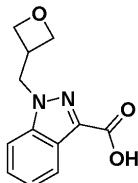
MS (ESI) m/z : 234.1;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.10 (dt, J=8.5, 1.0 Гц, 1H), 7.76 (dt, J=8.7, 0.9 Гц, 1H), 7.41 (ddd, J=8.6, 6.7, 1.2 Гц, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 5.38-5.32 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).

Промежуточное соединение 19. 2-(Окситан-3-илметил)-2H-индазол-3-карбоновая кислота

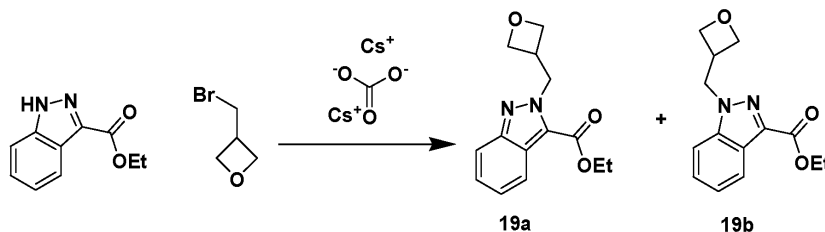


Промежуточное соединение 20. 1-(Окситан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 19А. Этил 2-(окситан-3-илметил)-2H-индазол-3-карбоксилат.

Промежуточное соединение 19В. Этил 1-(окситан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксилат



В виалу, содержащую этил 1H-индазол-3-карбоксилат (50 мг, 0.263 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), добавляли 3-(бромметил)окситан (59.5 мг, 0.394 ммоль) и Cs₂CO₃ (128 мг, 0.394 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Добавляли DCM, фильтровали, концентрировали, и остаток загружали на 10 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-60%); собирали первый пик при 20% EtOAc, концентрировали с получением промежуточного соединения 19А (27 мг, выход 40%).

MS (ESI) m/z : 261.1 (M+H)⁺;

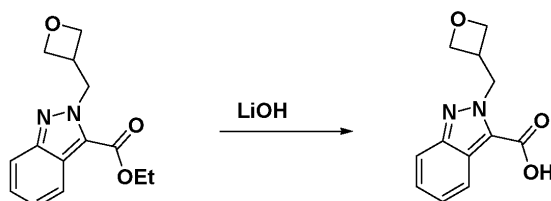
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.03 (dt, J=8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.77 (dt, J=8.5, 1.0 Гц, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 5.24 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.81 (dd, J=7.9, 6.4 Гц, 2H), 4.67 (t, J=6.3 Гц, 2H), 4.50 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.80-3.64 (m, 1H), 1.51 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Второй пик собирали при 35% EtOAc, концентрировали с получением промежуточного соединения 19В (30 мг, выход 44%).

MS (ESI) 261.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.23 (dt, J=8.3, 0.9 Гц, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.33 (ddd, J=8.1, 6.7, 1.2 Гц, 1H), 4.85-4.76 (m, 4H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.54-4.48 (m, 2H), 3.70 (tt, J=7.5, 5.8 Гц, 1H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 19:

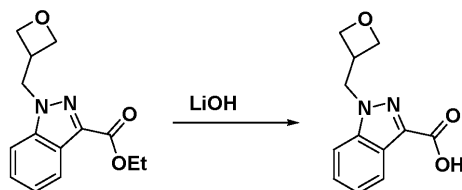


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 19a (27 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 19 (24 мг, 99%).

MS (ESI) 233.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.39 (dt, J=8.6, 1.0 Гц, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.65 (ddd, J=8.5, 5.4, 2.3 Гц, 1H), 5.18 (dd, J=14.1, 8.4 Гц, 1H), 4.97 (dd, J=13.9, 5.3 Гц, 1H), 4.90 (dd, J=11.6, 8.3 Гц, 1H), 4.69 (dd, J=11.6, 5.2 Гц, 1H), 3.86 (d, J=5.3 Гц, 2H), 3.69 (tt, J=8.3, 5.3 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 20:

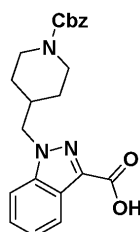


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 19b (30 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 20 (22 мг, 82%).

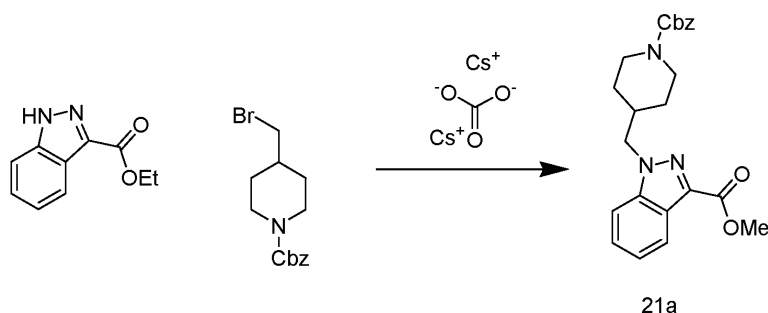
MS (ESI) 233.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.15 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.71 (dt, J=8.5, 0.8 Гц, 1H), 7.49 (ddd, J=8.5, 7.2, 1.1 Гц, 1H), 7.32 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.9 Гц, 1H), 4.93-4.85 (m, 2H), 4.61 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.76-3.60 (m, 1H).

Промежуточное соединение 21. 1-((1-((Бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 21A. Метил 1-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилат

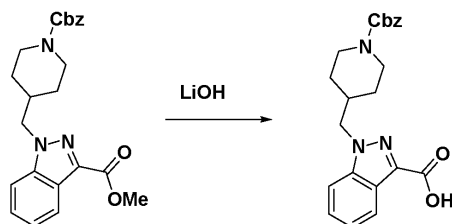


В виалу, содержащую этил 1H-индазол-3-карбоксилат (100 мг, 0.526 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), добавляли бензил 4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат (246 мг, 0.789 ммоль) и Cs₂CO₃ (257 мг, 0.789 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Отбирали две фракции, первую фракцию концентрировали с получением промежуточного соединения 21a (80 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 408.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.62 (br. s., 1H), 8.24 (dt, J=8.1, 0.9 Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 6H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.36 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.86-2.66 (m, 2H), 2.30 (ddt, J=15.4, 7.8, 3.8 Гц, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.30 (qd, J=12.4, 4.1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 21:

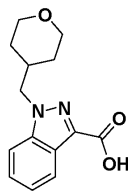


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 21А (80 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 21 (46 мг, 60%).

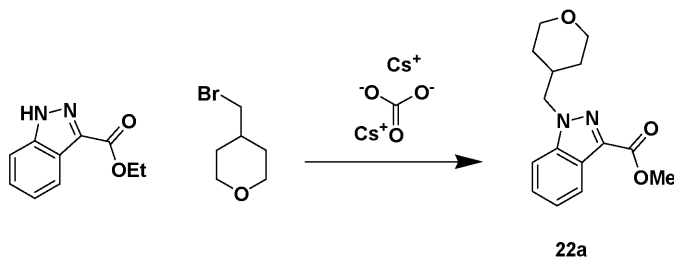
MS (ESI) 394.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.15 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.46 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.34-7.24 (m, 6H), 4.87 (br. s., 2H), 4.38 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.11 (d, J=13.6 Гц, 2H), 2.76 (br. s., 2H), 2.25 (ddt, J=15.2, 7.7, 3.9 Гц, 1H), 1.52 (d, J=11.4 Гц, 2H), 1.25 (qd, J=12.4, 4.4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 22. 1-((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 22А. Метил 1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилат



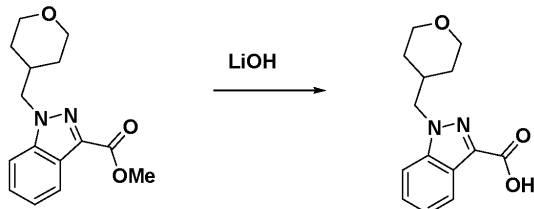
22a

В виалу, содержащую этил 1H-индазол-3-карбоксилат (150 мг, 0.789 ммоль) в DMF (2 мл), добавляли 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран (212 мг, 1.18 ммоль) и Cs₂CO₃ (385 мг, 1.18 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Отбирали две фракции, первую фракцию концентрировали с получением промежуточного соединения 22А (76 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 275.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.23 (dt, J=8.3, 0.9 Гц, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.34 (ddd, J=8.1, 4.6, 3.2 Гц, 1H), 4.37 (d, J=7.5 Гц, 2H), 4.09-3.99 (m, 5H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 4H).

Промежуточное соединение 22:

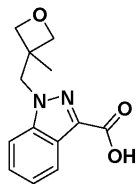


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 22А (78 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 22 (66 мг, 89%).

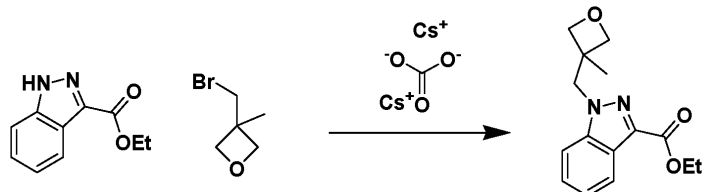
MS (ESI) 261.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.21-8.11 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.46 (td, J=7.7, 0.9 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.7 Гц, 1H), 4.37 (d, J=7.3 Гц, 2H), 3.88 (dt, J=11.3, 3.2 Гц, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.29 (dt, J=15.1, 7.6 Гц, 1H), 1.48-1.36 (m, 4H).

Промежуточное соединение 23. 1-((3-Метилокситан-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 23А. Этил 1-((3-метилокситан-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

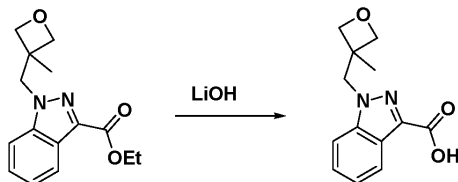


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (200 мг) 3-(бромметил)-3-метилокситаном получали промежуточное соединение 23А (183 мг, 63%).

MS (ESI) 275.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.26-8.20 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 4.80 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 2H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.30 (s, 3H).

Промежуточное соединение 23:

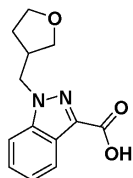


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 23А (183 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 23 (145 мг, 88%).

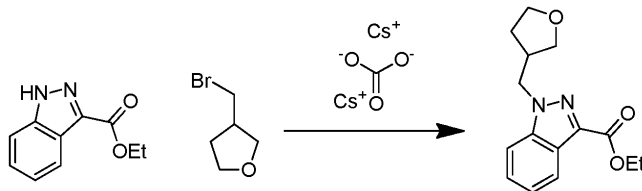
MS (ESI) 247.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.16 (dt, J=8.3, 1.0 Гц, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.46 (ddd, J=8.4, 7.1, 1.0 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.9 Гц, 1H), 4.83 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (d, J=6.2 Гц, 2H), 1.22 (s, 3H).

Промежуточное соединение 24. 1-((Тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 24А. Этил 1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

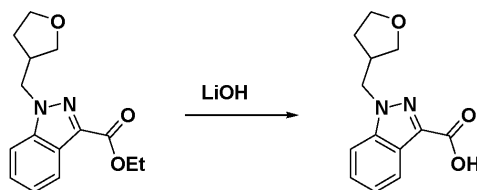


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (200 мг) 3-(бромметил)тетрагидрофураном получали промежуточное соединение 24А (140 мг, 49%).

MS (ESI) 275.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.23 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 4.53 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.45 (d, J=7.7 Гц, 2H), 3.97 (td, J=8.4, 5.5 Гц, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.01 (dtd, J=12.9, 7.9, 5.6 Гц, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.49 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 24:

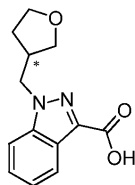


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 24А (140 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 24 (120 мг, 95%).

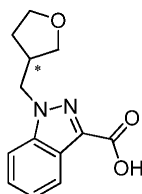
MS (ESI) 247.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.11 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.39 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.40 (d, J=7.5 Гц, 2H), 3.86 (td, J=8.1, 5.5 Гц, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.56 (dd, J=8.9, 5.4 Гц, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 1H).

Промежуточное соединение 25. 1-((Тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (энантиомер 1)



Промежуточное соединение 26. 1-((Тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (энантиомер 2)



Энантиомеры промежуточного соединения 24 (64 мг) разделяли при следующих условиях:

Колонка: CHIRALPAK® AD-H, 4.6×250 мм, 5 мкм.

Подвижная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂.

Условия течения потока: 2.0 мл/мин, 150 бар, 35°C.

Детектор с длиной волны: 220 нм.

Характеристика пробы: 10 мкл ~1 мг/мл в MeOH.

Первый изомер: Промежуточное соединение 25 (24 мг, 38%).

MS (ESI) 247.2 (M+H)⁺;

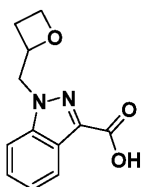
¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.16 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.32 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.49 (d, J=7.7 Гц, 2H), 3.93 (td, J=8.1, 5.5 Гц, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.62 (dd, J=8.9, 5.2 Гц, 1H), 3.05-2.86 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 1H).

Второй изомер: Промежуточное соединение 26 (25 мг, 39%).

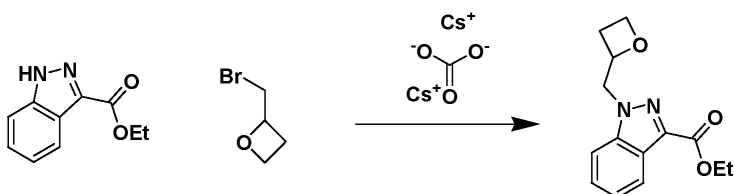
MS (ESI) 247.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.16 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.32 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.49 (d, J=7.7 Гц, 2H), 3.93 (td, J=8.1, 5.5 Гц, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.62 (dd, J=8.9, 5.2 Гц, 1H), 3.05-2.86 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 1H).

Промежуточное соединение 27. 1-(Окситан-2-илметил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 27А. Этил 1-(окситан-2-илметил)-1H-индазол-3-карбоксилат

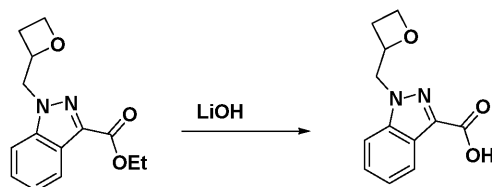


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (160 мг) 2-(бромметил)окситаном получали промежуточное соединение 27А (100 мг, 46%).

MS (ESI) 247.2 (M+H)⁺;

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.21 (dt, J=8.3, 0.9 Гц, 1H), 7.66 (dt, J=8.5, 0.8 Гц, 1H), 7.43 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.82-4.66 (m, 2H), 4.64-4.48 (m, 3H), 4.23 (dt, J=9.1, 6.0 Гц, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.64-2.46 (m, 1H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 27:

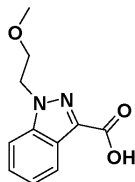


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 27А (100 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 27 (90 мг, 99%).

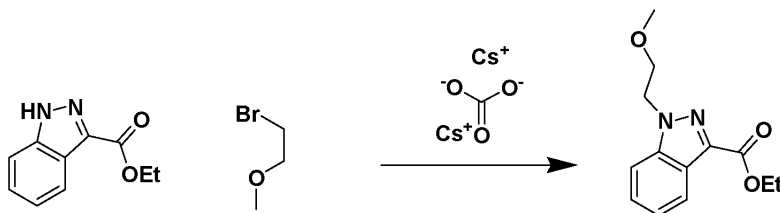
MS (ESI) 233.1 (M+H)⁺;

¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.14 (dt, J=8.3, 1.0 Гц, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.44 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.37-7.25 (m, 1H), 5.25 (dtd, J=7.7, 6.4, 3.7 Гц, 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 4.55 (ddd, J=8.6, 7.3, 5.7 Гц, 1H), 4.28 (dt, J=9.1, 6.0 Гц, 1H), 2.74 (dtd, J=11.4, 8.2, 6.3 Гц, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H).

Промежуточное соединение 28. 1-(2-Метоксиэтил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 28А. Этил 1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

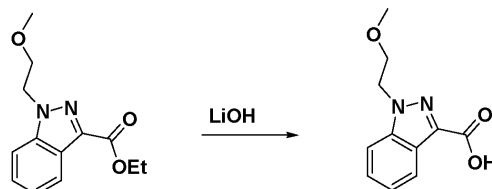


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (150 мг) 1-бром-2-метоксиэтаном получали промежуточное соединение 28А (104 мг, 53%).

MS (ESI) 249.1 (M+H)⁺;

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.20 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.42 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.29 (ddd, J=8.0, 7.0, 0.8 Гц, 1H), 4.63 (t, J=5.5 Гц, 2H), 4.52 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.85 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.48 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 28:

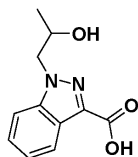


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 28А (104 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 28 (90 мг, 98%).

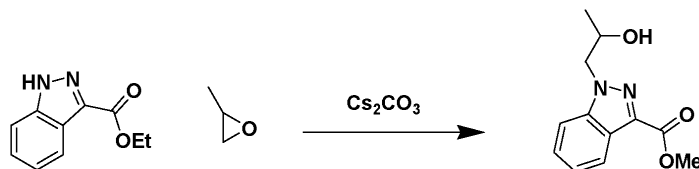
MS (ESI) 221.1 (M+H)⁺;

¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.14 (dt, J=8.3, 0.9 Гц, 1H), 7.67 (dt, J=8.6, 0.9 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J=8.5, 7.2, 1.1 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.8 Гц, 1H), 4.64 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.85 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.27-3.20 (m, 3H).

Промежуточное соединение 29. 1-(2-Гидроксипропил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 29А. Метил 1-(2-гидроксипропил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

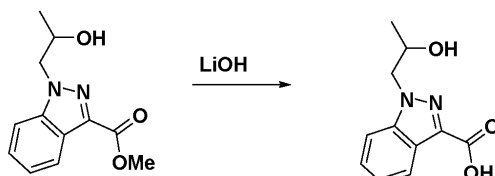


В виалу, содержащую этил 1Н-индазол-3-карбоксилат (200 мг, 1.052 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли 2-метилоксиран (122 мг, 2.103 ммоль) и Cs_2CO_3 (411 мг, 1.262 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. ЖХ/МС показала завершение реакции. Быстро охлаждали водой, экстрагировали EtOAc, органический слой промывали 10% LiCl, соляным раствором, концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 29А (35 мг, 14%).

MS (ESI) 235.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.19 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.43 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.0, 6.9, 0.9 Гц, 1H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.03-3.94 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.85 (d, J=0.4 Гц, 2H), 1.37-1.24 (m, 3H).

Промежуточное соединение 29:

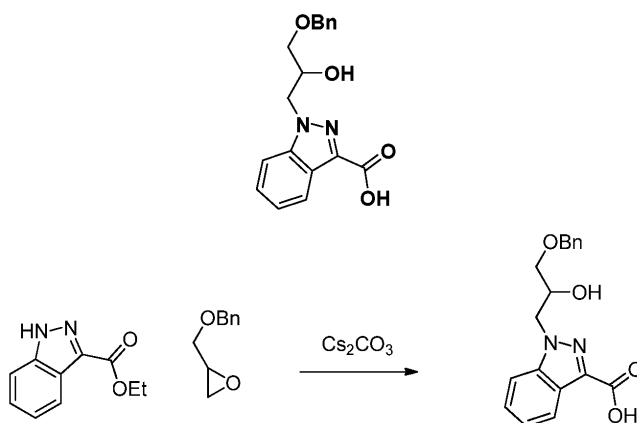


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 29А (35 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 29 (25 мг, 81%).

MS (ESI) 221.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.15 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.46 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.8 Гц, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.29 (td, J=6.4, 5.4 Гц, 1H), 1.28-1.18 (m, 3H).

Промежуточное соединение 30. 1-(3-(Бензилокси)-2-гидроксипропил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



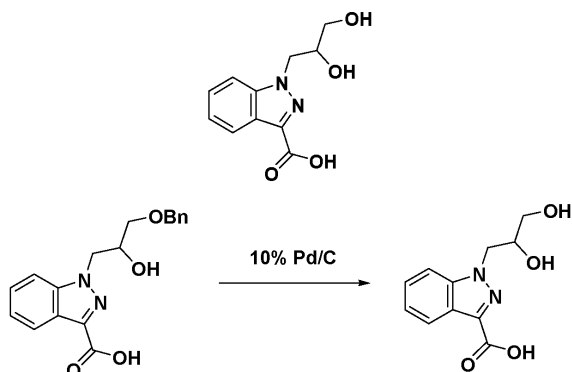
В виалу, содержащую этил 1Н-индазол-3-карбоксилат (200 мг, 1.052 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли 2-((бензилокси)метил)оксиран (345 мг, 2.103 ммоль) и Cs_2CO_3 (514 мг, 1.577 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. ЖХ/МС показала завершение реакции. Быстро охлаждали водой, экстрагировали EtOAc, органический слой промывали 10% LiCl, соляным раствором, концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Первую фракцию концентрировали с получением промежуточного соединения 30 (120 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 327.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.19 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H),

7.36-7.27 (m, 6H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 4H).

Промежуточное соединение 31. 1-(2,3-Дигидроксипропил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота

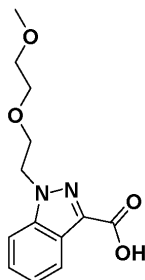


Промежуточное соединение 30 (90 мг, 0.276 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл), дегазировали и добавляли 10% Pd/C (20 мг). Перемешивали в атмосфере баллонного H₂ в течение 3 ч, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 31 в виде бесцветного масла (58 мг, 89%).

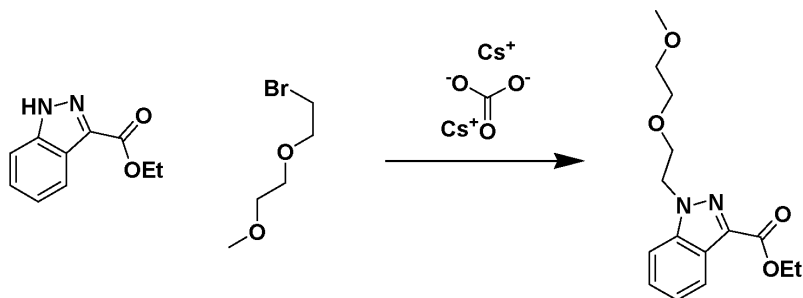
MS (ESI) 237.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.17-8.10 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J=8.4, 7.1, 1.0 Гц, 1H), 7.29 (ddd, J=8.0, 7.0, 0.8 Гц, 1H), 4.62 (dd, J=14.3, 4.4 Гц, 1H), 4.51 (dd, J=14.3, 7.3 Гц, 1H), 4.16 (dq, J=7.3, 5.0 Гц, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H).

Промежуточное соединение 32. 1-(2-(2-Метоксиэтокси)этил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 32А. Этил 1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-индазол-3-карбоксилат

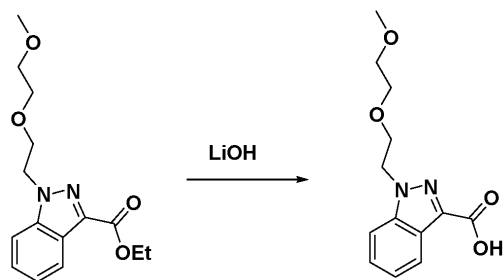


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1H-индазол-3-карбоксилата (150 мг) 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этаном получали промежуточное соединение 32А (105 мг, 46%).

MS (ESI) 293.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.20 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.42 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.9 Гц, 1H), 4.67 (t, J=5.6 Гц, 2H), 4.53 (q, J=7.3 Гц, 2H), 3.97 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 32:

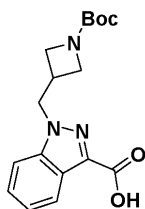


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 32А (105 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 32 (93 мг, 98%).

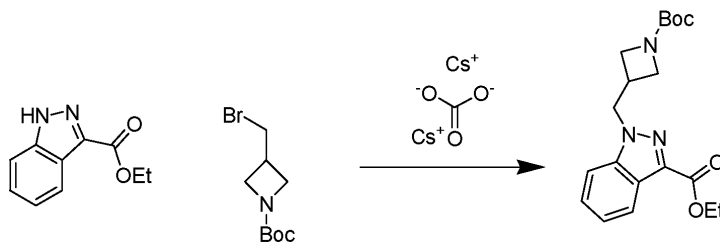
MS (ESI) 265.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.12 (dt, J=8.2, 0.9 Гц, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.42 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.27 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.8 Гц, 1H), 4.62 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.93 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.17 (s, 3H).

Промежуточное соединение 3. 1-((1-(трет-Бutoксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 33А. Этил 1-((1-(трет-бutoксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилат

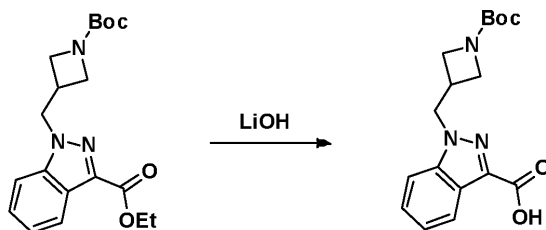


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1H-индазол-3-карбоксилата (150 мг) трет-бутил 3-(бромметил)азетидин-1-карбоксилатом получали промежуточное соединение 33А (180 мг, 48%).

MS (ESI) 360.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.22 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.32 (ddd, J=8.0, 6.8, 1.1 Гц, 1H), 4.67 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.80 (dd, J=8.9, 5.2 Гц, 2H), 3.24 (ddd, J=7.9, 5.1, 2.6 Гц, 1H), 1.48 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.44 (s, 9H).

Промежуточное соединение 33:

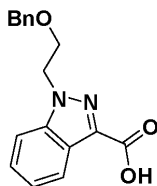


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 33А (180 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 33 (155 мг, 93%).

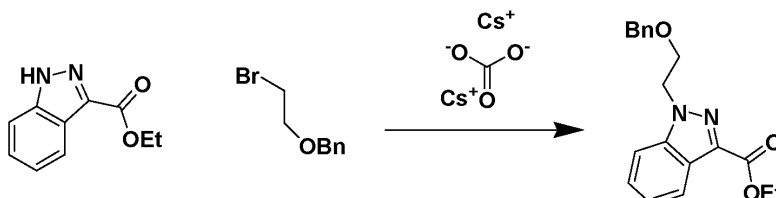
MS (ESI) 332.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.16 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.73 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.50 (ddd, J=8.5, 7.2, 1.1 Гц, 1H), 7.33 (ddd, J=8.0, 7.0, 0.8 Гц, 1H), 4.72 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.84 (br. s., 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

Промежуточное соединение 34. 1-(2-(Бензилокси)этил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 34А. Этил 1-(2-(бензилокси)этил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

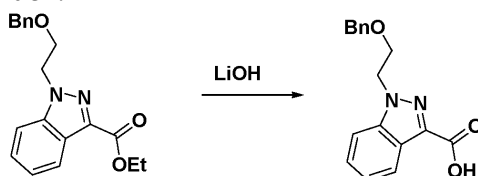


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (120 мг) ((2-бромэтокс)метил)бензолом получали промежуточное соединение 34А (120 мг, 59%).

MS (ESI) 325.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.21 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.40 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.66 (t, J=5.5 Гц, 2H), 4.52 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.93 (t, J=5.4 Гц, 2H), 1.47 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 34:

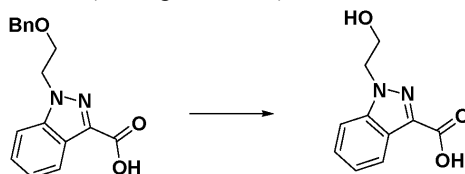


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 34А (120 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 34 (100 мг, 91%).

MS (ESI) 297.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.15 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.42 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.0 Гц, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.05-6.90 (m, 2H), 4.65 (t, J=5.2 Гц, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.91 (t, J=5.1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 35. 1-(2-Гидроксиэтил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота

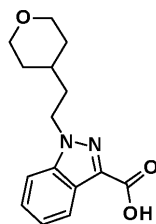


Промежуточное соединение 34 (84 мг, 0.283 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл), дегазировали и добавляли 10% Pd/C (15 мг), перемешивали в атмосфере баллонного H₂ в течение 2 ч. Фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 35 (55 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.

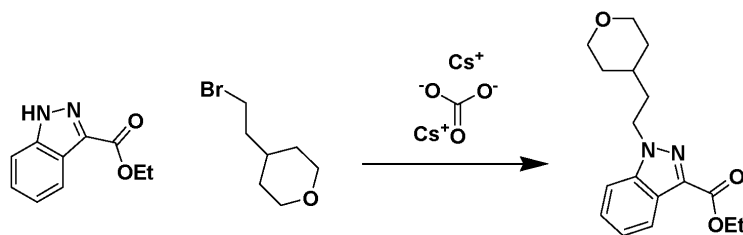
MS (ESI) 207.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.14 (dt, J=8.3, 1.0 Гц, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.45 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.29 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.9 Гц, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H).

Промежуточное соединение 36. 1-(2-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 36А. Этил 1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

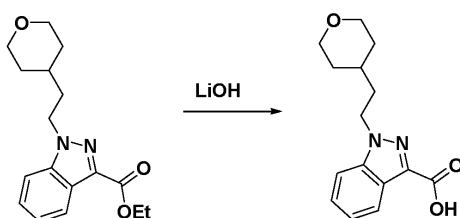


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (120 мг) 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2Н-пираном получали промежуточное соединение 36А (90 мг, 47%).

MS (ESI) 303.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.23 (dt, J=8.3, 1.0 Гц, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.31 (ddd, J=8.0, 5.9, 1.8 Гц, 1H), 4.62-4.43 (m, 4H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.34 (td, J=11.8, 2.1 Гц, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.65 (dd, J=12.9, 1.9 Гц, 2H), 1.54 (dd, J=7.4, 3.6 Гц, 1H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.41-1.29 (m, 2H).

Промежуточное соединение 36:

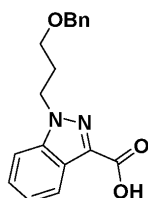


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 36А (90 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 36 (80 мг, 98%).

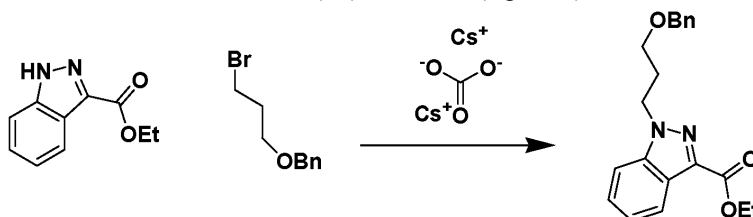
MS (ESI) 275.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.22-8.12 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J=8.4, 7.0, 0.9 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.7 Гц, 1H), 4.51 (t, J=7.3 Гц, 2H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 1.86 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 2H).

Промежуточное соединение 37. 1-(3-(Бензилокси)пропил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 37А. Этил 1-(3-(бензилокси)пропил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

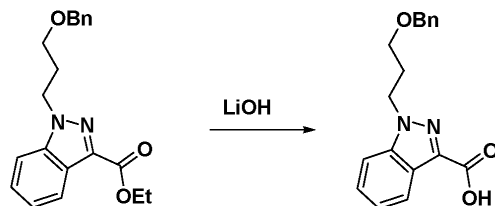


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (120 мг) ((3-бромпропокси)метил)бензолом получали промежуточное соединение 37А (105 мг, 49%).

MS (ESI) 339.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.22 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.56-4.48 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (t, J=5.7 Гц, 2H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 37:



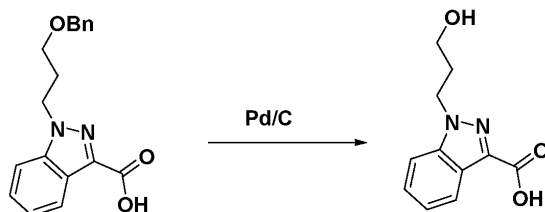
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 37А (105 мг) гидроксидом лития получали

Промежуточное соединение 37 (88 мг, 91%).

MS (ESI) 339.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.15 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.38 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.31-7.20 (m, 7H), 4.54 (t, J=6.7 Гц, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H).

Промежуточное соединение 38. 1-(3-Гидроксипропил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота

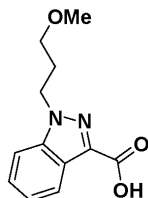


Промежуточное соединение 37 (80 мг, 0.258 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл), дегазировали и добавляли 10% Pd/C (20 мг). Перемешивали в атмосфере баллонного H₂ в течение 3 ч, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 38 в виде бесцветного масла (50 мг, 75%).

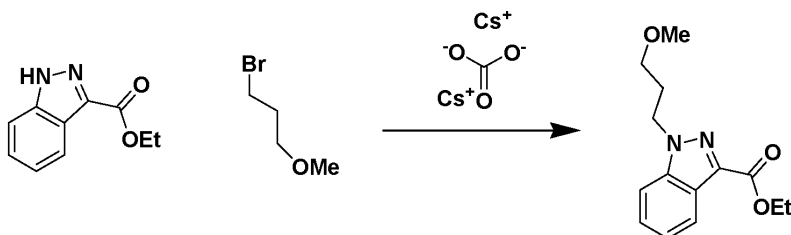
MS (ESI) 221.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.17-8.13 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.46 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.30 (ddd, J=8.0, 7.1, 0.8 Гц, 1H), 4.60 (t, J=6.9 Гц, 2H), 3.55 (t, J=6.1 Гц, 2H), 2.14 (t, J=6.3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 39. 1-(3-Метоксипропил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 39А. Этил 1-(3-метоксипропил)-1H-индазол-3-карбоксилат

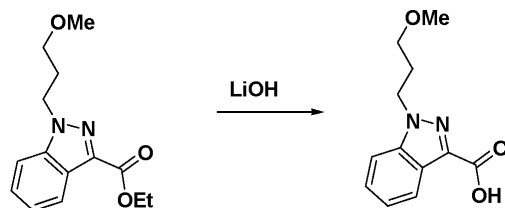


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1H-индазол-3-карбоксилата (80 мг) 1-бром-3-метоксипропаном получали промежуточное соединение 39А (50 мг, 45%).

MS (ESI) 263.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.21 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.40 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.66 (t, J=5.5 Гц, 2H), 4.52 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.93 (t, J=5.4 Гц, 2H), 1.47 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 39:

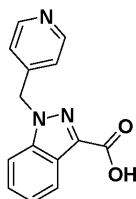


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 39А (50 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 39 (44 мг, 99%).

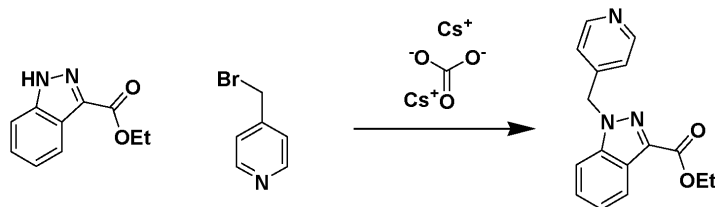
MS (ESI) 235.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.14 (dt, J=8.3, 0.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.29 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.8 Гц, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 3.28 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.16 (t, J=6.1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 40. 1-(Пиридин-4-илметил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 40А. Этил 1-(пиридин-4-илметил)-1H-индазол-3-карбоксилат

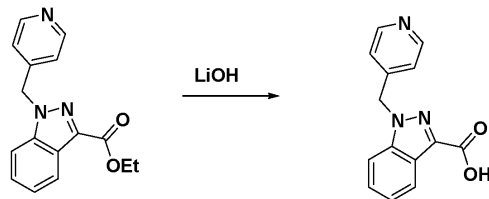


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1H-индазол-3-карбоксилата (70 мг) 4-(бромметил)пиридином получали промежуточное соединение 40А (50 мг, 48%).

MS (ESI) 282.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.61-8.42 (m, 2H), 8.26 (dt, J=8.2, 1.1 Гц, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.31 (d, J=0.7 Гц, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.54 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 40:

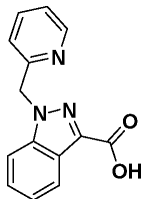


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 40А (50 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 40 (45 мг, 95%).

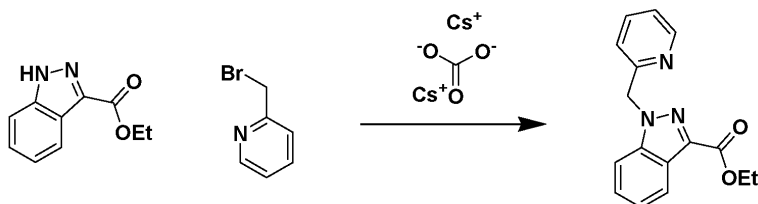
MS (ESI) 254.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.56-8.44 (m, 2H), 8.28-8.13 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 1H), 7.48 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=8.3, 1.0 Гц, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 5.84 (s, 2H).

Промежуточное соединение 41. 1-(Пиридин-2-илметил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 41А. Этил 1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

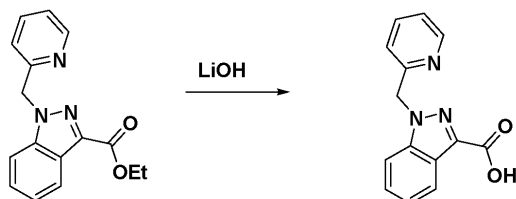


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (70 мг) 2-(бромметил)пиридином получали промежуточное соединение 41А (88 мг, 85%).

MS (ESI) 282.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.61-8.54 (m, 1H), 8.24 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.55 (td, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.45 (dt, J=8.5, 0.9 Гц, 1H), 7.38 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.2 Гц, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.92 (d, J=7.9 Гц, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.54 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.49 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 41:

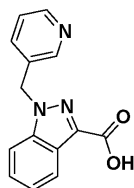


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 41А (88 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 41 (105 мг, 91%).

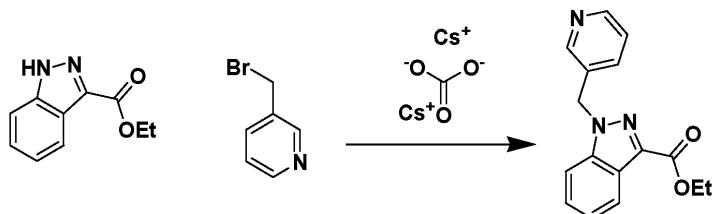
MS (ESI) 254.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.67 (dd, J=5.4, 0.8 Гц, 1H), 8.21 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 8.12 (td, J=7.8, 1.8 Гц, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.51 (ddd, J=8.4, 7.1, 1.0 Гц, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.37 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.9 Гц, 1H), 5.99 (s, 2H).

Промежуточное соединение 42. 1-(Пиридин-3-илметил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 42А. Этил 1-(пиридин-3-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

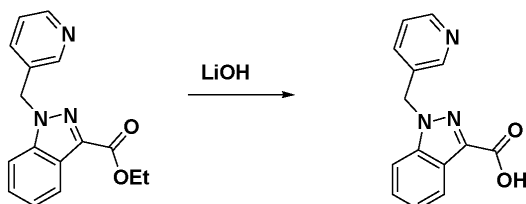


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (70 мг) 3-(бромметил)пиридином получали промежуточное соединение 42А (18 мг, 18%).

MS (ESI) 282.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.61 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.54 (dd, J=4.8, 1.5 Гц, 1H), 8.25 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.22 (ddd, J=7.9, 4.8, 0.8 Гц, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.55 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.50 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 42:

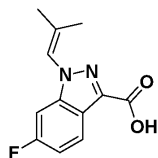


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 42А (18 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 42 (23 мг, 98%).

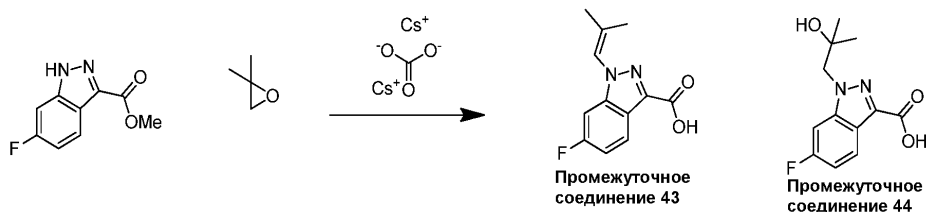
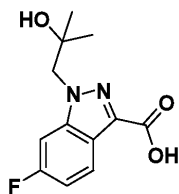
MS (ESI) 254.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.94-8.84 (m, 1H), 8.78 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.49-8.37 (m, 1H), 8.18 (dt, J=8.3, 0.8 Гц, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.52 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.36 (ddd, J=8.1, 7.2, 0.7 Гц, 1H), 5.98 (s, 2H).

Промежуточное соединение 43. 6-Фтор-1-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 44. 6-Фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



В виалу, содержащую метил 6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат (200 мг, 1.030 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли 2,2-диметилоксиран (0.458 мл, 5.15 ммоль) и Cs₂CO₃ (403 мг, 1.236 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Быстро охлаждали водой, подкисляли 1н. HCl. Экстрагировали EtOAc, органический слой концентрировали и загружали на 10 г колонку, элюировали MeOH/DCM. Отбирали две фракции: первую фракцию: 5% MeOH; вторую фракцию: 8% MeOH.

Первая фракция - получали промежуточное соединение 43 (26 мг, 11%).

MS (ESI) 235.1 (M+H)⁺;

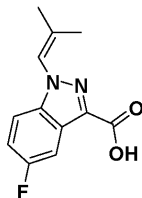
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.78 (br. s., 1H), 8.05 (dd, J=9.1, 5.5 Гц, 1H), 7.55 (dt, J=9.9, 1.1 Гц, 1H), 7.44-7.32 (m, 1H), 7.21 (td, J=9.3, 2.3 Гц, 1H), 1.93 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.79 (d, J=1.4 Гц, 3H).

Вторая фракция - получали промежуточное соединение 44 (90 мг, 36%).

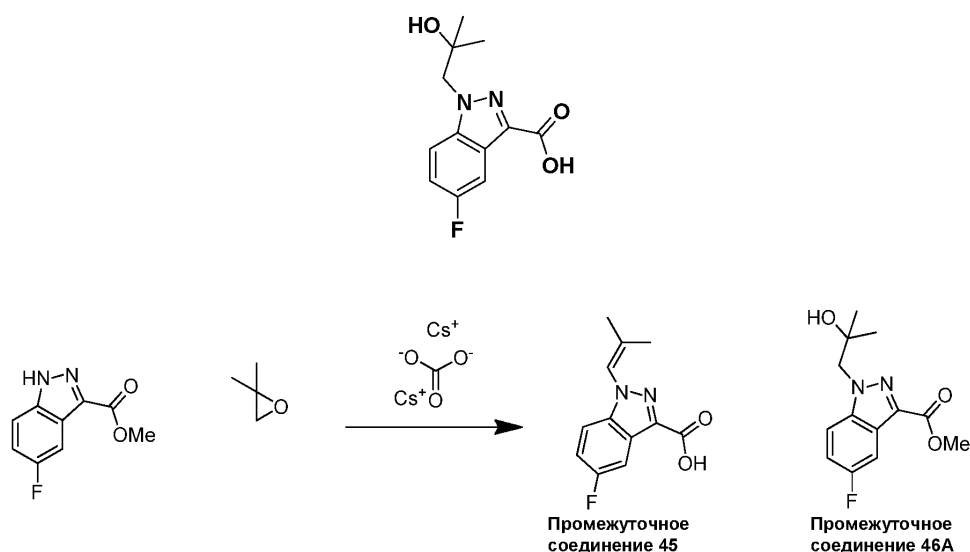
MS (ESI) 253.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.10 (dd, J=9.0, 5.3 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=9.5, 2.0 Гц, 1H), 7.08 (td, J=9.1, 2.1 Гц, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

Промежуточное соединение 45. 5-Фтор-1-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 46. 5-Фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



В виалу, содержащую метил 5-фтор-1Н-индазол-3-карбоксилат (200 мг, 1.03 ммоль) в АСН(3 мл), добавляли 2,2-диметилоксиран (0.458 мл, 5.15 ммоль) и Cs_2CO_3 (403 мг, 1.24 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Фильтровали, концентрировали, и остаток загружали на 10 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-60%); первую фракцию отбирали при 40% EtOAc. Затем элюировали MeOH/DCM (0-10%); вторую фракцию отбирали при 10% MeOH.

Вторую фракцию концентрировали с получением промежуточного соединения 45 (20 мг, 8%).

MS (ESI) 235.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

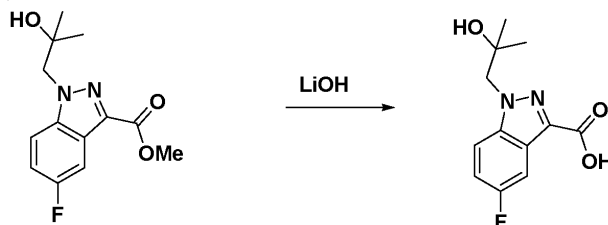
^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7.84-7.70 (m, 1H), 7.63 (ddd, $J=9.4, 2.5, 0.7$ Гц, 1H), 7.29 (dt, $J=3.1, 1.5$ Гц, 1H), 7.21 (td, $J=9.2, 2.4$ Гц, 1H), 1.98 (d, $J=1.3$ Гц, 3H), 1.76 (d, $J=1.3$ Гц, 3H).

Первую фракцию концентрировали с получением промежуточного соединения 46A (130 мг, 48%).

MS (ESI) 267.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.18 (td, $J=8.9, 2.4$ Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 3H), 1.26 (s, 6H).

Промежуточное соединение 46:

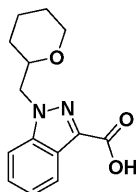


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 46A (130 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 46 (115 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

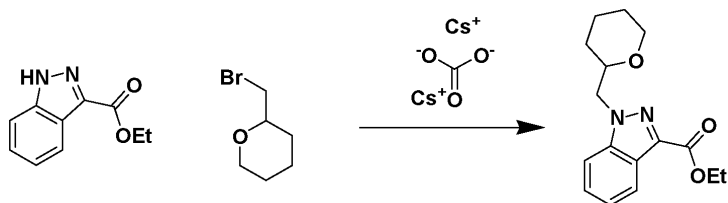
MS (ESI) 253.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7.77-7.68 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.30-1.21 (m, 6H).

Промежуточное соединение 47. 1-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 47А. Этил 1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

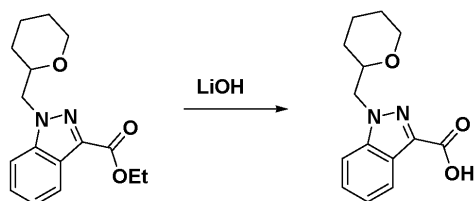


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (150 мг) 2-(бромметил)тетрагидро-2Н-пираном получали промежуточное соединение 47А (163 мг, 72%).

MS (ESI) 267.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.20 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.43 (ddd, J=8.4, 7.1, 1.2 Гц, 1H), 7.31 (ddd, J=8.0, 6.9, 0.9 Гц, 1H), 4.62-4.45 (m, 4H), 4.00-3.81 (m, 2H), 3.33 (td, J=11.6, 2.5 Гц, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.42-1.28 (m, 1H).

Промежуточное соединение 47:

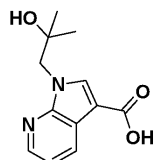


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 47А (46 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 47 (30 мг, 72%) в виде белого твердого вещества.

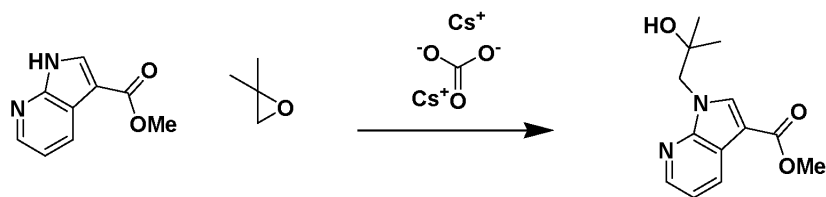
MS (ESI) 261.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.13 (dd, J=8.1, 0.9 Гц, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.65 (d, J=11.7 Гц, 1H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.41-1.26 (m, 1H).

Промежуточное соединение 48. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 48А. Метил 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоксилат

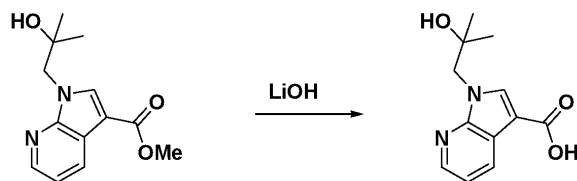


В вialsу, содержащую метил 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоксилат (120 мг, 0.681 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли 2,2-диметилоксиран (0.303 мл, 3.41 ммоль) и Cs₂CO₃ (266 мг, 0.817 ммоль). Вialsу герметично закрывали и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Быстро охлаждали водой, экстрагировали EtOAc, концентрировали, и остаток загружали на 10 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-60%); фракцию отбирали при 40% EtOAc. Концентрировали с получением промежуточного соединения 48А (134 мг, 79%).

MS (ESI) 249.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.45 (dd, J=7.9, 1.5 Гц, 1H), 8.33 (dd, J=4.7, 1.7 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.24 (dd, J=7.9, 4.6 Гц, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

Промежуточное соединение 48:

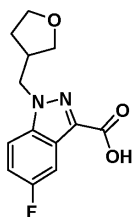


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 48А (134 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 48 (127 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.

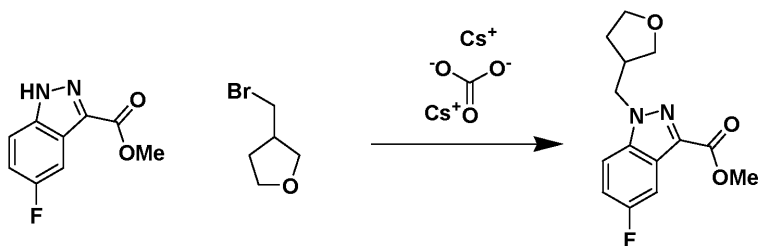
MS (ESI) 235.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.47 (dd, J=7.9, 1.5 Гц, 1H), 8.29 (d, J=4.0 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.9, 4.8 Гц, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).

Промежуточное соединение 49. 5-Фтор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 49А. Метил 5-фтор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилат

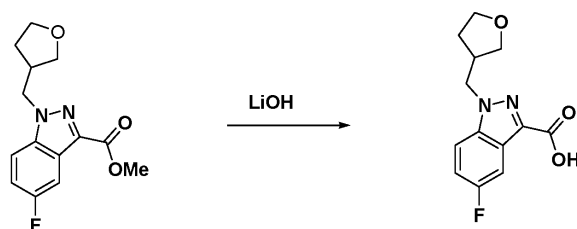


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1H-индазол-3-карбоксилата (100 мг) 3-(бромметил)тетрагидрофураном получали промежуточное соединение 49А (66 мг, 46%).

MS (ESI) 279.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.87-7.81 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.22 (td, J=8.9, 2.4 Гц, 1H), 4.41 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.06-4.00 (m, 3H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.60 (dd, J=9.1, 4.7 Гц, 1H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H).

Промежуточное соединение 49:

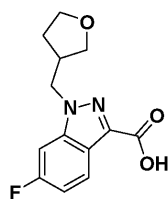


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 49А (68 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 49 (63 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

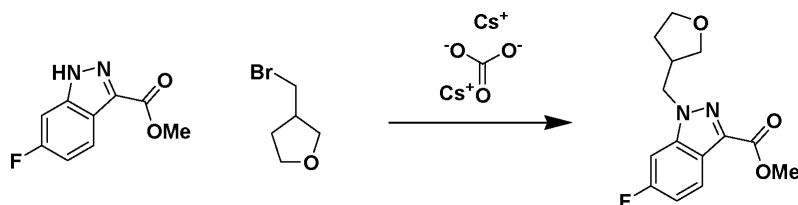
MS (ESI) 265.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.74-7.67 (m, 2H), 7.26 (td, J=8.9, 2.5 Гц, 1H), 4.47 (d, J=7.7 Гц, 2H), 3.92 (td, J=8.3, 5.5 Гц, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.60 (dd, J=8.8, 5.2 Гц, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 50. 6-Фтор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 50А. Метил 6-фтор-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

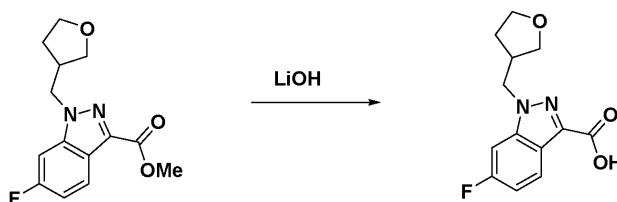


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 19В алкилированием этил 1Н-индазол-3-карбоксилата (100 мг) 3-(бромметил)тетрагидрофураном получали промежуточное соединение 50А (68 мг, 47%).

MS (ESI) 279.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.22-8.15 (m, 1H), 7.18-7.04 (m, 2H), 4.37 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (td, J=8.3, 5.4 Гц, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.61 (dd, J=9.0, 4.8 Гц, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.02 (dtd, J=12.9, 8.0, 5.5 Гц, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H).

Промежуточное соединение 50:

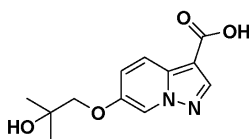


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 50А (68 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 50 (50 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

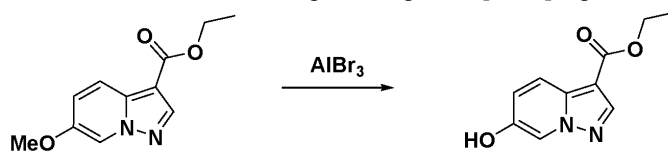
MS (ESI) 265.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.12 (dd, J=8.7, 5.1 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=9.4, 1.9 Гц, 1H), 7.10 (td, J=9.1, 2.2 Гц, 1H), 4.43 (d, J=7.7 Гц, 2H), 3.93 (td, J=8.2, 5.4 Гц, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.61 (dd, J=8.8, 5.5 Гц, 1H), 3.04-2.83 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 1H), 1.84-1.65 (m, 1H).

Промежуточное соединение 51. 6-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 51А. Этил 6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

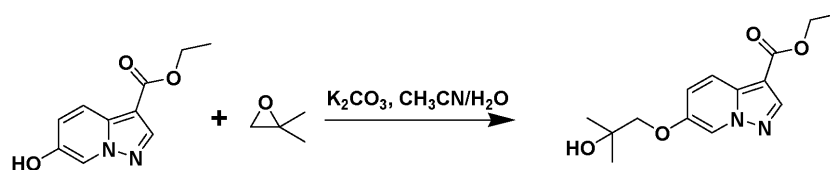


Этил 6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (130 мг, 0.59 ммоль) смешивали с трибромидом алюминия (787 мг, 2.95 ммоль) в EtSH (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Охлаждали до 0°C, добавляли MeOH по каплям, концентрировали, и остаток загружали на 10 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-40%); фракции отбирали при 30% EtOAc, концентрировали с получением промежуточного соединения 51А (50 мг, 41%).

MS (ESI) 207.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.1, 0.8 Гц, 1H), 7.99 (dd, J=9.5, 0.7 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=9.6, 2.1 Гц, 1H), 4.35 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 51В. Этил 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

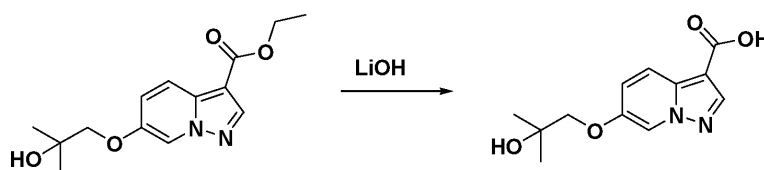


К раствору промежуточного соединения 51А (50 мг, 0.24 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли K_2CO_3 (134 мг, 0.970 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (0.646 мл, 7.27 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C с помощью микроволн в течение 35 мин, ЖХ/МС показала завершение реакции с образованием целевого продукта. Фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 51В (51 мг, 76%).

MS (ESI) 279.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.29 (dd, J=9.6, 2.1 Гц, 1H), 4.39 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.45-1.39 (m, 9H).

Промежуточное соединение 51:

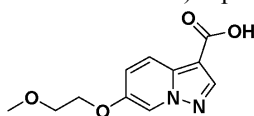


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 51В (51 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 51 (25 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

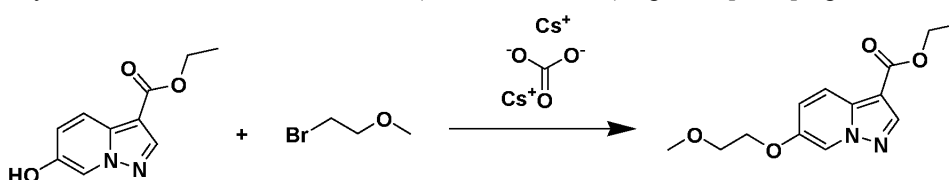
MS (ESI) 251.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.33 (dd, J=2.2, 0.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (dd, J=9.6, 0.6 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=9.6, 1.9 Гц, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).

Промежуточное соединение 52. 6-(2-Метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 52А. Этил 6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

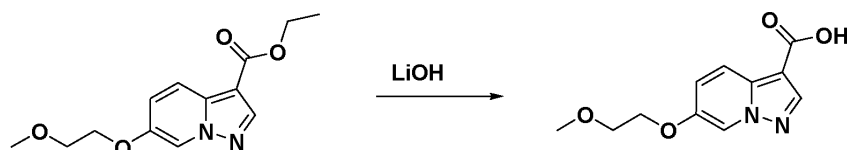


В вialsу, содержащую Промежуточное соединение 51А (30 мг, 0.145 ммоль) в CH_3CN (3 мл), добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (30.3 мг, 0.218 ммоль) и Cs_2CO_3 (95 мг, 0.29 ммоль). Вialsу герметично закрывали и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала завершение реакции. Фильтровали и концентрировали. Остаток загружали на 10 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-50%); фракции отбирали при 30% EtOAc, концентрировали с получением промежуточного соединения 52А (25 мг, 65%).

MS (ESI) 265.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.35 (dd, J=2.2, 0.5 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.34 (dd, J=9.6, 2.2 Гц, 1H), 4.35 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 1.40 (t, J=7.2 Гц, 3H).

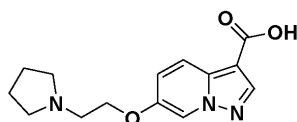
Промежуточное соединение 52:



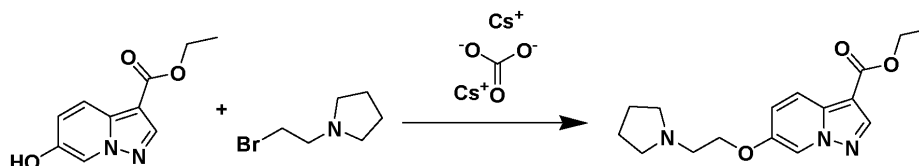
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 52А (25 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 52 (12 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 237.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 53. 6-(2-(Пирролидин-1-ил)этокси)пирразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 53A. Этил 6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пирразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

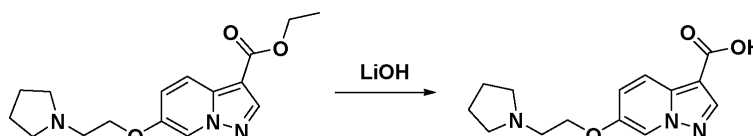


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 52A, алкилированием промежуточного соединения 51A (36 мг) 1-(2-бромэтил)пирролидином получали промежуточное соединение 53A (29 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 304.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.39-8.25 (m, 3H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.21 (dd, J=9.7, 2.2 Гц, 1H), 4.44-4.38 (m, 3H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.05 (d, J=9.7 Гц, 2H), 2.17 (d, J=4.0 Гц, 4H), 1.41 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 53:

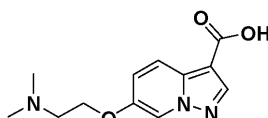


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 53A (29 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 53 (16 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

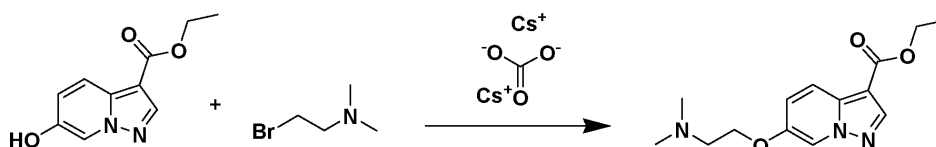
MS (ESI) 276.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.41 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=9.6, 2.1 Гц, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 3.80 (d, J=7.5 Гц, 2H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.25 (br. s., 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09 (br. s., 2H).

Промежуточное соединение 54. 6-(2-(Диметиламино)этокси)пирразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 54A. Этил 6-(2-(диметиламино)этокси)пирразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

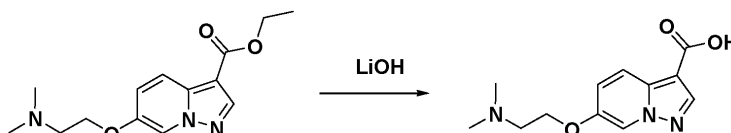


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 52A, алкилированием промежуточного соединения 51A (35 мг) 2-бром-N,N-диметиламинамином получали промежуточное соединение 54A (20 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 278.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.47 (dd, J=2.2, 0.8 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (dd, J=9.6, 0.5 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=9.6, 2.2 Гц, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.36 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 3H).

Промежуточное соединение 54:

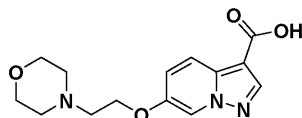


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 54А (18 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 54 (8 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

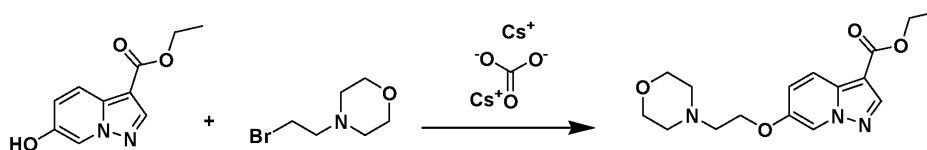
MS (ESI) 250.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.47 (dd, J=2.2, 0.6 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.41 (dd, J=9.6, 2.2 Гц, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).

Промежуточное соединение 55. 6-(2-Морфолиноэтоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 55А. Этил 6-(2-морфолиноэтоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

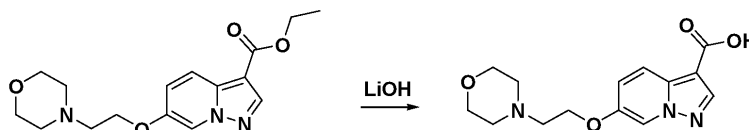


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 52А, алкилированием промежуточного соединения 51А (40 мг) 4-(2-бромэтил)морфолином получали промежуточное соединение 55А (47 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 320.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.30 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, J=9.7, 0.7 Гц, 1H), 7.20 (dd, J=9.7, 2.2 Гц, 1H), 4.36 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.11 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.77-3.69 (m, 4H), 2.83 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.61-2.53 (m, 4H), 1.40 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 55:

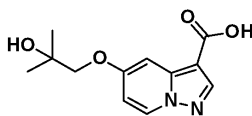


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 55А (47 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 55 (58 мг, 97%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 320.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.38 (dd, J=2.2, 0.7 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (dd, J=9.7, 0.7 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=9.7, 2.2 Гц, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 3.97 (br. s., 4H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.61-3.35 (m, 4H).

Промежуточное соединение 56. 5-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 56А. Этил 5-гидроксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

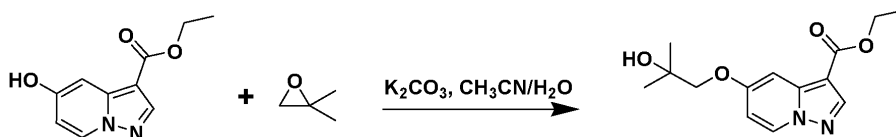


Этил 5-метоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (300 мг, 1.36 ммоль) смешивали с трибромидом алюминия (1817 мг, 6.81 ммоль) в EtSH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Охлаждали до 0°C, добавляли MeOH по каплям, затем воду. Экстрагировали EtOAc. Концентрировали, и остаток загружали на 24 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-40%); фракции отбирали при 30% EtOAc, концентрировали с получением промежуточного соединения 56А (90 мг, 32%).

MS (ESI) 207.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.42 (dd, J=7.5, 0.4 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 1H), 6.67 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1H), 4.32 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Гц, 3H).

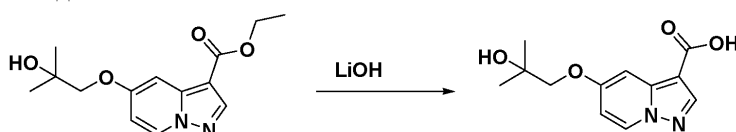
Промежуточное соединение 56B. Этил 5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 56A (22 мг, 0.107 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли K_2CO_3 (59.0 мг, 0.427 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (0.142 мл, 1.600 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C с помощью микроволн в течение 30 мин. Добавляли дополнительный 2,2-диметилоксиран (0.142 мл, 1.60 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали, и остаток загружали на 10 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-40%); продукт отбирали при 30% EtOAc, концентрировали с получением промежуточного соединения 56B (27 мг, 91%).

MS (ESI) 279.3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 56:

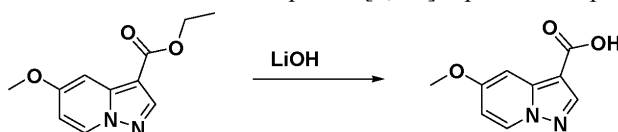


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 56B (27 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 56 (19 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 251.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.54-8.42 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6.82 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).

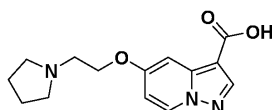
Промежуточное соединение 57. 5-Метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновая кислота



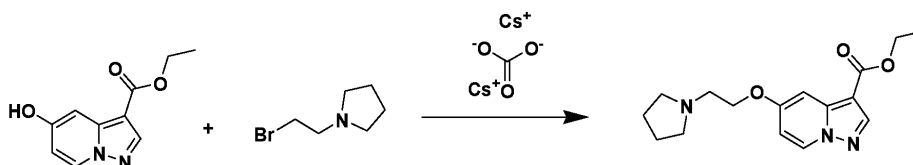
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17 омылением этил 5-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата (19 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 57 (16 мг, 97%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 193.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 58. 5-(2-(Пирролидин-1-ил)этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 58A. Этил 5-(2-(пирролидин-1-ил)этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат

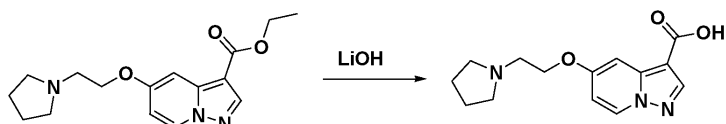


В вials, содержащую Промежуточное соединение 56A (45 мг, 0.22 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли 1-(2-бромэтил)пирролидин, гидробромид (85 мг, 0.33 ммоль) и Cs_2CO_3 (213 мг, 0.655 ммоль). Вials герметично закрывали и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала завершение реакции. Фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 58A (48 мг, 73%).

MS (ESI) 304.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.55 (dd, J=7.4, 0.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.8 Гц, 1H), 6.86 (dd, J=7.7, 2.8 Гц, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.36 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.84-3.73 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.21 (br. s., 2H), 2.08 (br. s., 2H), 1.46-1.33 (m, 3H).

Промежуточное соединение 58:

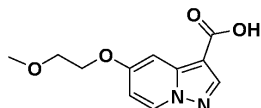


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 58А (48 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 58 (34 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

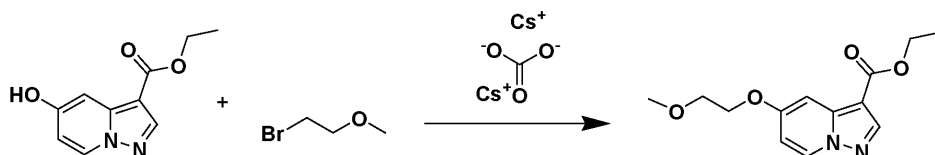
MS (ESI) 276.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ ppm 8.54 (1H, dd, J=7.57, 0.69 Гц), 8.29 (1H, s), 7.5 (1H, d, J=2.75 Гц), 6.85 (1H, dd, J=7.43, 2.75 Гц), 4.44-4.56 (2H, m), 3.71-3.84 (4H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 2.21 (2H, br. s.), 2.07 (2H, br. s.).

Промежуточное соединение 59. 5-(2-Метоксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 59А. Этил 5-(2-метоксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

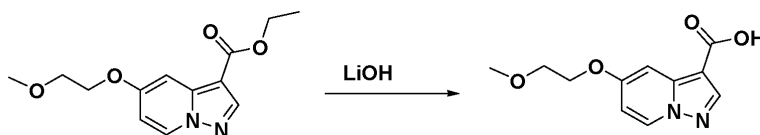


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 58А, алкилированием промежуточного соединения 56А (35 мг) 1-бром-2-метоксиэтаном получали промежуточное соединение 59А (37 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 265.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.31 (dd, J=7.4, 0.5 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 (d, J=2.8 Гц, 1H), 6.66 (dd, J=7.4, 2.8 Гц, 1H), 4.35 (q, J=7.0 Гц, 2H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 3H), 1.39 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 59:

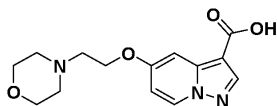


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 59А (37 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 59 (28 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

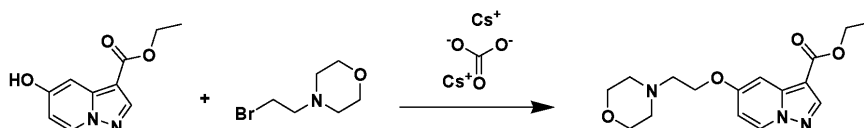
MS (ESI) 237.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.47 (dd, J=7.6, 0.5 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6.77 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 3H).

Промежуточное соединение 60. 5-(2-Морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 60А. Этил 5-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



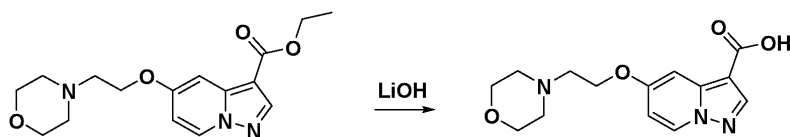
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 58А, алкилированием промежуточного соединения 56А (40 мг) 4-(2-бромэтил)морфолином получали промежуточное соединение 60А (51 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 320.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.30 (dd, J=7.5, 0.7 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1H), 4.33 (q, J=7.0 Гц, 2H), 4.19 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.78-3.67 (m, 4H), 2.83 (t, J=5.6 Гц, 2H).

2H), 2.61-2.53 (m, 4H), 1.37 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 60:

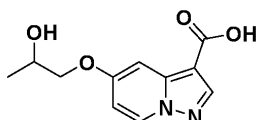


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 60А (51 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 60 (60 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

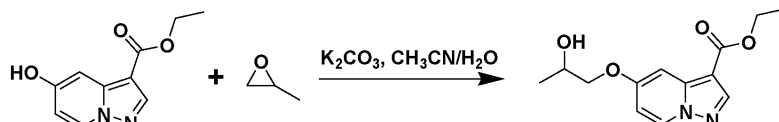
MS (ESI) 292.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.53 (dd, J=7.6, 0.5 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6.83 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.05 (br. s., 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 2H).

Промежуточное соединение 61. 5-(2-Гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



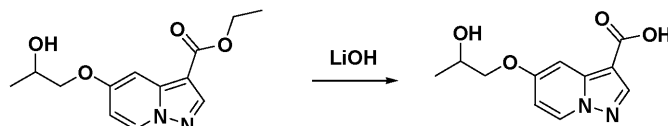
Промежуточное соединение 61А. Этил 5-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 56А (41 мг, 0.20 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли K₂CO₃ (137 мг, 0.994 ммоль) и 2-метилоксиран (0.417 мл, 5.97 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C с помощью микроволн в течение 30 мин. Реакция завершилась. Концентрировали, и остаток загружали на 10 г колонку, элюировали EtOAc/гексаном (0-50%); фракции отбирали при 30% EtOAc, концентрировали с получением промежуточного соединения 61А (26 мг, 50%).

MS (ESI) 265.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 61:

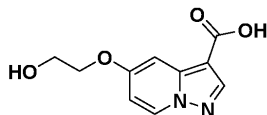


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 61А (26 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 61 (21 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

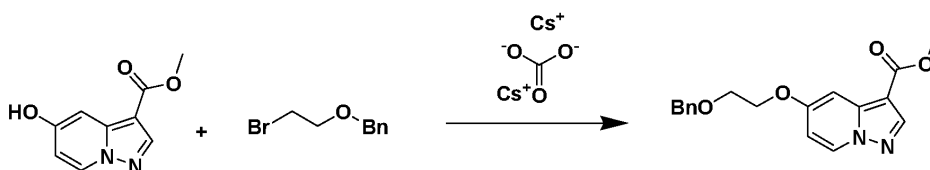
MS (ESI) 265.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.46 (dd, J=7.6, 0.6 Гц, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 7.41 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6.84-6.75 (m, 1H), 4.17 (td, J=6.5, 4.0 Гц, 1H), 4.08-3.90 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 3H).

Промежуточное соединение 62. 5-(2-Гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



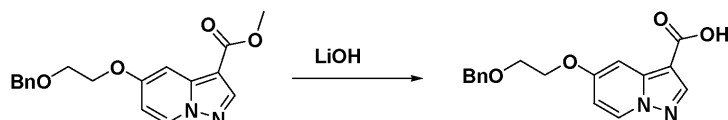
Промежуточное соединение 62А. Метил 5-(2-(бензилокси)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 58А, алкилированием метил 5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (43 мг) ((2-бромэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат)метил)бензолом получали промежуточное соединение 62А (71 мг, 99%).

MS (ESI) 327.3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 62В. 5-(2-(Бензилокси)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 62А (75 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 62В (46 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 313.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 62:

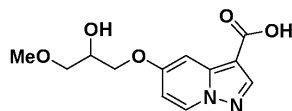


Промежуточное соединение 62В (43 мг, 0.138 ммоль) смешивали с MeOH (5 мл), дегазировали, добавляли 10% Pd/C (приблизительно 20 мг), перемешивали в атмосфере баллонного H₂ на протяжении ночи в течение 16 ч. Фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 62 (26 мг, 85%).

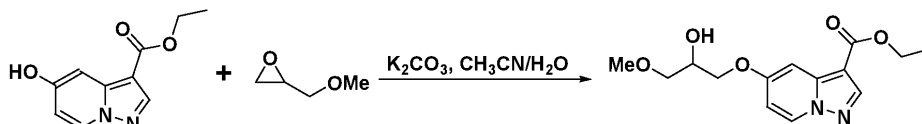
MS (ESI) 223.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.46 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 (d, J=2.6 Гц, 1H), 6.78 (dd, J=7.6, 2.8 Гц, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 2H).

Промежуточное соединение 63. 5-(2-Гидрокси-3-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



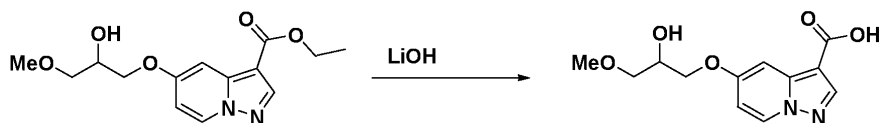
Промежуточное соединение 63А. Этил 5-(2-гидрокси-3-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 56А (38 мг, 0.184 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и воде (0.2 мл) добавляли K₂CO₃ (102 мг, 0.737 ммоль) и 2-(метоксиметил)оксиран (487 мг, 5.53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C с помощью микроволн в течение 35 мин, ЖХ/МС показала завершение реакции с образованием целевого продукта. Фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 63А (30 мг, 55%).

MS (ESI) 295.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 63:

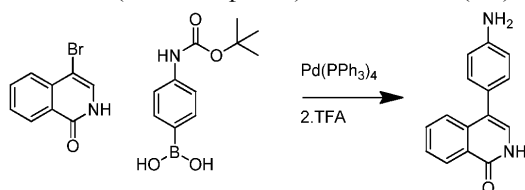


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 17, омылением промежуточного соединения 63А (60 мг) гидроксидом лития получали промежуточное соединение 63 (47 мг, 87%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) 267.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.48-8.45 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.43 (d, J=2.8 Гц, 1H), 6.78 (dd, J=7.4, 2.8 Гц, 1H), 4.24-4.06 (m, 3H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H).

Промежуточное соединение 66. 4-(4-Аминофенил)изохинолин-1(2H)-он, TFA



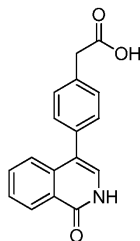
К 4-бромизохинолин-1(2H)-ону (166 мг, 0.741 ммоль), (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-

бороновой кислоте (176 мг, 0.741 ммоль) и K_3PO_4 (393 мг, 1.85 ммоль) добавляли диоксан (9 мл) и воду (1 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (43 мг, 0.037 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную вialу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан). Продукт растворяли в DCM (2 мл), затем обрабатывали TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 66 (117 мг, выход 45%).

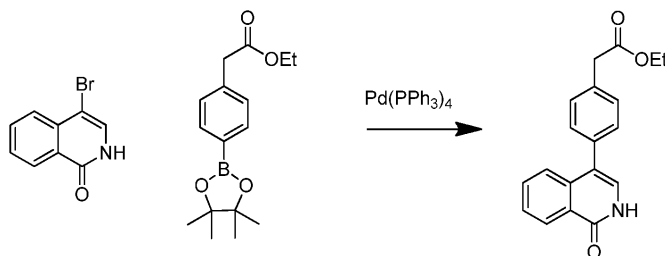
MS (ESI) m/z : 237.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8.41 (dd, $J=8.0, 0.8$ Гц, 1H), 7.70 (ddd, $J=8.3, 7.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.61-7.50 (m, 5H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.35 (s, 1H).

Промежуточное соединение 67. 2-(4-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)уксусная кислота



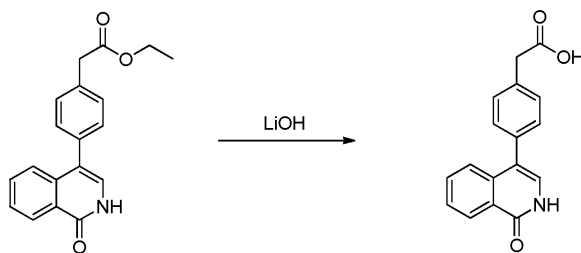
Промежуточное соединение 67А. Этил 2-(4-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)ацетат



К 4-бромизохинолин-1(2H)-ону (166 мг, 0.741 ммоль), промежуточному соединению 1А (215 мг, 0.741 ммоль) и K_3PO_4 (393 мг, 1.85 ммоль) добавляли диоксан (9 мл) и воду (1 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (43 мг, 0.037 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную вialу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 67А (21 мг, выход 9.2%).

MS (ESI) m/z : 308.1 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 67:

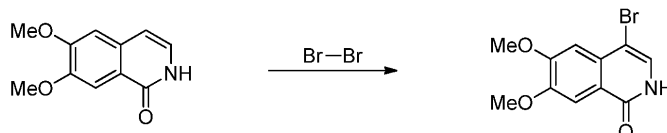


Раствор промежуточного соединения 67А (21 мг, 0.068 ммоль) в THF обрабатывали 1 М гидроксидом лития (0.2 мл, 0.200 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 67 (13 мг, выход 68%).

MS (ESI) m/z : 280.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.40 (br. s., 1H), 11.43 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.30 (dd, $J=7.8, 1.0$ Гц, 1H), 7.69 (ddd, $J=8.1, 7.0, 1.4$ Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.08 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 3.31 (br. s., 2H).

Промежуточное соединение 68. 4-Бром-6,7-диметоксиизохинолин-1(2H)-он



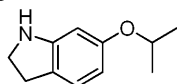
К раствору 6,7-диметоксиизохинолин-1(2H)-она (205 мг, 1.00 ммоль) в AcOH (2 мл), добавляли

бром (192 мг, 1.199 ммоль) в AcOH (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выливали на лед и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соляным раствором, затем концентрировали. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 68 (230 мг, 0.81 ммоль, выход 81%) в виде белой пены.

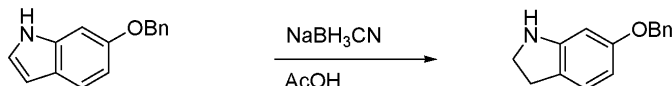
MS (ESI) m/z : 283.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.42 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.13 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

Промежуточное соединение 69. 6-Изопропоксииндолин



Промежуточное соединение 69A. 6-(Бензилокси)индолин

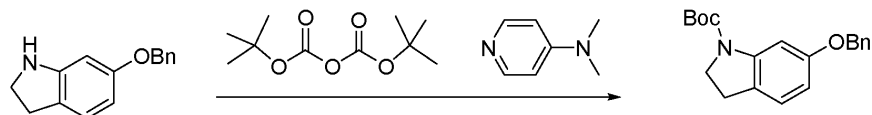


К раствору 6-(бензилокси)-1H-индола (580 мг, 2.60 ммоль) в EtOH (5 мл) при 0°C добавляли цианоборогидрид натрия (326 мг, 5.20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 69A (280 мг; выход 32%) в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z : 226.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 10.54 (br. s., 2H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.26 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.99 (dd, J=8.5, 2.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.23 (t, J=7.6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 69B. трет-Бутил 6-(бензилокси)индолин-1-карбоксилат

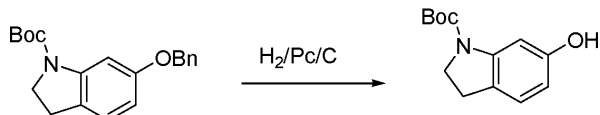


К смеси промежуточного соединения 69A (270 мг, 1.20 ммоль) и Boc₂O (0.334 мл, 1.44 ммоль) в THF при комнатной температуре, добавляли катализатор DMAP. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 69B (150 мг; выход 39%).

MS (ESI) m/z : 326.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.54-7.46 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.10-3.91 (m, 2H), 3.04 (t, J=8.7 Гц, 2H), 1.71-1.55 (m, 9H).

Промежуточное соединение 69C. трет-Бутил 6-гидроксииндолин-1-карбоксилат

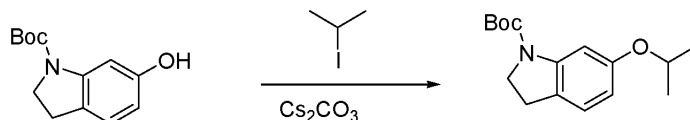


К дегазированному раствору промежуточного соединения 69B (140 мг, 0.43 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (30 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллонный) в течение 4 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 69C (90 мг; выход 89%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 236.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.32-7.12 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.41-6.30 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 1.54 (br. s., 9H).

Промежуточное соединение 69D. трет-Бутил 6-изопропоксииндолин-1-карбоксилат

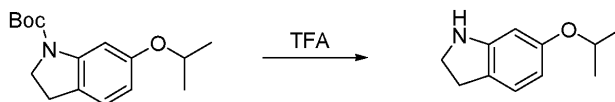


Промежуточное соединение 69C (45 мг, 0.19 ммоль) смешивали с 2-йодопропаном (163 мг, 0.956 ммоль), Cs₂CO₃ (93 мг, 0.287 ммоль) в DMF (3 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 69D (35 мг; выход 66%) в виде бесцветной пены.

MS (ESI) m/z : 277.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.50-7.26 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.46 (dd, J=8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.50 (dt, J=11.9, 6.0 Гц, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 9H), 1.32-1.25 (m, 6H).

Промежуточное соединение 69:

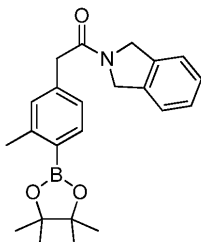


Промежуточное соединение 69D (35 мг, 0.13 ммоль) смешивали с TFA (0.5 мл) и DCM (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали с получением промежуточного соединения 69 (36 мг; выход 99%) в виде бесцветной пены.

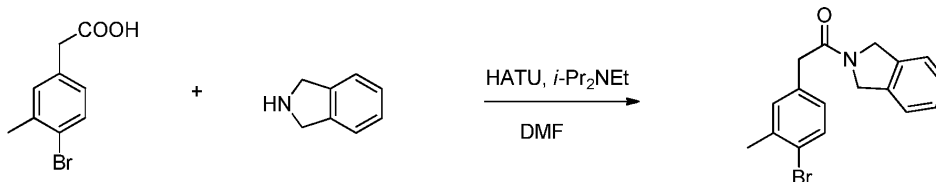
MS (ESI) m/z : 177.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.40-7.31 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.61 (dt, J=12.1, 6.1 Гц, 1H), 3.86 (t, J=7.7 Гц, 2H), 3.24 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.34-1.27 (m, 6H).

Промежуточное соединение 70. 1-(Изоиндолин-2-ил)-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанон



Промежуточное соединение 70A. 2-(4-Бром-3-метилфенил)-1-(изоиндолин-2-ил)этанон

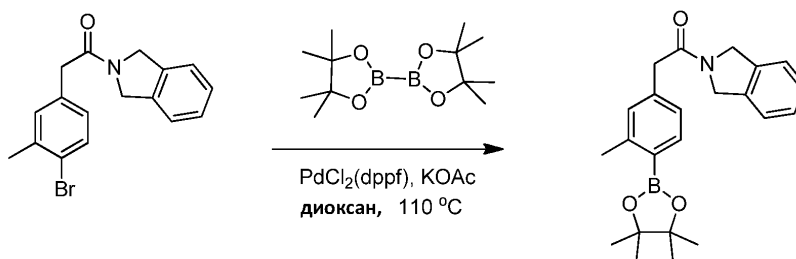


К раствору 2-(4-бром-3-метилфенил)уксусной кислоты (200 мг, 0.87 ммоль), изоиндолина (0.109 мл, 0.96 ммоль) и DIEA (0.305 мл, 1.75 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (398 мг, 1.05 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали H₂O, насыщенным Na₂CO₃ и соляным раствором. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения 70A (128 мг, выход 44%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) 329.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.48 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.1, 1.8 Гц, 1H), 4.82 (d, J=5.3 Гц, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Промежуточное соединение 70:

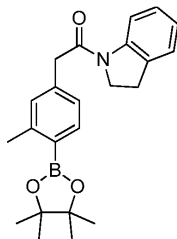


К дегазированной (вакуумировали и продували Ar (3×)) смеси промежуточного соединения 70A (128 мг, 0.388 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (118 мг, 0.465 ммоль) и ацетата калия (114 мг, 1.16 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (15.8 мг, 0.019 ммоль). Смесь дегазировали (2×), затем вials герметично закрывали и перемешивали при 110 °C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O и соляным раствором. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), фильтровали через 1" слой SiO₂ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением промежуточного соединения 70 (126 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) 378.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.73 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.21-7.10 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

Промежуточное соединение 71. 1-(Индолин-1-ил)-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанон



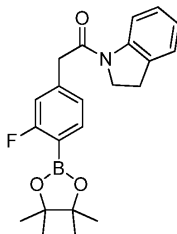
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 70, заменяя изоиндолин индолином, получали промежуточное соединение 71.

MS (ESI) 378.1

(M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.26 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.73 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.23-7.07 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 1H), 4.01 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.13 (t, J=8.5 Гц, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

Промежуточное соединение 72. 2-(3-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(индолин-1-ил)этанон

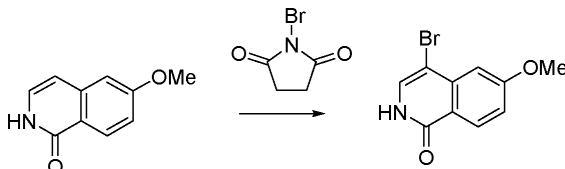


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 5, заменяя изоиндолин индолином, получали промежуточное соединение 72.

MS (ESI) 382.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.24 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.71 (dd, J=7.5, 6.6 Гц, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.11 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.16 (t, J=8.5 Гц, 2H), 1.35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 73. 4-Бром-6-метоксиизохинолин-1(2H)-он

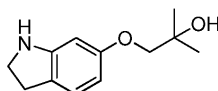


К раствору 6-метоксиизохинолин-1(2H)-она (112 мг, 0.639 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (137 мг, 0.767 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 73 (120 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

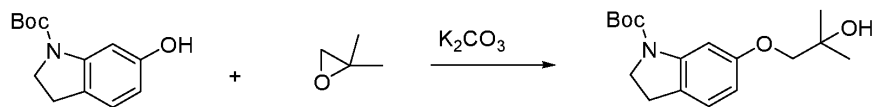
MS (ESI) m/z: 253.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.41 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=4.4 Гц, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Гц, 1H), 3.99-3.87 (m, 3H).

Промежуточное соединение 74. 1-(Индолин-6-илокси)-2-метилпропан-2-ол, TFA



Промежуточное соединение 74A. трет-Бутил 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)индолин-1-карбоксилат

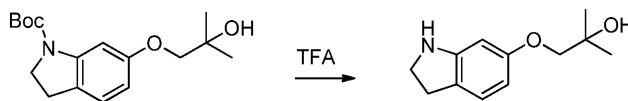


К смеси промежуточного соединения 69C (12 мг, 0.051 ммоль) и 2,2-диметилоксирана (37 мг, 0.51 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли K₂CO₃ (35 мг, 0.26 ммоль) в воде (0.1 мл). Смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 74A (12 мг, выход 64%).

MS (ESI) m/z : 308.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.61-7.46 (m, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.50 (dd, $J=8.1, 2.3$ Гц, 1H), 3.99 (t, $J=8.3$ Гц, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.07-2.96 (m, 2H), 1.59 (d, $J=18.4$ Гц, 9H), 1.33 (s, 6H).

Промежуточное соединение 74:

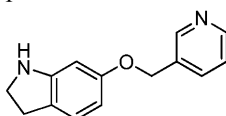


Промежуточное соединение 74А (12 мг, 0.039 ммоль) перемешивали с TFA (0.5 мл) и DCM (0.5 мл) в течение 20 мин, затем концентрировали с получением промежуточного соединения 74 (12 мг, выход 96%).

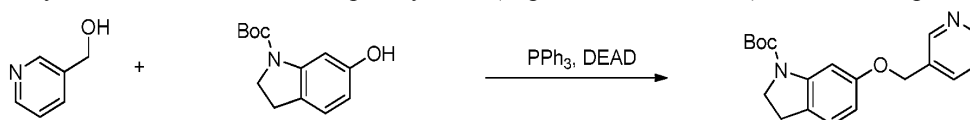
MS (ESI) m/z : 208.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.41-7.32 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 3.84 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.24 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 1.32 (s, 6H).

Промежуточное соединение 75. 6-(Пиридин-3-илметокси)индолин, 2TFA



Промежуточное соединение 75А. трет-Бутил 6-(пиридин-3-илметокси)индолин-1-карбоксилат

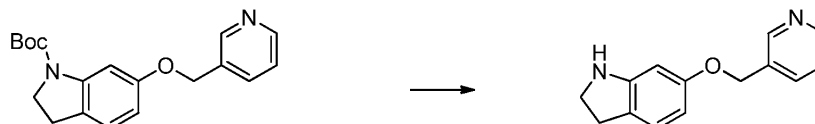


К раствору пиридин-3-ил-метанола (26.4 мг, 0.242 ммоль), промежуточного соединения 69С (38 мг, 0.162 ммоль) и трифенилфосфина (106 мг, 0.404 ммоль) в THF (3 мл) добавляли DEAD (0.064 мл, 0.404 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 75А (42 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 327.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 15.42 (br. s., 1H), 8.91 (s, 1H), 8.81 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.35 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.82 (dd, $J=8.0, 5.5$ Гц, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.05 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.00 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.04 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 1.56 (br. s., 9H).

Промежуточное соединение 75:

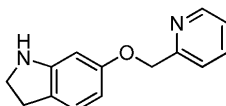


Промежуточное соединение 75А (45 мг, 0.102 ммоль) перемешивали с TFA (1 мл) и DCM (2 мл) при комнатной температуре в течение 20 мин, затем концентрировали с получением промежуточного соединения 75 (47 мг, выход 100%) в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z : 221А ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.85 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 8.70 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.10 (dd, $J=8.0, 5.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.21 (dd, $J=8.5, 2.5$ Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.28 (t, $J=7.7$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 76. 6-(Пиридин-2-илметокси)индолин, 2TFA

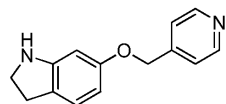


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на пиридин-2-илметанол, получали промежуточное соединение 76.

MS (ESI) m/z : 227.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.82 (dd, $J=5.5, 0.8$ Гц, 1H), 8.48 (td, $J=7.8, 1.7$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.98-7.82 (m, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.35-7.14 (m, 2H), 5.56-5.39 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H).

Промежуточное соединение 77. 6-(Пиридин-4-илметокси)индолин, 2TFA

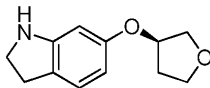


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на пиридин-4-илметанол, получали промежуточное соединение 77.

MS (ESI) m/z : 227.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.94-8.84 (m, 2H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.25 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.5 Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.28 (t, J=7.7 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 78. (R)-6-((Тетрагидрофуран-3-ил)окси)индолин, TFA

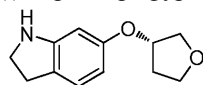


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на (S)-тетрагидрофуран-3-ол, получали промежуточное соединение 78.

MS (ESI) m/z : 206.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.38 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.05 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.01 (dd, J=8.5, 2.2 Гц, 1H), 5.03 (qd, J=4.0, 1.5 Гц, 1H), 4.02-3.79 (m, 6H), 3.25 (t, J=7.7 Гц, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H).

Промежуточное соединение 79. (S)-6-((Тетрагидрофуран-3-ил)окси)индолин, TFA

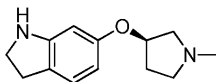


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на (R)-тетрагидрофуран-3-ол, получали промежуточное соединение 79.

MS (ESI) m/z : 206.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 4.05-3.81 (m, 6H), 3.25 (t, J=7.7 Гц, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H).

Промежуточное соединение 80. (R)-6-((1-Метилпирролидин-3-ил)окси)индолин, 2TFA

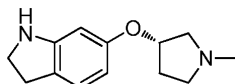


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на (S)-1-метилпирролидин-3-ол, получали промежуточное соединение 80.

MS (ESI) m/z : 219.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.46-7.39 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 3.98-3.79 (m, 4H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.27 (t, J=7.7 Гц, 2H), 3.01 (br. s., 3H), 2.68 (br. s., 1H), 2.49-2.33 (m, 1H), 2.27 (br. s., 1H).

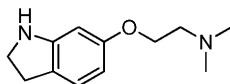
Промежуточное соединение 81. (S)-6-((1-Метилпирролидин-3-ил)окси)индолин, 2TFA



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на (R)-1-метилпирролидин-3-ол, получали промежуточное соединение 81.

MS (ESI) m/z : 219.1 (M+H)⁺.

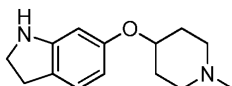
Промежуточное соединение 82. 2-(Индолин-6-илокси)-N,N-диметиламин, 2TFA



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на 2-(диметиламино)этанол, получали промежуточное соединение 82.

MS (ESI) m/z : 207.2 (M+H)⁺.

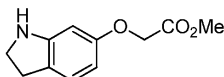
Промежуточное соединение 83. 6-((1-Метилпиперидин-4-ил)окси)индолин, 2TFA



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на 1-метилпиперидин-4-ол, получали промежуточное соединение 83.

MS (ESI) m/z : 233.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 84. Метил 2-(индолин-6-илокси)ацетат

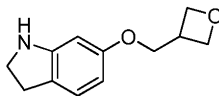


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 69, заменяя 2-йодопропан на метил 2-бромацетат, получали промежуточное соединение 84.

MS (ESI) m/z : 208.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7.38 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.02 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.86 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 3.78-3.75 (m, 3H), 3.24 (t, $J=7.7$ Гц, 2H).

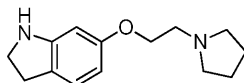
Промежуточное соединение 85. 6-(Окситан-3-илметокси)индолин, TFA



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 75, заменяя пиридин-3-илметанол на 3-(бромметил)окситан, получали промежуточное соединение 85.

MS (ESI) m/z : 206.1 ($M+H$)⁺.

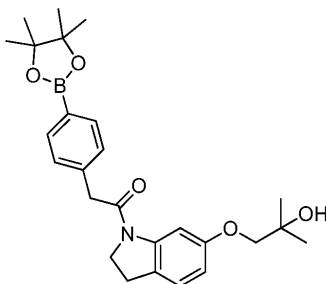
Промежуточное соединение 86. 6-(2-(Пирролидин-1-ил)этокси)индолин, 2TFA



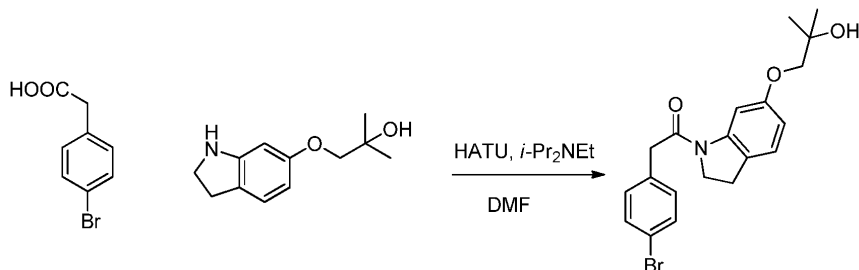
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 69, заменяя 2-йодопропан на метил 1-(2-бромэтил)пирролидин, гидробромид, получали промежуточное соединение 86.

MS (ESI) m/z : 233.1 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 87. 1-(6-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)индолин-1-ил)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанон



Промежуточное соединение 87А. 2-(4-Бромфенил)-1-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)индолин-1-ил)этанон

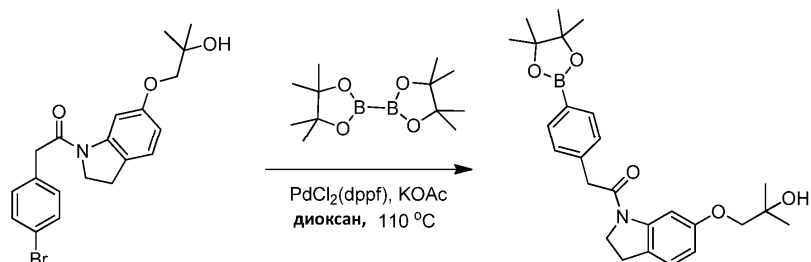


К смеси 2-(4-бромфенил)уксусной кислоты (92 мг, 0.43 ммоль), промежуточного соединения 74 (138 мг, 0.43 ммоль) и HATU (245 мг, 0.644 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.375 мл, 2.15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 87А (162 мг, выход 93%) в виде бесцветной пены.

MS (ESI) m/z : 404.0 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.93 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.04 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.60 (dd, $J=8.3, 2.2$ Гц, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 1.36-1.28 (m, 6H).

Промежуточное соединение 87:



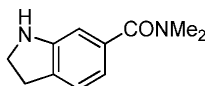
К смеси промежуточного соединения 87А (163 мг, 0.403 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (123 мг, 0.484 ммоль) и ацетата калия (119 мг, 1.21 ммоль) в диоксане (4 мл)

добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (8.9 мг, 0.012 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 87 (178 мг, выход 98%).

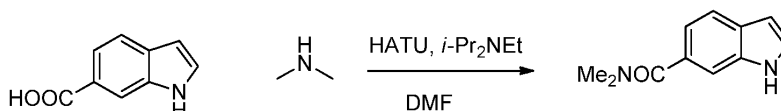
MS (ESI) m/z : 452.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.95 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.81-7.77 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.34-7.30 (m, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.02 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.59 (dd, $J=8.1, 2.3$ Гц, 1H), 4.05 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 3.80 (d, $J=13.2$ Гц, 4H), 3.07 (t, $J=8.3$ Гц, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.24-1.22 (m, 6H).

Промежуточное соединение 88. N,N-Диметилиндолин-6-карбоксамид, TFA



Промежуточное соединение 88A. N,N-Диметил-1H-индол-6-карбоксамид

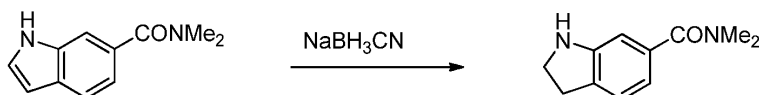


К смеси 1H-индол-6-карбоновой кислоты (110 мг, 0.683 ммоль), диметиламина, HCl (83 мг, 1.024 ммоль) и HATU (389 мг, 1.024 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIEA (0.596 мл, 3.41 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 88A (125 мг, выход 97%).

MS (ESI) m/z : 189.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9.56 (br. s., 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=8.1, 1.5$ Гц, 1H), 6.53-6.48 (m, 1H), 3.27-3.05 (m, 3H), 2.99 (br. s., 3H).

Промежуточное соединение 88:

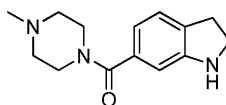


К раствору промежуточного соединения 88A (125 мг, 0.664 ммоль) в AcOH (3 мл) при 0°C добавляли цианоборгидрид натрия (83 мг, 1.328 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь подщелачивали 20% NaOH при 0°C, затем экстрагировали DCM (3×70 мл). Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 88 (155 мг, 0.509 ммоль, выход 77%) в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z : 191.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.60-7.53 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 3.89 (t, $J=7.8$ Гц, 2H), 3.36 (t, $J=7.8$ Гц, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

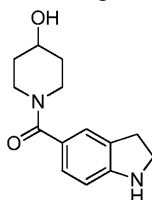
Промежуточное соединение 89. Индолин-6-ил-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон, 2TFA



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 88, заменяя диметиламин, HCl на 1-метилпиперазин, получали промежуточное соединение 89.

MS (ESI) m/z : 246.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 90. (4-Гидроксипиперидин-1-ил)(индолин-5-ил)метанон

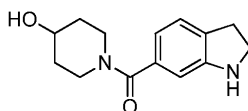


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 88, заменяя диметиламин, HCl на пиперидин-4-ол и 1H-индол-6-карбоновую кислоту на 1H-индол-5-карбоновую кислоту, получали промежуточное соединение 90.

MS (ESI) m/z : 247.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.16-7.12 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=8.0, 1.7$ Гц, 1H), 6.51 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.84 (tt, $J=8.3, 4.0$ Гц, 2H), 3.64-3.41 (m, 4H), 3.19 (ddd, $J=13.2, 9.5, 3.3$ Гц, 2H), 2.99 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H).

Промежуточное соединение 91. (4-Гидроксипиперидин-1-ил)(индолин-6-ил)метанон
TFA

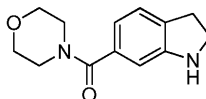


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 88, заменяя диметиламин, HCl на пиперидин-4-ол, получали промежуточное соединение 91.

MS (ESI) m/z : 247.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7.57 (dd, J=7.7, 0.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 4.16 (br. s., 1H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.60 (br. s., 1H), 3.37 (t, J=7.8 Гц, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.46 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 92. Индолин-6-ил-(морфолино)метанон, TFA

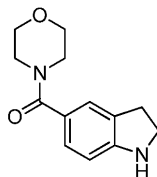


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 88, заменяя диметиламин, HCl на морфолин получали промежуточное соединение 92.

MS (ESI) m/z : 233.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12.19 (br. s., 3H), 7.42 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.93 (t, J=7.8 Гц, 2H), 3.77 (br. s., 4H), 3.60 (br. s., 2H), 3.42-3.24 (m, 4H).

Промежуточное соединение 93. Индолин-5-ил-(морфолино)метанон

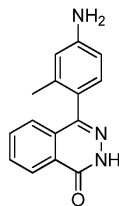


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 88, заменяя диметиламин, HCl на морфолин и 1H-индол-6-карбоновую кислоту на 1H-индол-5-карбоновую кислоту получали промежуточное соединение 93.

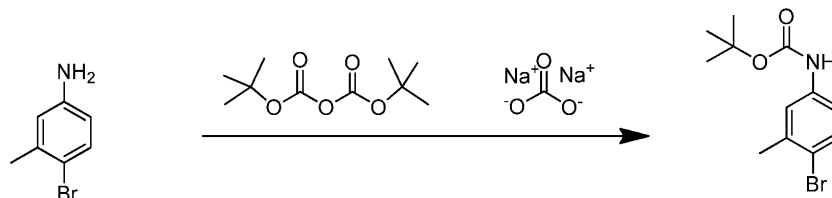
MS (ESI) m/z : 233.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.19 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.53 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.04 (br. s., 1H), 3.76-3.54 (m, 10H), 3.02 (t, J=8.6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 94. 4-(4-Амино-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он, TFA



Промежуточное соединение 94А. трет-Бутил (4-бром-3-метилфенил)карбамат

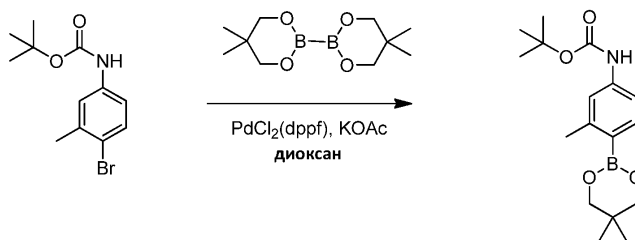


К раствору 4-бром-3-метиланилина (2.0 г, 10.8 ммоль) и Wos_2O (2.82 г, 12.9 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли карбонат натрия (2.51 г, 23.7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли дополнительный Wos_2O (0.28 г, 1.3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления неорганической соли. Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества, которое суспендировали в EtOAc (~100 мл). Суспензию фильтровали через 1" слой SiO_2 . Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 94А (3.03 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 307.9 (M+Na)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.40 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.02 (dd, J=8.6, 2.6 Гц, 1H), 6.38 (br. s., 1H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Промежуточное соединение 94В/ трет-Бутил (4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-3-метилфенил)карбамат

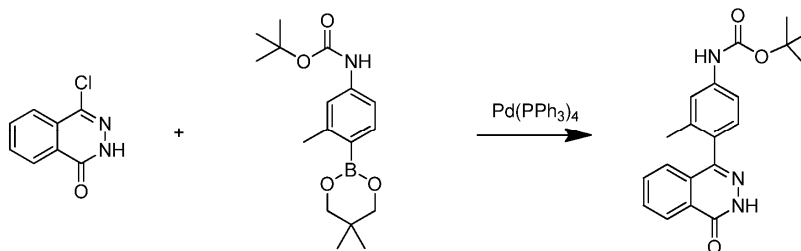


В виалу, содержащую промежуточное соединение 94А (1.5 г, 5.24 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (1.30 г, 5.77 ммоль) и ацетат калия (1.54 г, 15.7 ммоль), добавляли диоксан (15 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)), затем добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (0.214 г, 0.262 ммоль). Смесь дегазировали (3×), затем виалу герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу промывали H₂O и соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали через 1" слой SiO₂ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 50% этилацетат/гексаны) с получением промежуточного соединения 94В (1.545 г, 4.84 ммоль, выход 92%) в виде оранжевой пены.

MS (ESI) m/z: 250.2 (M(бороновая кислота)-H)⁻;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.67 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.1, 2.0 Гц, 1H), 6.41 (br. s., 1H), 3.75 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.02 (s, 6H).

Промежуточное соединение 94С. трет-Бутил (3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)карбамат

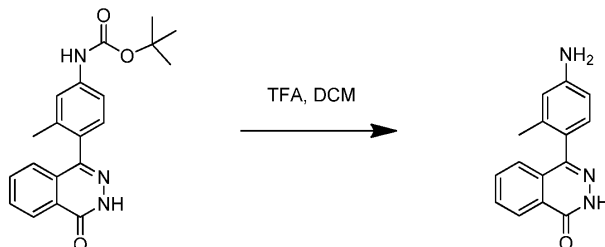


К 4-хлорфалазин-1(2H)-ону (400 мг, 2.22 ммоль), промежуточному соединению 94В (778 мг, 2.44 ммоль) и калиевой соли фосфорной кислоты (1175 мг, 5.54 ммоль) добавляли диоксан (6 мл) и воду (0.667 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (128 мг, 0.111 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 40 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу промывали H₂O и соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением промежуточного соединения 94С (540 мг, 1.54 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 352.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.46-8.40 (m, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.1 Гц, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Промежуточное соединение 94:

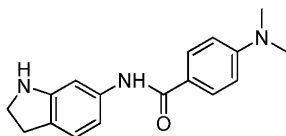


К суспензии промежуточного соединения 94С (540 мг, 1.54 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем выпаривали совместно с DCM (3×) с получением промежуточного соединения 94 (723 мг, выход 98%) в виде твердого вещества.

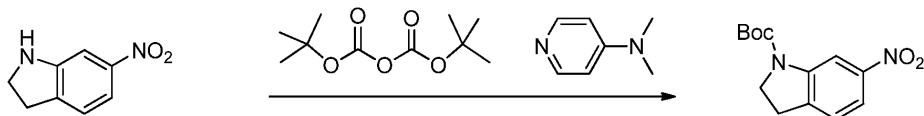
MS (ESI) m/z: 252.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.45 (dd, J=7.9, 1.1 Гц, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 2.19 (s, 3H).

Промежуточное соединение 95. 4-(Диметиламино)-N-(индолин-6-ил)бензамид, 2TFA



Промежуточное соединение 95A. трет-Бутил 6-нитроиндолин-1-карбоксилат

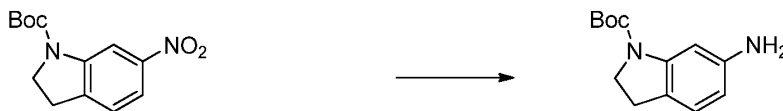


К смеси 6-нитроиндолина (300 мг, 1.83 ммоль) и Boc_2O (0.509 мл, 2.19 ммоль) в THF при комнатной температуре добавляли катализатор DMAP. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 95A (480 мг, выход 99%).

MS (ESI) m/z : 287.0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8.51 (br. s., 1H), 7.81 (dd, $J=8.3$, 2.2 Гц, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 9H).

Промежуточное соединение 95B. трет-Бутил 6-аминоиндолин-1-карбоксилат



К дегазированной смеси промежуточного соединения 95A (450 мг, 1.70 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере H_2 (баллонный). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 95B (300 мг, выход 75%).

MS (ESI) m/z : 235.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.78-7.14 (m, 1H), 6.54-6.42 (m, 2H), 3.90 (br. s., 2H), 3.61-3.40 (m, 2H), 2.96 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 1.71-1.46 (m, 9H).

Промежуточное соединение 95C. трет-Бутил 6-(4-(диметиламино)бензамидо)индолин-1-карбоксилат

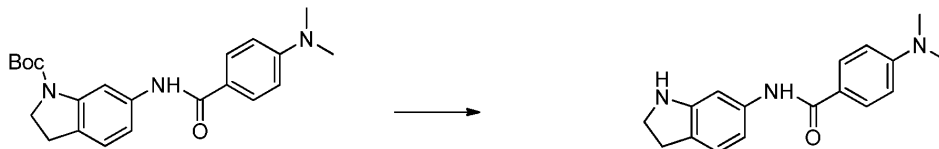


К смеси 4-(диметиламино)бензоил хлорида (22 мг, 0.12 ммоль) и промежуточного соединения 95B (23 мг, 0.098 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли DIEA (0.051 мл, 0.30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-60% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 95C (17 мг, выход 45.4%).

MS (ESI) m/z : 382.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.17-8.02 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.60 (br. s., 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 6H), 3.12-3.05 (m, 2H), 1.58 (br. s., 9H).

Промежуточное соединение 95:

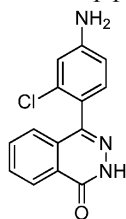


Промежуточное соединение 95C (17 мг, 0.045 ммоль) перемешивали с TFA и DCM в течение 20 мин, затем концентрировали с получением промежуточного соединения 95 (19 мг).

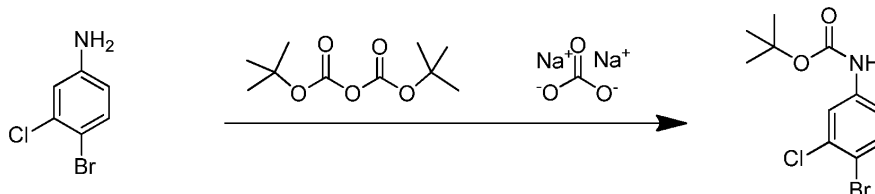
MS (ESI) m/z : 282.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7.94-7.85 (m, 3H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.35 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 3.07 (s, 6H).

Промежуточное соединение 96. 4-(4-Амино-2-хлорфенил)фталазин-1(2Н)-он



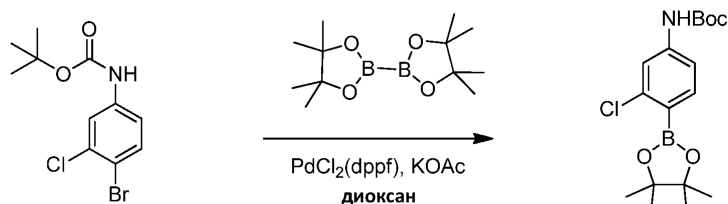
Промежуточное соединение 96А. трет-Бутил (4-бром-3-хлорфенил)карбамат



К раствору 4-бром-3-хлоранилина (1.5 г, 7.3 ммоль) и Vos_2O (2.38 г, 10.9 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли карбонат натрия (1.694 г, 15.98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в воде, затем экстрагировали DCM. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 96А (2.0 г, 6.52 ммоль, выход 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.64 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.08 (dd, $J=8.7$, 2.5 Гц, 1H), 6.46 (br. s., 1H), 1.53-1.51 (m, 9H).

Промежуточное соединение 96В. трет-Бутил (3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат

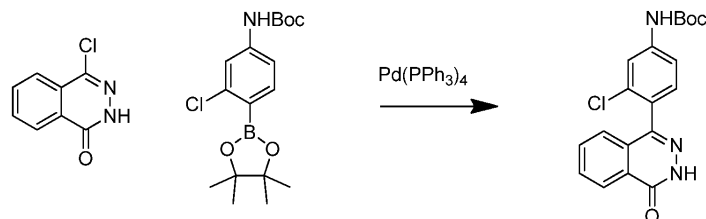


Перемешивали Промежуточное соединение 96А (1.96 г, 6.39 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.79 г, 7.03 ммоль) и ацетат калия (1.88 г, 19.2 ммоль) в диоксане (10 мл). Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (0.14 г, 0.19 ммоль), реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакцию быстро охлаждали водой, экстрагировали EtOAc, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 96В (1.40 г, выход 62%).

MS (ESI) m/z : 298.1 ($\text{M}-(\text{t-Bu})+2\text{H}$) $^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.63 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.18 (dd, $J=8.1$, 2.0 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.40-1.33 (m, 12H).

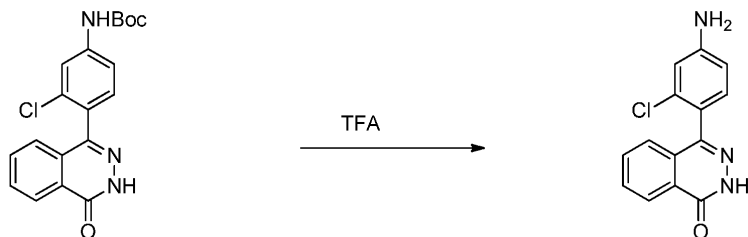
Промежуточное соединение 96С. трет-Бутил (3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамат



К 4-хлорфталазин-1(2Н)-ону (100 мг, 0.554 ммоль), промежуточному соединению 96В (206 мг, 0.581 ммоль) и калиевой соли фосфорной кислоты (294 мг, 1.38 ммоль) добавляли диоксан (5 мл) и воду (0.556 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32 мг, 0.028 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную вial герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 96С (200 мг, выход 97%).

(ESI) m/z : 372.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 96:

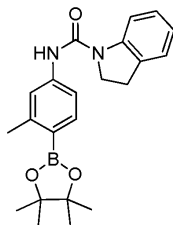


Промежуточное соединение 96С (200 мг, 0.538 ммоль) перемешивали с TFA (2 мл) и DCM (3 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 96 (120 мг, выход 82%).

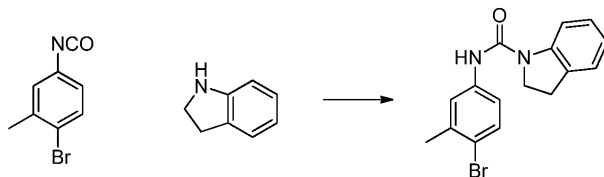
MS (ESI) m/z 272.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.36-8.22 (m, 1H), 7.93-7.78 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.76 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.64 (dd, J=8.4, 2.2 Гц, 1H), 5.75 (s, 1H).

Промежуточное соединение 97. N-(3-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



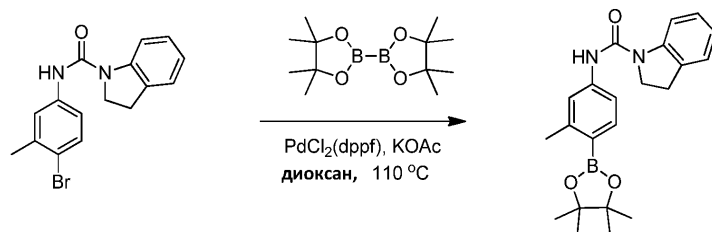
Промежуточное соединение 97А. N-(4-Бром-3-метилфенил)индолин-1-карбоксамид



К раствору 1-бром-4-изоцианато-2-метилбензола (111 мг, 0.523 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли индолин (68.6 мг, 0.576 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 97А (170 мг, 0.513 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 331.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 97:

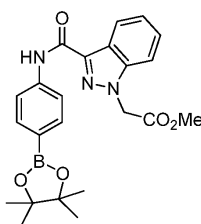


К смеси промежуточного соединения 97А (170 мг, 0.513 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (143 мг, 0.565 ммоль) и ацетата калия (151 мг, 1.54 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (11.27 мг, 0.015 ммоль), реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакцию быстро охлаждали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 97 (100 мг, 0.264 ммоль, выход 51.5%).

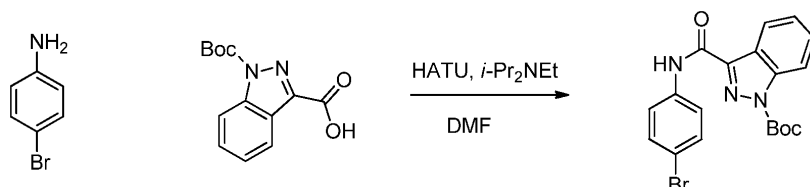
MS (ESI) m/z : 379.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.89 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.33 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.08 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.23 (t, J=8.6 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 98. Метил 2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1Н-индазол-1-ил)ацетат



Промежуточное соединение 98А. трет-Бутил 3-((4-бромфенил)карбамоил)-1Н-индазол-1-карбоксилат

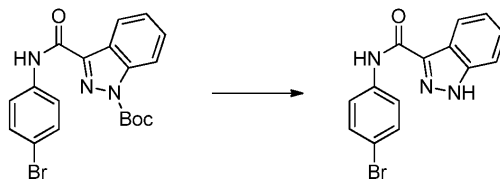


К раствору 4-броманилина (63.0 мг, 0.366 ммоль), 1-(1-бутоксикарбонил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (96 мг, 0.366 ммоль) и HATU (146 мг, 0.384 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIEA (0.32 мл, 1.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали 10% LiCl и соляным раствором, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 98А (118 мг, выход 77%).

MS (ESI) m/z : 416.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.98 (s, 1H), 8.48 (dt, J=8.0, 0.9 Гц, 1H), 8.12 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45 (ddd, J=8.1, 7.1, 0.9 Гц, 1H), 1.78 (s, 9H).

Промежуточное соединение 98В. N-(4-бромфенил)-1Н-индазол-3-карбоксамид

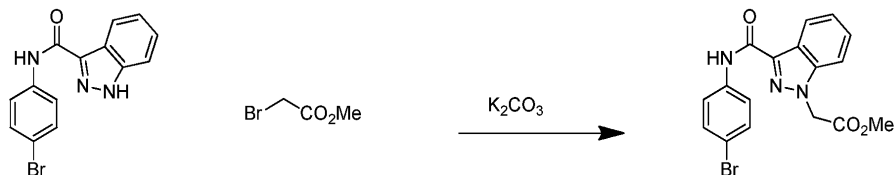


Промежуточное соединение 98А (118 мг, 0.283 ммоль) перемешивали с TFA (1 мл) и DCM (2 мл) в течение 30 мин при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 98В (65 мг, 0.206 ммоль, выход 72.5%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 316.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.80 (br. s., 1H), 10.49 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.99-7.84 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.46 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.0 Гц, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H).

Промежуточное соединение 98С. Метил 2-((4-бромфенил)карбамоил)-1Н-индазол-1-ил)ацетат

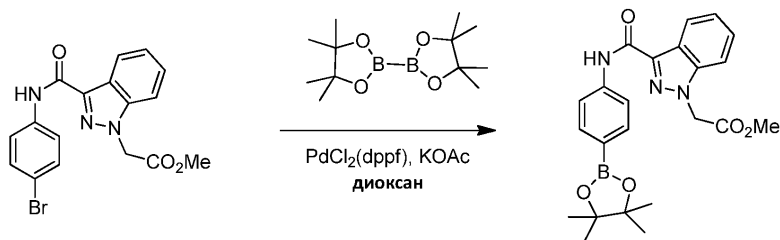


В вialsу, содержащую Промежуточное соединение 98В (65 мг, 0.21 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли метил 2-бромацетат (38 мг, 0.25 ммоль) и K₂CO₃ (43 мг, 0.31 ммоль). Вialsу герметично закрывали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 98С (70 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 388.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.44 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

Промежуточное соединение 98:

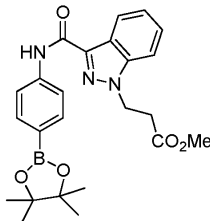


К смеси промежуточного соединения 98С (72 мг, 0.19 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (51.8 мг, 0.204 ммоль) и ацетата калия (54.6 мг, 0.556 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (4.1 мг, 5.6 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакцию разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали, затем вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 98 (80 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI) m/z : 388.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.89 (s, 1H), 8.46 (dt, $J=8.1, 1.0$ Гц, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.35 (td, $J=8.1, 1.0$ Гц, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

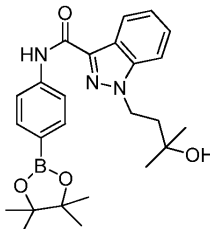
Промежуточное соединение 99. Метил 3-(3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)пропаноат



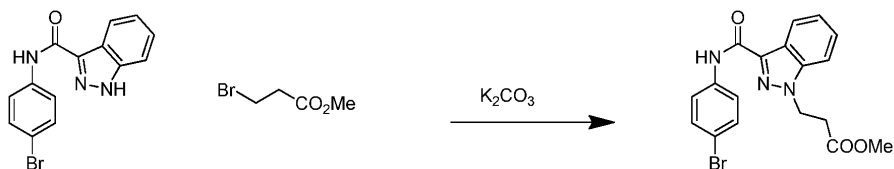
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 98, заменяя метил 2-бромацетат на метил 3-бромпропаноат, получали промежуточное соединение 99.

MS (ESI) m/z : 450.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 100. 1-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



Промежуточное соединение 100A. Метил 3-(3-((4-бромфенил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)пропаноат



В вials, содержащую Промежуточное соединение 98В (150 мг, 0.474 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли метил 3-бромпропаноат (95 мг, 0.569 ммоль) и K_2CO_3 (98 мг, 0.712 ммоль). Вials герметично закрывали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 100А (180 мг, выход 94%).

MS (ESI) m/z : 402.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.39 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.32 (ddd, $J=8.0, 6.9, 0.8$ Гц, 1H), 4.71 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.73-3.66 (m, 3H), 3.05 (t, $J=6.7$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 100В. N-(4-Бромфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1Н-индазол-3-карбоксамид

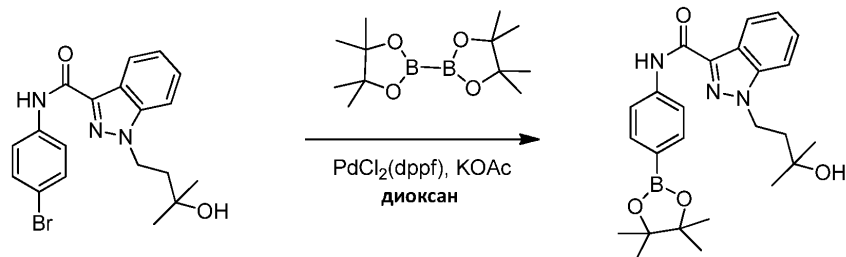


Промежуточное соединение 100А (85 мг, 0.211 ммоль) обрабатывали 3 М метилмагний хлоридом (0.704 мл, 2.11 ммоль) при 0°C с получением промежуточного соединения 100В (68 мг, выход 80%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI) m/z : 402.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.40 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.31 (ddd, J=8.1, 6.7, 1.1 Гц, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).

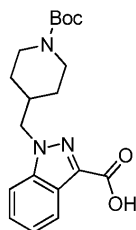
Промежуточное соединение 100:



Смешивали Промежуточное соединение 100В (70 мг, 0.17 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (49 мг, 0.191 ммоль) и ацетат калия (51 мг, 0.52 ммоль) в диоксане (10 мл). Затем добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (3.8 мг, 5.22 ммоль), реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакцию быстро охлаждали водой, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 100 (78 мг, выход 100%).

MS (ESI) m/z : 450.3.

Промежуточное соединение 101. 1-((1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота

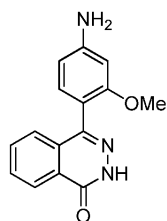


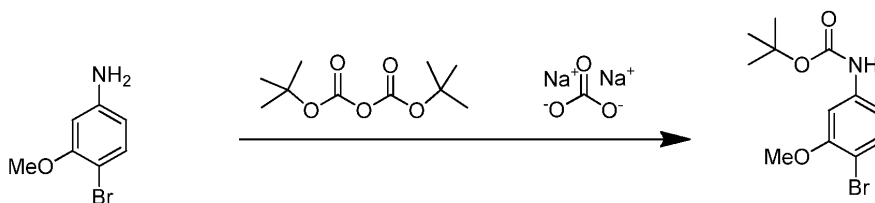
В соответствии со способом получения промежуточного соединения 21, заменяя бензил 4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат на трет-бутил 4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат, гидробромид, получали промежуточное соединение 101.

MS (ESI) m/z : 360.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.14 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.36 (d, J=7.2 Гц, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 2.66 (br. s., 2H), 2.21 (ddt, J=11.2, 7.5, 3.8 Гц, 1H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 9H), 1.26-1.17 (m, 2H).

Промежуточное соединение 102. 4-(4-Амино-2-метоксифенил)фалазин-1(2H)-он, TFA





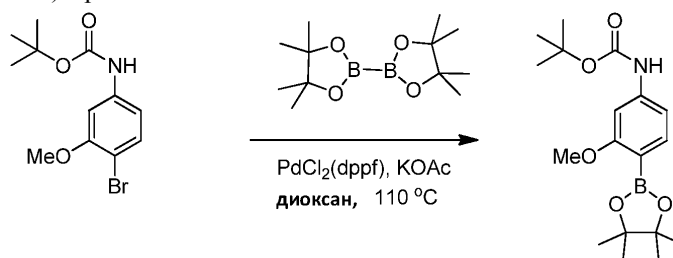
Промежуточное соединение 102А. трет-Бутил (4-бром-3-метоксифенил)карбамат.

К раствору 4-бром-3-метоксианилина, HCl (0.6 г, 2.5 ммоль) и Woc_2O (0.824 г, 3.77 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли карбонат натрия (0.80 г, 7.55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 102А (550 мг, выход 72%).

MS (ESI) m/z : 302.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.39 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.63 (dd, J=8.5, 2.3 Гц, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 1.55-1.48 (m, 9H).

Промежуточное соединение 102В. трет-Бутил (3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат

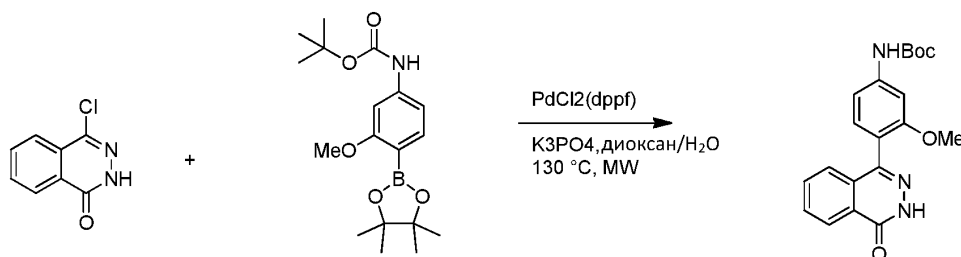


К смеси промежуточного соединения 102А (340 мг, 1.13 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (314 мг, 1.24 ммоль) и ацетата калия (331 мг, 3.38 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (24.7 мг, 0.034 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Аг), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 102В (200 мг, выход 51%) в виде бесцветной пены.

MS (ESI) m/z : 350.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.59 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 6.81 (br. s., 1H), 6.75 (dd, J=8.1, 1.8 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.54-1.48 (m, 9H), 1.36-1.31 (m, 12H).

Промежуточное соединение 102С. трет-Бутил (3-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамат

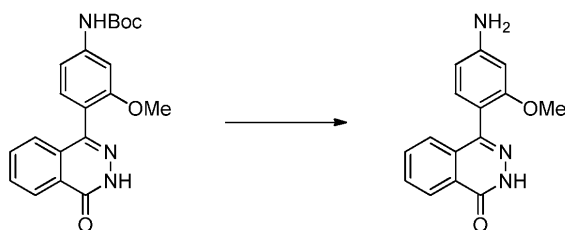


В 5 мл вials для микроволн, содержащую раствор промежуточного соединения 102В (155 мг, 0.443 ммоль) в диоксане (3 мл), добавляли трехосновный фосфат калия (235 мг, 1.107 ммоль), диоксан (3 мл), воду (0.3 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (36.2 мг, 0.044 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию продували азотом и затем нагревали с помощью микроволн при 130°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 102С (88 мг, выход 54%).

MS (ESI) m/z : 368.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.83 (s, 1H), 8.47 (dd, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.84-7.63 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 6.84 (dd, J=8.1, 2.0 Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Промежуточное соединение 102:

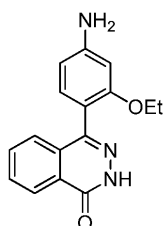


Промежуточное соединение 102C (85 мг, 0.231 ммоль) перемешивали с TFA (1 мл) и DCM (2 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин, концентрировали с получением промежуточного соединения 102 (78 мг, выход 88%).

MS (ESI) m/z : 268.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.42-8.37 (m, 1H), 7.83 (quind, J=7.3, 1.5 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.17 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.14 (dd, J=8.0, 1.9 Гц, 1H), 3.82-3.76 (m, 3H).

Промежуточное соединение 103. 4-(4-Амино-2-этоксифенил)фалазин-1(2H)-он

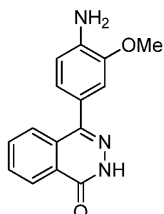


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 102, заменяя 4-бром-3-метоксианилин, HCl на 4-бром-3-этоксанилин, получали после флэш-хроматографии (0-90% EtOAc/гексан) промежуточное соединение 103.

MS (ESI) m/z : 282.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.57 (s, 1H), 8.33-8.13 (m, 1H), 7.90-7.72 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.34 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.26 (dd, J=7.9, 2.0 Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.97-3.81 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 104. 4-(4-Амино-3-метоксифенил)фалазин-1(2H)-он

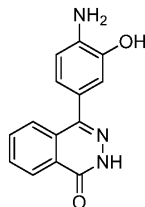


В соответствии со способом получения промежуточного соединения 102, заменяя 4-бром-3-метоксианилин, HCl на 4-бром-2-метоксианилин, HCl получали после флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) Промежуточное соединение 104.

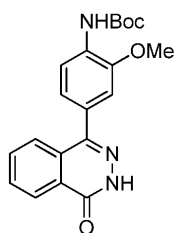
MS (ESI) m/z : 268.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, THF) δ 11.64 (br. s., 1H), 8.43-8.34 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.01 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=7.9, 2.0 Гц, 1H), 6.71 (d, J=7.9 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H).

Промежуточное соединение 105. 4-(4-Амино-3-гидроксифенил)фалазин-1(2H)-он

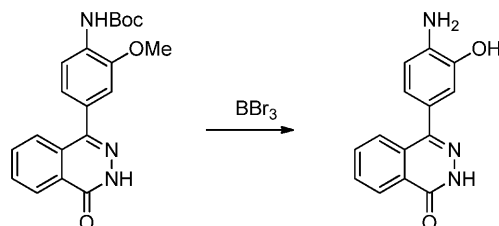


Промежуточное соединение 105А. трет-Бутил (2-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамат



В соответствии со способом получения промежуточного соединения 102С, заменяя 4-бром-3-метоксианилин, HCl на 4-бром-2-метоксианилин, HCl получали промежуточное соединение 105А.

Промежуточное соединение 105:

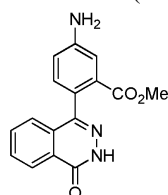


К раствору промежуточного соединения 105А (25 мг, 0.068 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли трехбромистый бор (0.34 мл, 0.34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем разбавляли водой и подщелачивали Na₂CO₃. Смесь экстрагировали EtOAc, затем органическую фазу концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 105 (8 мг, выход 46%).

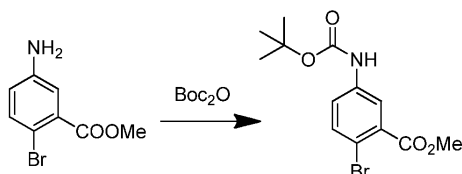
MS (ESI) m/z: 254.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7.21-7.15 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 5.72 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.70-5.58 (m, 2H).

Промежуточное соединение 106. Метил 5-амино-2-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)бензоат



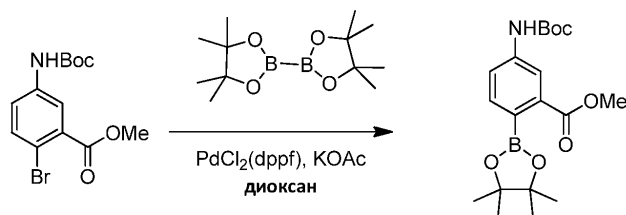
Промежуточное соединение 106А. Метил 2-бром-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензоат



К раствору метил 5-амино-2-бромбензоата (0.45 г, 1.96 ммоль) и Boc₂O (0.64 г, 2.93 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли карбонат натрия (0.456 г, 4.30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 106А (540 мг, выход 84%).

MS (ESI) m/z: 330.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 106В. Метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4,5,5'-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



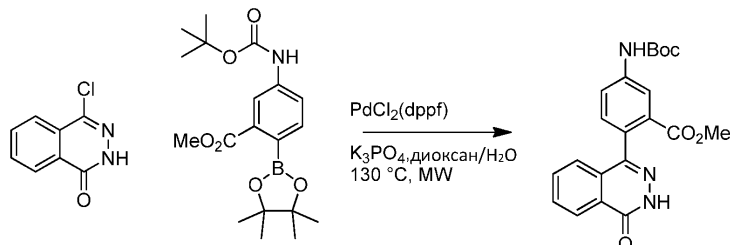
К смеси промежуточного соединения 106А (360 мг, 1.09 ммоль), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (305 мг, 1.20 ммоль) и ацетата калия (321 мг, 3.27 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (24 мг, 0.033 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× ваку-

ум/Аг), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 106В (310 мг, выход 75%) в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z : 376.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7.95 (1H, d, J=1.98 Гц), 7.54 (1H, dd, J=8.14, 1.76 Гц), 7.40 (1H, d, J=7.92 Гц), 7.03 (1H, s), 3.87 (3 H, s), 1.50 (9H, s), 1.39 (12H, s).

Промежуточное соединение 106С. Метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)бензоат

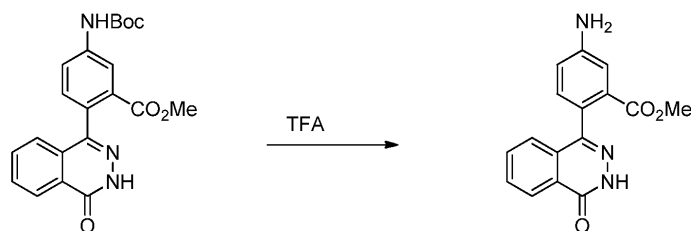


В 5 мл вials для микроволн, содержащую раствор промежуточного соединения 106В (92 мг, 0.24 ммоль) в диоксане (3 мл), добавляли 4-хлорфалазин-1(2H)-он (40 мг, 0.22 ммоль), трехосновный фосфат калия (118 мг, 0.554 ммоль), воду (0.3 мл) и PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (18.09 мг, 0.022 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию продували азотом, герметично закрывали и затем нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 106С (38 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 396.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.44-8.38 (m, 1H), 8.22 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

Промежуточное соединение 106:

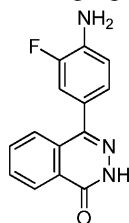


Промежуточное соединение 106С (66 мг, 0.17 ммоль) перемешивали с TFA (1 мл) и DCM (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-90% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 106 (47 мг, выход 95%).

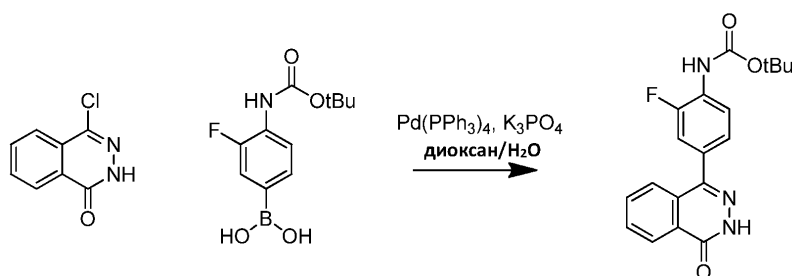
MS (ESI) m/z : 296.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.48-8.36 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.96 (dd, J=8.1, 2.4 Гц, 1H), 3.49 (s, 3H).

Промежуточное соединение 107. 4-(4-Амино-3-фторфенил)фалазин-1(2H)-он, TFA



Промежуточное соединение 107A. трет-Бутил(2-фтор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-карбамат



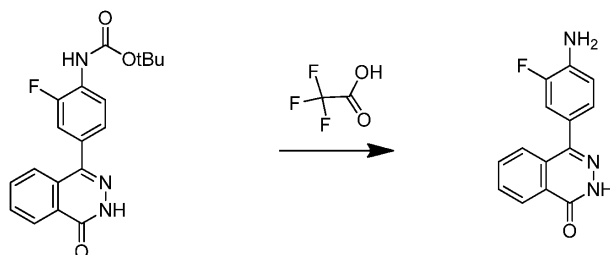
В виалу, содержащую 4-хлорфталазин-1(2H)-он (100 мг, 0.554 ммоль), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторфенилбороновую кислоту (155 мг, 0.609 ммоль) и трехосновный фосфат калия (294 мг, 1.38 ммоль), добавляли диоксан (1.8 мл) и воду (0.2 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)), затем обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (32 мг, 0.028 ммоль). Смесь дегазировали (3×), затем виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением промежуточного соединения 107A в виде белого твердого вещества (124 мг, выход 63%).

MS (ESI) m/z: 356.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.40-8.48 (m, 1H), 8.06 (t, J=8.36 Гц, 1H), 7.86-7.96 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 1.56 (s, 9H);

¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-d₄) δ -129.38 (s, 1F).

Промежуточное соединение 107:

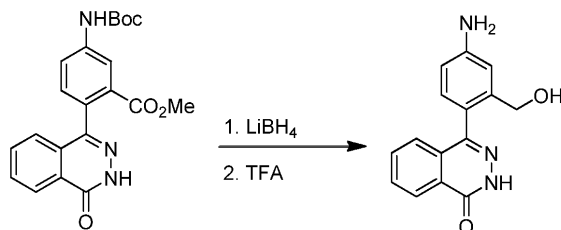


К суспензии промежуточного соединения 107A (123 мг, 0.346 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1.25 ч, затем концентрировали с получением промежуточного соединения 107 (128 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 256.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.39-8.46 (m, 1H), 7.82-7.96 (m, 3H), 7.25 (dd, J=1.98, 11.88 Гц, 1H), 7.19 (dd, J=1.98, 8.14 Гц, 1H), 6.94-7.04 (m, 1H).

Промежуточное соединение 108. 4-(4-Амино-2-(гидроксиметил)фенил)фталазин-1(2H)-он

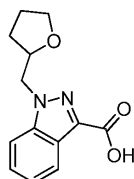


К раствору промежуточного соединения 106C (220 мг, 0.556 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2.0 M (в THF) борогидрид лития (0.684 мл, 1.37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем быстро охлаждали MeOH и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-90% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамата (88 мг, выход 59%). Вещество перемешивали с TFA (1 мл) и DCM (1 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения 108 (88 мг, выход 59%).

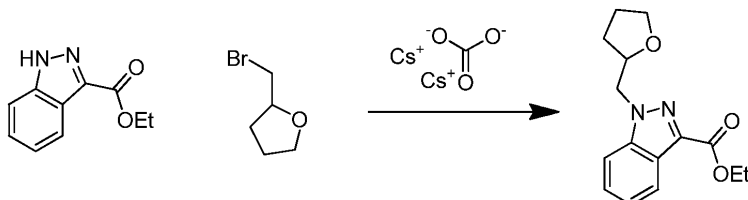
MS (ESI) m/z: 268.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.48-8.36 (m, 1H), 7.83 (quind, J=7.3, 1.5 Гц, 2H), 7.54-7.41 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.93 (dd, J=7.9, 2.6 Гц, 1H), 4.42 (br. s., 2H).

Промежуточное соединение 109. 1-((Тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 109А. Этил 1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксилат

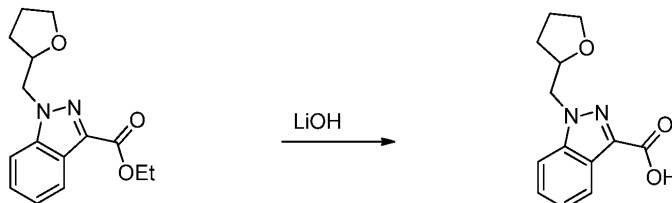


В виалу, содержащую этил 1Н-индазол-3-карбоксилат (200 мг, 1.05 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), добавляли 2-(бромметил)тетрагидрофуран (226 мг, 1.37 ммоль) и Cs_2CO_3 (514 мг, 1.58 ммоль). Виалу герметично закрывали и смесь перемешивали при 70°C на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали 10% LiCl и соляным раствором, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-60% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 109А (199 мг, выход 69%).

MS (ESI) m/z : 275.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.19 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.41 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.29 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.9 Гц, 1H), 4.64-4.47 (m, 4H), 4.40 (qd, J=6.3, 4.5 Гц, 1H), 3.81-3.63 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.48 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 109:

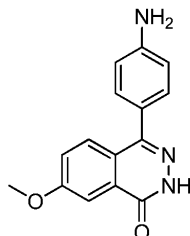


К раствору промежуточного соединения 109А (205 мг, 0.747 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1 М гидроксид лития (2.242 мл, 2.242 ммоль), перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток переносили в воду и EtOAc, затем подкисляли 1н. HCl. Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали EtOAc (3×). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением промежуточного соединения 109 (175 мг, выход 95%) в виде бесцветного масла.

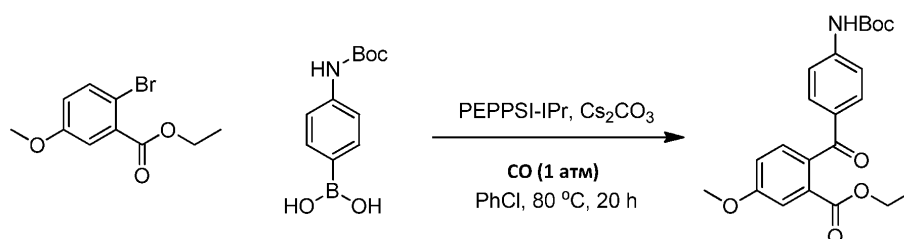
MS (ESI) m/z : 247.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.15 (dt, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 7.72 (dt, J=8.6, 0.9 Гц, 1H), 7.47 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.31 (ddd, J=8.1, 7.0, 0.9 Гц, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.87-3.62 (m, 2H), 2.16-1.94 (m, 1H), 1.93-1.65 (m, 3H).

Промежуточное соединение 110. 4-(4-Аминофенил)-7-метоксифталазин-1(2H)-он, TFA



Промежуточное соединение 110А. Этил 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензоил)-5-метоксибензоат

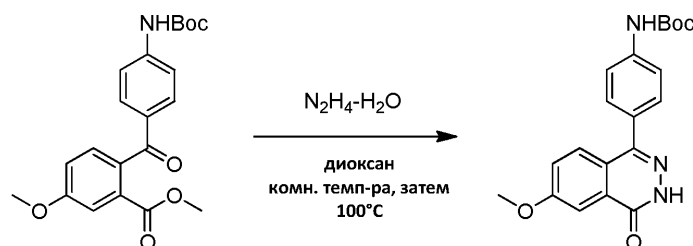


(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновую кислоту (915 мг, 3.86 ммоль), этил 2-бром-5-метоксибензоат (500 мг, 1.930 ммоль), катализатор PEPPSI-IPr (65.8 мг, 0.096 ммоль) и Cs_2CO_3 (1886 мг, 5.79 ммоль) помещали в виале. Добавляли PhCl (10 мл) и виалу вакуумировали и снова заполняли газобразным CO (3×). Смесь нагревали с перемешиванием при 80°C в атмосфере баллонного CO в течение 20 ч. Большую часть PhCl удаляли под пониженным давлением, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-70% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 110А (308 мг, выход 40%) в виде янтарного масла, которое затвердевало при стоянии.

MS (ESI) m/z : 400.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 9.78 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.48 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.26 (dd, $J=8.6, 2.6$ Гц, 1H), 3.97 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 110В. трет-Бутил (4-(6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)карбамат

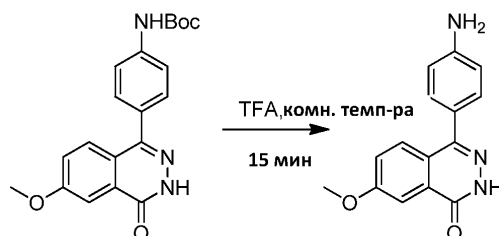


Промежуточное соединение 110А (308 мг, 0.799 ммоль) помещали в виалу под давлением, и последовательно добавляли диоксан (4 мл) и гидрат гидразина (0.581 мл, 12.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3×), соляным раствором и высушивали (Na_2SO_4). Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (5-100% EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 110В (172 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 368.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12.69 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.71 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Промежуточное соединение 110:

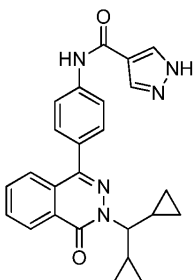


Промежуточное соединение 110В (172 мг, 0.468 ммоль) растворяли в TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. TFA удаляли под пониженным давлением, остаток растирали с Et_2O с получением промежуточного соединения 110 (171 мг, выход 96%) в виде не совсем белого твердого вещества.

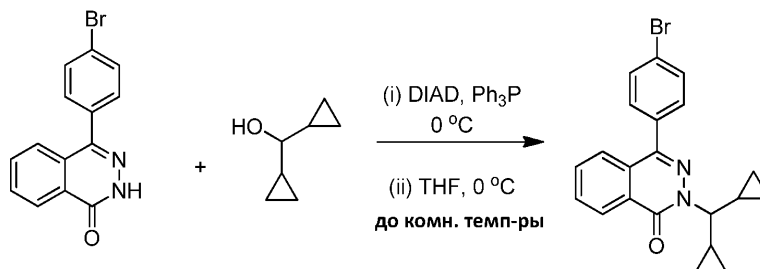
MS (ESI) m/z : 268.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12.65 (s, 1H), 7.71 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.46 (dd, $J=9.0, 2.9$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 3.95 (s, 3H).

Промежуточное соединение 111. N-(4-(3-(Дициклопропилметил)-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид



Промежуточное соединение 111А. 4-(4-Бромфенил)-2-(дициклопропилметил)фталазин-1(2Н)-он

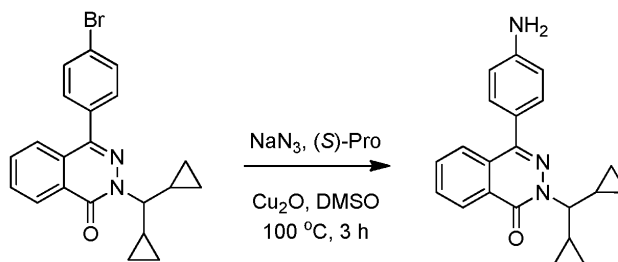


Ph_3P (4.35 г, 16.60 ммоль) растворяли в сухом THF (40 мл), и перемешанную реакционную смесь охлаждали до 0 °С. После этого DIAD (3.23 мл, 16.60 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 5 мин и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин (образовалась густая суспензия). Затем добавляли суспензию 4-(4-бромфенил)фталазин-1(2Н)-она (2.000 г, 6.64 ммоль) и дициклопропилметанола (0.979 мл, 8.30 ммоль) в сухом THF (20 мл) и реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (5 мл), разбавляли EtOAc (250 мл). Затем добавляли CELITE®, растворитель удаляли под пониженным давлением и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексан) с получением 1.396 г (53.2%) промежуточного соединения 111А в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 395.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.56-8.47 (m, 1H), 7.85-7.72 (m, 3H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 2H), 3.81 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.57-0.46 (m, 2H), 0.43-0.30 (m, 4H).

Промежуточное соединение 111В. 4-(4-Аминофенил)-2-(дициклопропилметил)фталазин-1(2Н)-он

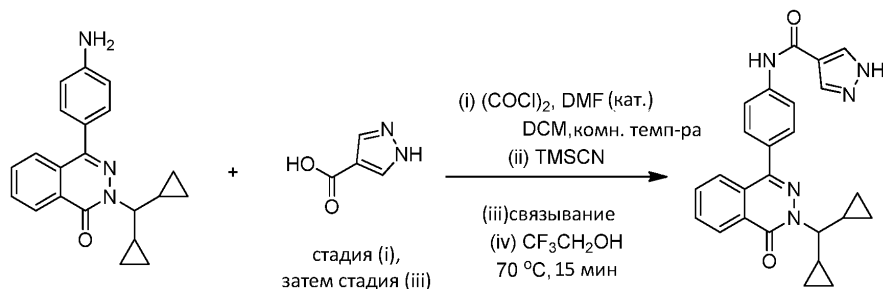


Следующую реакцию проводили за взрывозащитным экраном. Промежуточное соединение 111А (1.396 г, 3.53 ммоль), L-пролин (0.529 г, 4.59 ммоль) и оксид меди (0.505 г, 3.53 ммоль) помещали в круглодонную колбу и добавляли DMSO (20 мл). Реакционную смесь дегазировали с перемешиванием (3× вакуум/Ar) и добавляли азид натрия (0.459 г, 7.06 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали (2× вакуум/Ar) и перемешивали в атмосфере Ar при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, быстро охлаждали NH_4Cl (стандартный водный, 10 мл), разбавляли EtOAc (500 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу разделяли, промывали Na_2CO_3 (стандартный водный, 2×50 мл), водой (1×100 мл), соляным раствором (1×50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и фильтровали. EtOAc удаляли под пониженным давлением и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения 111В (0.742 г, выход 63.4%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 332.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.34 (dd, $J=8.1, 1.3$ Гц, 1H), 7.97-7.81 (m, 3H), 7.34 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.72 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.67 (t, $J=9.0$ Гц, 1H), 1.58-1.45 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.55 (dq, $J=9.4, 4.9$ Гц, 2H), 0.40-0.29 (m, 2H), 0.18 (dq, $J=9.4, 4.9$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 111:

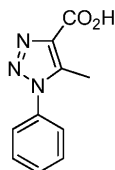


1H-Пиразол-4-карбоновую кислоту (0.301 г, 2.69 ммоль) суспендировали в DCM (20 мл) и добавляли каплю DMF. Затем добавляли по каплям оксалилхлорид (2М в DCM) (5.60 мл, 11.19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (реакционная смесь стала гомогенной). Затем DCM удаляли под пониженным давлением и полученный хлорангидрид (белое твердое вещество) использовали на следующей стадии. В отдельной колбе к раствору промежуточного соединения 111В (0.742 г, 2.239 ммоль) в THF (20 мл) добавляли триметилсилил цианид (2.99 мл, 22.39 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и затем обрабатывали раствором хлорида 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, полученного как описано выше, в THF (5 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1.5 ч. После этого реакционную смесь концентрировали, затем добавляли трифторэтанол (10 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 15 мин и затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (MeOH/DCM) с получением 0.781 г (82%) промежуточного соединения 111.

MS (ESI) m/z : 426.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13.29 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 8.37 (dd, $J=7.5, 1.3$ Гц, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 7.99-7.87 (m, 4H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 3.70 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 1.61-1.47 (m, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H), 0.57 (dq, $J=9.5, 4.8$ Гц, 2H), 0.42-0.31 (m, 2H), 0.20 (dq, $J=9.6, 4.9$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 112. 5-Метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 112A. Этил 5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

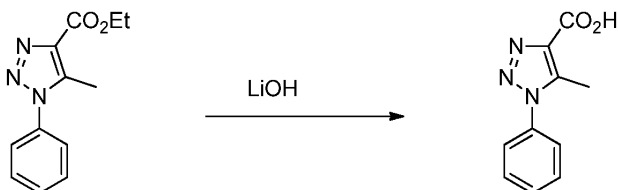


К раствору анилина (0.33 г, 3.54 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляли изоамилнитрит (0.524 мл, 3.90 ммоль) с последующим добавлением азидотриметилсилана (0.513 мл, 3.90 ммоль) по каплям. Через 5 мин удаляли охлаждающую баню и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли этил бут-2-иноат (0.795 г, 7.09 ммоль) и реакцию перемешивали в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 20 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 112A (50 мг, выход 6%).

MS (ESI) m/z : 232.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.63-7.55 (m, 3H), 7.49-7.41 (m, 2H), 4.47 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 112:



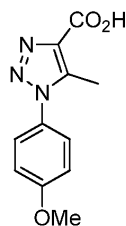
Промежуточное соединение 112A (36 мг, 0.16 ммоль) смешивали с 1 М гидроксидом лития (0.3 мл, 0.3 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением

промежуточного соединения 112 (26 мг, выход 82%).

MS (ESI) m/z : 204.1 (M+H)⁺;

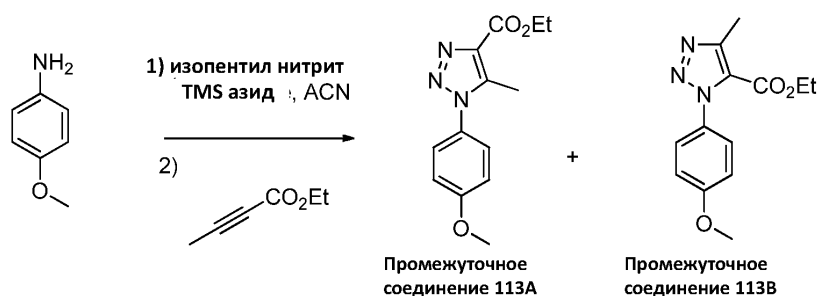
¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7.70-7.61 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 3H).

Промежуточное соединение 113. 1-(4-Метоксифенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 113A. Этил 1-(4-метоксифенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

Промежуточное соединение 113B. Этил 1-(4-метоксифенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат



К раствору 4-метоксианилина (0.31 г, 2.5 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляли изопентилнитрит (0.372 мл, 2.77 ммоль) с последующим добавлением азидотриметилсилана (0.364 мл, 2.77 ммоль) по каплям. Через 5 мин удаляли охлаждающую баню и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли этил бут-2-иноат (0.564 г, 5.03 ммоль) и реакцию перемешивали в герметично закрытой пробирке при 80°C. Реакцию перемешивали при 80°C в течение 20 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 113A (60 мг, выход 9%) и промежуточного соединения 113B (22 мг, выход 3%).

Промежуточное соединение 113A:

MS (ESI) m/z : 262.2 (M+H)⁺;

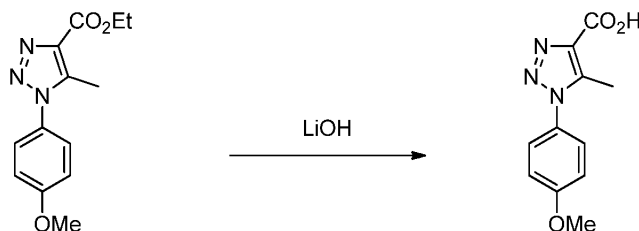
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.43 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 113B:

MS (ESI) m/z : 262.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.27 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 113:

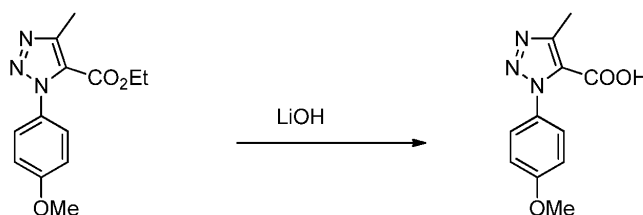


Промежуточное соединение 113A (60 мг, 0.23 ммоль) смешивали с 1 М гидроксидом лития (0.5 мл, 0.5 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 113 (48 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 234.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7.48-7.41 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Промежуточное соединение 114. 1-(4-Метоксифенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

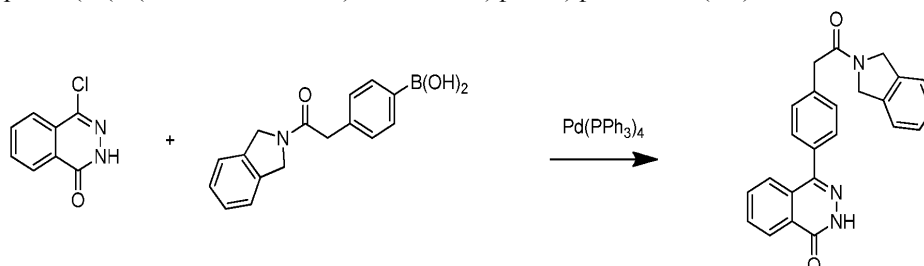


Промежуточное соединение 113В (22 мг, 0.084 ммоль) смешивали с 1 М гидроксидом лития (0.2 мл, 0.2 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток подкисляли TFA. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения 114.

MS (ESI) m/z : 234.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7.45-7.24 (m, 2H), 7.08-6.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

Пример 1. 4-(4-(2-(Изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



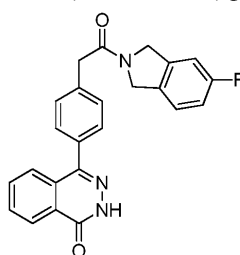
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (9.9 мг, 0.055 ммоль), промежуточному соединению 8 (14 мг, 0.050 ммоль) и фосфату калия (26.4 мг, 0.125 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.5 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (2.9 мг, 2.5 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4.4 мг (18%) Примера 1.

MS (ESI) m/z : 382.20 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.42-8.29 (m, 1H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.89 (s, 2H);

Аналитическая ВЭЖХ RT = 1.51 мин (Метод E), 1.52 мин (Метод F).

Пример 2. 4-(4-(2-(5-Фторизоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



В соответствии с методикой, аналогичной методике получения Примера 1, заменой изоиндолина на 5-фторизоиндолина получали Пример 2.

MS (ESI) m/z : 400.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.66-7.36 (m, 5H), 7.23 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 4.95 (d, J=16.8 Гц, 2H), 4.68 (d, J=16.8 Гц, 2H), 3.87 (s, 2H);

Аналитическая ВЭЖХ RT = 1.53 мин (Метод E), 1.52 мин (Метод F).

Пример 3. 4-(4-(2-(5-Метоксиизоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



К раствору промежуточного соединения 1 (25 мг, 0.089 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 5-метоксиизоиндолин (20 мг, 0.134 ммоль), PyBOP (69.6 мг, 0.134 ммоль) и DIEA (0.078 мл, 0.446 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 28.1 мг (59%) Примера 3.

MS (ESI) m/z : 412.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.55 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.26 (dd, $J=8.3, 4.4$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J=11.6$ Гц, 1H), 6.88 (dd, $J=8.4, 1.8$ Гц, 1H), 4.95-4.86 (m, 2H), 4.69-4.59 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75 (s, 3H);

Аналитическая ВЭЖХ RT = 1.61 мин (Метод E), 1.61 мин (Метод F).

Следующие примеры в табл. 1 были получены с использованием того же способа, который показан в Примере 3. Промежуточное соединение 1 связывали с соответствующим амином. Могут быть использованы различные реагенты связывания, кроме описанных в Примере 3, таких как BOP, PyBOP, EDC/HOBt или HATU.

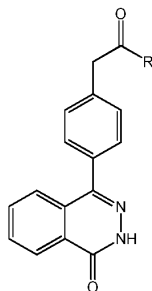
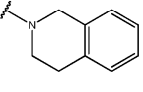
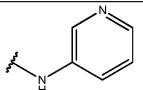
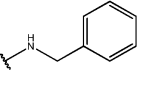
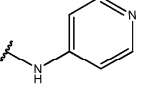
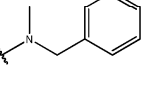
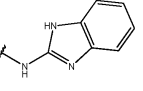
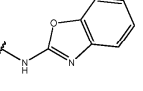
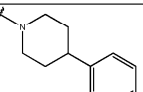
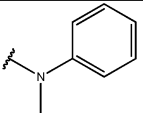
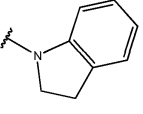
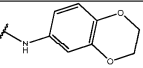
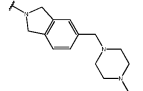
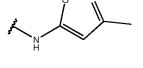
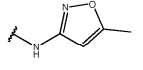
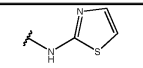
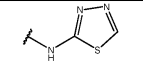
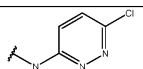
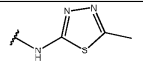


Таблица 1

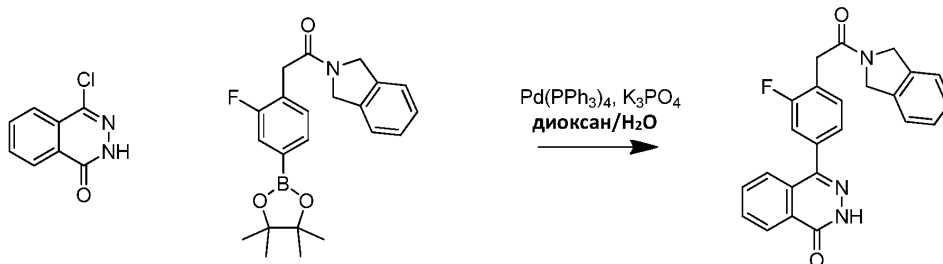
Пример	R	Наименование	ЖХ/МС (M+H) ⁺	Метод ВЭЖХ RT (мин)	¹ H ЯМР
4		4-{4-[2-оксо-2-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)этил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	396.1	E: 1.56 F: 1.55	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.92 - 12.70 (m, 1H), 8.34 (dd, J=5.4, 2.1 Гц, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.05 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.79 (t, J=5.9 Гц, 1H), 3.72 (t, J=5.9 Гц, 1H), 2.79 (t, J=5.9 Гц, 2H)
5		2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-N-(пиридин-3-ил)ацетамид	357.1	E: 0.95 F: 1.13	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.55 (d, J=3.6 Гц, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 3.83 (s, 2H)
6		N-бензил-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	370.1	E: 1.50 F: 1.50	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.62 (t, J=5.5 Гц, 1H), 8.34 (dd, J=6.3, 2.8 Гц, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.49 - 7.40 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 3H), 4.31 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.60 (s, 2H)
7		2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-N-(пиридин-4-ил)ацетамид	357.1	E: 0.98 F: 1.13	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.65 (d, J=6.3 Гц, 2H), 8.45 - 8.29 (m, 1H), 7.97 (d, J=6.6 Гц, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.55 - 7.43 (m, J=8.0 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H)
8		N-бензил-N-метил-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	384.1	E: 1.54 F: 1.53	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (br. s., 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.14 (m, 9H), 4.81 - 4.50 (m, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.10 - 2.80 (m, 3H)
9		N-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	396.2	E: 1.09 F: 1.34	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 12.03 (br. s., 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.47 (dd, J=5.8, 3.3 Гц, 2H), 7.14 (dd, J=5.5, 3.0 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H)
10		N-(1,3-бензоксазол-2-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	397.1	E: 1.29 F: 1.31	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.34 (dd, J=6.2, 2.9 Гц, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 5H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 3.87 (br. s., 2H)
11		4-{4-[2-оксо-2-(4-фенилпиперидин-1-ил)этил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	424.4	C: 2.63 D: 3.80	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.88 (br. s., 2H), 7.68 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.44 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (d, J=6.7 Гц, 3H), 4.58 (d, J=11.3 Гц, 1H), 4.13 (d, J=12.8 Гц, 1H), 3.87 (br. s., 2H), 3.13 (t, J=13.0 Гц, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.66 (t, J=12.4 Гц, 1H), 1.77 (t, J=14.5 Гц, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 2H)

12		4-{4-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	439.4	C: 2.41 D: 3.63	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=3.1 Гц, 2H), 7.69 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.39 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 3.81 (br. s., 2H), 3.57 - 3.45 (m, 6H), 2.31 (br. s., 4H)
13		4-(4-{2-[(2S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	378.4	C: 2.13 D: 3.24	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=6.1 Гц, 2H), 7.40 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.08 (br. s., 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.23 (br. s., 3H), 2.00 - 1.76 (m, 5H)
14		N-(циклопропилметил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	334.3	C: 1.94 D: 3.05	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃ (1:1)) δ 8.43 (dt, J=4.3, 2.4 Гц, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.0 Гц, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.05 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.98 - 0.81 (m, 1H), 0.50 - 0.36 (m, 2H), 0.19 - 0.07 (m, 2H)
15		4-(4-{2-оксо-2-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	427.4	C: 2.10 D: 3.26	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (br. s., 1H), 8.44 - 8.28 (m, 3H), 7.89 (d, J=3.7 Гц, 2H), 7.69 (br. s., 1H), 7.54 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 2H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 3.89 (br. s., 2H), 3.72 (br. s., 4H), 3.65 (br. s., 2H), 3.59 (br. s., 2H)
16		4-(4-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	455.4	C: 2.23 D: 3.47	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.42 (d, J=7.6 Гц, 2H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.68 (br. s., 4H), 3.64 (br. s., 2H), 2.96 (br. s., 4H)
17		4-{4-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	438.4	C: 2.77 D: 4.04	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=3.7 Гц, 2H), 7.69 (d, J=5.8 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.39 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 4.38 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.98 (d, J=11.6 Гц, 1H), 3.80 (br. s., 2H), 2.96 (t, J=12.4 Гц, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 2H), 0.99 (t, J=10.2 Гц, 2H)
18		2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-N-[(1S,2R)-2-фенилциклопропил]ацетамид	396.4	C: 2.35 D: 3.56	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=3.7 Гц, 2H), 7.71 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.54 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.44 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 3.52 (br. s., 2H), 2.85 (br. s., 1H), 1.97 (br. s., 1H), 1.18 (d, J=5.8 Гц, 2H)
19		N-циклобутил-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	334.3	C: 1.95 D: 3.11	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (br. s., 1H), 8.40 (d, J=6.1 Гц, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=3.4 Гц, 2H), 7.69 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.41 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H)
20		2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-N-фенилацетамид	356.3	C: 2.21 D: 3.36	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (br. s., 1H), 10.25 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=4.0 Гц, 2H), 7.70 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 3.76 (br. s., 2H)
21		N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	413.4	C: 1.96 D: 3.20	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (br. s., 1H), 10.65 (br. s., 1H), 9.26 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.71 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.55 (br. s., 4H), 3.82 (br. s., 2H)

22		N-метил-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-N-фенилацетамид	370.3	C: 2.25 D: 3.52	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.73 - 7.62 (m, J=7.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.47 (br. s., 3H), 7.39 (d, J=7.9 Гц, 4H), 7.20 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 2H), 3.21 (br. s., 3H)
23		4-{4-[2-(2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофталазин-1-он	382.3	C: 2.48 D: 3.67	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.08 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.72 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.0 Гц, 2H), 7.24 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.00 (t, J=6.6 Гц, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.20 - 3.14 (m, J=9.2 Гц, 2H)
24		N-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]ацетамид	414.3	C: 2.13 D: 3.25	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 10.09 (br. s., 1H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Гц, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.49 (d, J=6.7 Гц, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 6.99 (d, J=6.4 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.20 (d, J=6.4 Гц, 4H), 3.70 (br. s., 2H)
25		4-[4-(2-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}-2-оксоэтил)фенил]-1,2-дигидрофталазин-1-он	494.3	E: 0.94 F: 1.15	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.47 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.7 Гц, 1H), 4.95 (d, J=7.4 Гц, 2H), 4.67 (d, J=4.7 Гц, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.46 (d, J=3.3 Гц, 2H), 2.36 (br. s., 8H), 2.17 (br. s., 3H)
26		N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]ацетамид	361.2	C: 2.06 D: 3.11	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.69 (br. s., 1H), 7.56 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.48 (d, J=4.9 Гц, 2H), 6.12 (br. s., 1H), 3.82 (br. s., 2H), 2.17 (br. s., 3H)
27		N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]ацетамид	361.2	C: 2.06 D: 3.08	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 11.21 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=3.1 Гц, 2H), 7.70 (br. s., 1H), 7.55 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.49 (d, J=7.0 Гц, 2H), 6.62 (br. s., 1H), 3.78 (br. s., 2H), 2.36 (br. s., 3H)
28		2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид	363.2	C: 2.07 D: 3.13	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J=3.5 Гц, 1H), 7.09 (br. s., 1H), 3.83 (s, 2H)
29		2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид	364.2	C: 1.84 D: 2.87	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 3.92 (s, 2H)
30		N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]ацетамид	392.2	C: 2.12 D: 3.18	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 11.67 (br. s., 1H), 8.40 (d, J=9.5 Гц, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 3.92 (s, 2H)
31		N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]ацетамид	378.2	C: 1.81 D: 3.07	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 12.70 (br. s., 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)

32		4-{4-[2-(5-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	396.1	A: 9.56 B: 9.14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.48 - 7.42 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.21 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.14 (t, J=8.4 Гц, 2H), 2.25 (s, 3H)
33		4-{4-[2-(6-этокси-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	426.1	A: 9.62 B: 9.23	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.51 - 7.40 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.11 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.56 (dd, J=8.0, 2.5 Гц, 1H), 4.24 (t, J=8.3 Гц, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 4H), 3.09 (t, J=8.3 Гц, 3H), 1.30 (t, J=7.0 Гц, 3H)
34		4-{4-[2-оксо-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)этил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	396.1	E: 1.70 F: 1.73	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Гц, 3H), 7.33 (br. s., 2H), 7.19 (d, J=6.9 Гц, 2H), 7.13 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.2 Гц, 2H), 2.66 (br. s., 2H), 1.86 (quin, J=6.5 Гц, 2H)
35		4-{4-[2-оксо-2-[6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)этил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	450.2	E: 1.91 F: 1.96	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 2H), 7.98 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 3H), 7.37 (d, J=7.7 Гц, 1H), 4.32 (t, J=8.5 Гц, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H)
39		4-{4-[2-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	410.15	E: 1.88 F: 1.89	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (br. s., 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, J=8.4 Гц, 2H), 7.50 - 7.44 (m, J=7.9 Гц, 2H), 7.27 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 3.98 (d, J=8.9 Гц, 4H), 1.31 (s, 6H)
40		4-{4-[2-(2-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	396.15	E: 1.75 F: 1.77	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.10 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (d, J=7.4 Гц, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.05 (d, J=15.4 Гц, 1H), 3.95 (d, J=15.9 Гц, 1H), 3.43 (dd, J=15.6, 8.7 Гц, 1H), 2.72 (d, J=15.4 Гц, 1H), 1.38 (d, J=5.9 Гц, 3H), 1.29 (br. s., 1H)
41		4-{4-[2-(6-метокси-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	412.0	A: 8.50 B: 7.65	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.45 - 8.27 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.52 - 7.43 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.58 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 4.25 (t, J=8.4 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (t, J=8.4 Гц, 2H)

Пример 36. 2-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(изоиндолин-2-ил)этанон



В виалу, содержащую Промежуточное соединение 4 (34.8 мг, 0.091 ммоль), 4-хлорфалазин-1(2H)-он (15 мг, 0.083 ммоль) и фосфат калия (44 мг, 0.21 ммоль), добавляли диоксан (0.9 мл) и воду (0.1 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)). К этой смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (4.8 мг, 4.2 мкмоль). Смесь дегазировали (3×), затем виалу герметично закрывали. Виалу нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Смесь концентрировали, затем разбавляли 4 мл 1:1

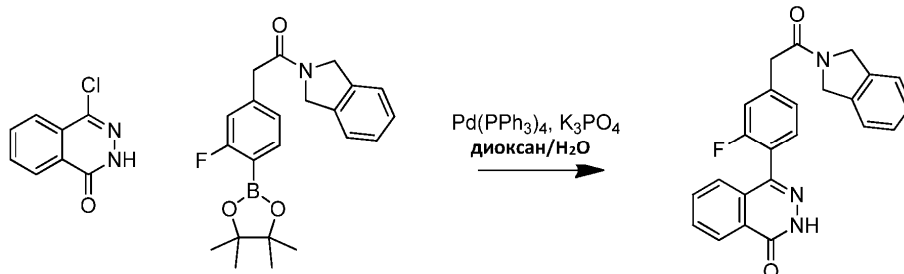
DMSO/MeOH. Добавляли TFA (0.1 мл), затем суспензию фильтровали и собирали твердое вещество. Твердое вещество промывали H₂O (~5 мл), затем MeOH (~5 мл), отсасывали досуха и высушивали под вакуумом с получением 34.8 мг (42%) Примера 36 в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) *m/z*: 400.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 7.92 (quind, J=7.1, 1.7 Гц, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=10.5, 1.4 Гц, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.92 (s, 2H);

ВЭЖХ RT = 7.96 мин (Метод А), 8.02 мин (Метод В).

Пример 37. 4-(2-Фтор-4-(2-(изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)фенил)фалазин-1(2H)-он



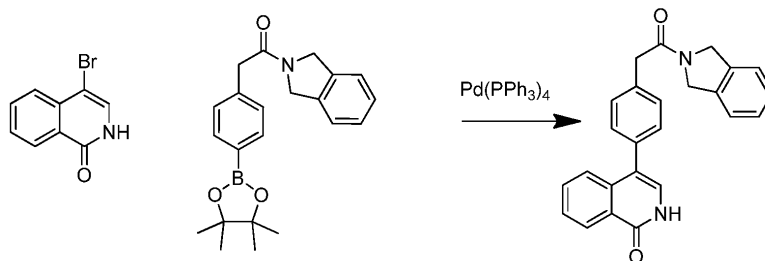
В виалу, содержащую промежуточное соединение 5 (34.8 мг, 0.091 ммоль), 4-хлорфалазин-1(2H)-он (15 мг, 0.083 ммоль) и фосфат калия (44.1 мг, 0.208 ммоль), добавляли диоксан (0.9 мл) и воду (0.1 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)). К этой смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (4.8 мг, 4.15 мкмоль). Смесь дегазировали (3×), затем виалу герметично закрывали. Виалу нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Реакционную смесь разделяли на две фазы при охлаждении. Органическую фазу отбирали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 11.7 мг (35%) Примера 37.

MS (ESI) *m/z*: 400.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.94 (br. s., 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.45-7.28 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.93 (s, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.56 мин (Метод Е), 1.52 мин (Метод F).

Пример 38. 4-(4-(2-(Изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)фенил)изохинолин-1(2H)-он



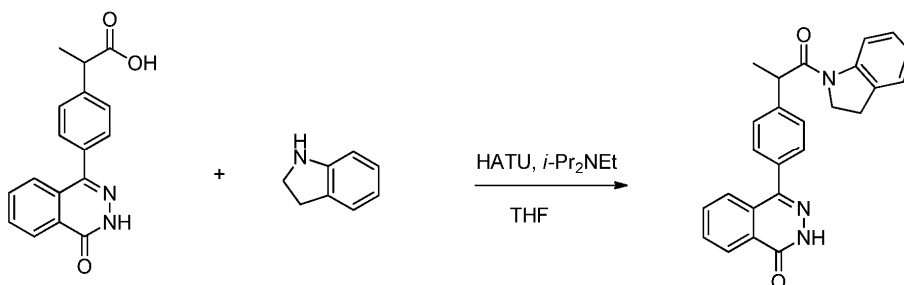
В соответствии со способом получения Примера 36, реакцией сочетания промежуточного соединения 6 (30 мг, 0.13 ммоль) и промежуточного соединения 9 (51 мг, 0.14 ммоль) получали 17 мг (33%) Примера 38.

MS (ESI) *m/z*: 381.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.43 (d, J=5.8 Гц, 1H), 8.29 (dd, J=8.1, 1.2 Гц, 1H), 7.69 (td, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.84 (s, 2H);

ВЭЖХ RT = 8.20 мин (Метод А), 7.53 мин (Метод В).

Пример 42. 4-(4-(1-(Индолин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)фенил)фалазин-1(2H)-он



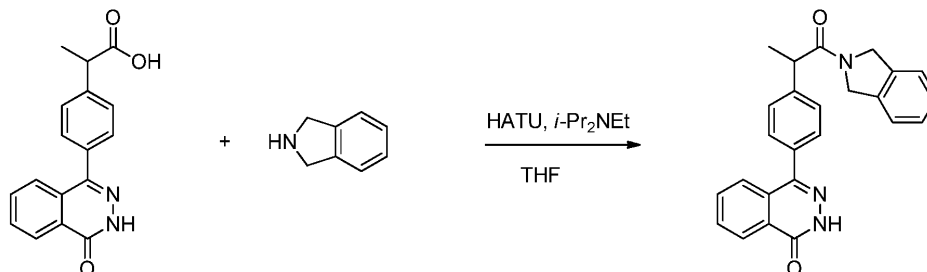
В соответствии со способом получения Примера 3, реакцией сочетания промежуточного соединения 11 (13 мг, 0.044 ммоль) и индолина (7.9 мг, 0.066 ммоль), применяя HATU, получали 8.2 мг (46%) Примера 42.

MS (ESI) m/z : 396.15 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.18 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.55-7.49 (m, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.16 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 4.37 (td, $J=10.4, 6.4$ Гц, 1H), 4.23 (q, $J=6.4$ Гц, 1H), 3.91-3.75 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 2H), 1.46 (d, $J=6.4$ Гц, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.77 мин (Метод E), 1.75 мин (Метод F).

Пример 43. 4-(4-(1-(Изоиндолин-2-ил)-1-оксoproпан-2-ил)фенил)фталазин-1(2H)-он

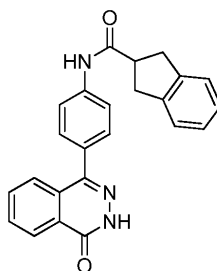


В соответствии со способом получения Примера 3, реакцией сочетания промежуточного соединения 11 (13 мг, 0.044 ммоль) и изоиндолина (7.9 мг, 0.066 ммоль), применяя HATU, получали 9.0 мг (52%) Примера 43.

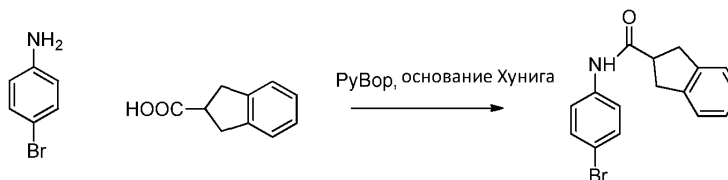
MS (ESI) m/z : 396.15 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, 1:1 CD₃OD/CDCl₃) δ 8.49-8.43 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 4H), 5.04 (d, $J=13.9$ Гц, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.66 (d, $J=13.9$ Гц, 1H), 4.09 (q, $J=6.9$ Гц, 1H), 1.58 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

Пример 44. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид



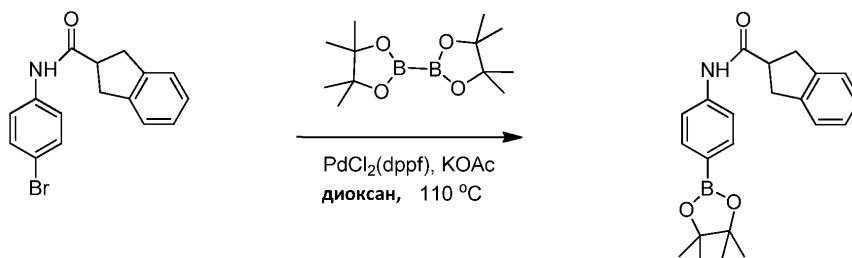
Пример 44А. N-(4-Бромфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид



К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (141 мг, 0.872 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 4-броманилин (150 мг, 0.872 ммоль), PyBOP (499 мг, 0.959 ммоль) и DIEA (0.457 мл, 2.62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc, промывали 10% LiCl, 1н. HCl и соляным раствором. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 90 мг (33%) Примера 44А.

MS (ESI) m/z : 316.0 ($M+H$)⁺.

Пример 44В. N-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид

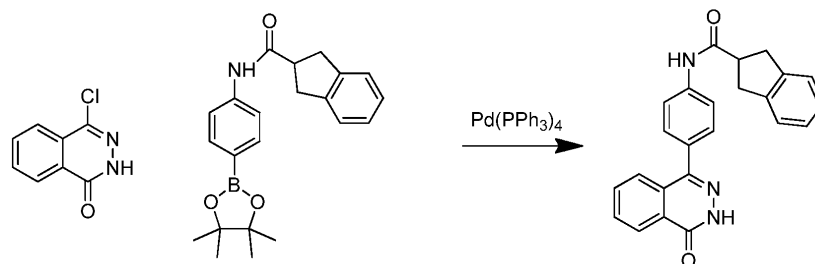


Смесь Примера 44А (62 мг, 0.20 ммоль), бис-(пинаколат)диборона (74.7 мг, 0.294 ммоль) и ацетата калия (57.7 мг, 0.588 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали (3× вакуум/Ar). Добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (4.3 мг, 5.9 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вiale и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентри-

ровали с получением 40 мг (56%) Примера 44В, который использовали как есть на следующей стадии.

MS (ESI) m/z : 364.2 (M+H)⁺.

Пример 44:



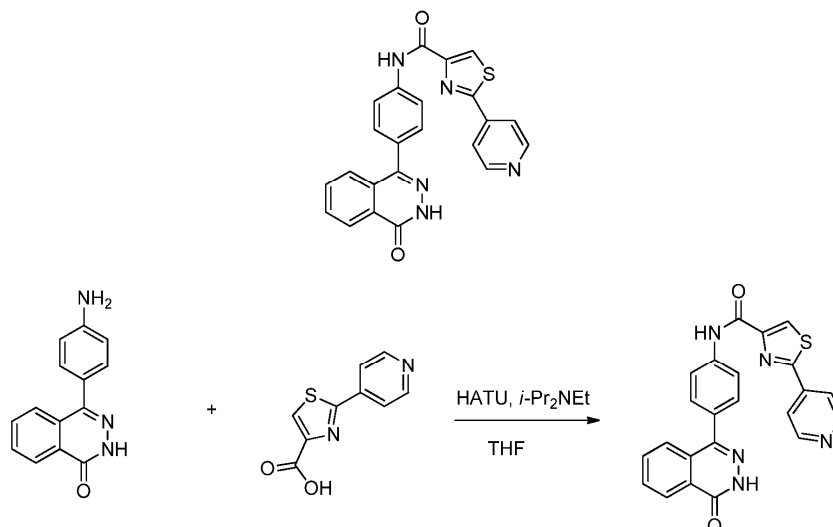
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (28.3 мг, 0.157 ммоль), Примеру 44В (40 мг, 0.11 ммоль) и фосфату калия (76 мг, 0.36 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.5 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (8.2 мг, 7.1 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом 17.1 мг (24%) Примера 44.

MS (ESI) m/z : 382.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.24 (dd, J=5.1, 3.4 Гц, 2H), 7.15 (dd, J=5.4, 3.2 Гц, 2H), 3.46 (t, J=8.5 Гц, 1H), 3.21 (dd, J=8.4, 3.2 Гц, 4H);

ВЭЖХ RT = 1.67 мин (Метод E), 1.66 мин (Метод F).

Пример 45. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-2-(пиридин-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



К смеси промежуточного соединения 3 (25 мг, 0.105 ммоль), 2-(пиридин-4-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты (44 мг, 0.21 ммоль) и HATU (60 мг, 0.16 ммоль) в THF (1 мл), добавляли DIEA (0.046 мл, 0.26 ммоль) и DMF (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 25 мг (36%) Примера 45.

MS (ESI) m/z : 426.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.86 (d, J=4.1 Гц, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.44-8.32 (m, 1H), 8.25 (d, J=6.1 Гц, 2H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 5.13 мин (Метод A), 5.69 мин (Метод B).

Следующие примеры в табл. 2 были получены с использованием того же способа, который показан в Примере 45. Промежуточное соединение 3 связывали с подходящей карбоновой кислотой. Могут быть использованы различные реагенты реакции сочетания, кроме описанных в Примере 45, таких как BOP, PyBop, EDC/HOBt или ТЗР.

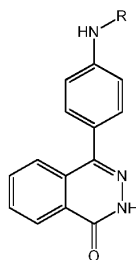


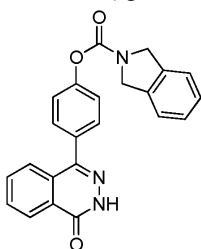
Таблица 2

Пример	R	Наименование	ЖХ/МС (М+Н) ⁺	Метод ВЭЖХ RT (мин.)	¹ Н ЯМР
46		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоксамид	425.1	E: 1.83 F: 1.88	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (br. s., 1H), 10.44 (br. s., 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.35 (dd, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 8.18 (dd, J=7.6, 2.1 Гц, 2H), 8.11 - 8.04 (m, J=8.5 Гц, 2H), 8.00 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.66 - 7.61 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 3H)
47		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-2-карбоксамид	426.0	E: 1.11 F: 1.52	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.82 (d, J=5.8 Гц, 2H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.30 (d, J=5.8 Гц, 2H), 8.09 - 8.01 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.71 - 7.63 (m, J=8.5 Гц, 2H)
48		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	493.2	E: 1.98 F: 1.99	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.3 Гц, 2H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 4H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, J=8.5 Гц, 2H)
49		2-(3,5-дифторфенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	461.2	E: 1.87 F: 1.88	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 8.13 - 8.02 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.58 (ddd, J=11.6, 9.2, 2.3 Гц, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H)
50		4-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид	363.2	E: 1.46 F: 1.47	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.34 (dd, J=7.6, 1.5 Гц, 1H), 8.10 - 8.00 (m, J=8.8 Гц, 2H), 7.91 (td, J=7.4, 1.4 Гц, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, J=8.5 Гц, 2H), 2.53 (s, 3H)
51		5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид	418.2	E: 0.98 F: 1.31	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.08 - 8.00 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.63 - 7.54 (m, J=8.5 Гц, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)
52		1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-имидазол-2-карбоксамид	346.2	E: 1.03 F: 1.26	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.06 - 7.98 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.62 - 7.53 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)
53		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-карбоксамид	403.15	E: 1.70 F: 1.71	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.34 (dd, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 8.07 - 8.01 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.63 - 7.53 (m, J=8.5 Гц, 2H), 2.87 (dt, J=15.7, 5.8 Гц, 4H), 1.91 - 1.77 (m, 4H)

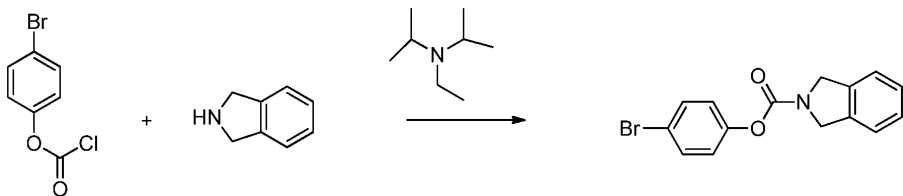
54		1-(4-нитрофенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	470.25	E: 1.61 F: 1.62	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 7.89 (td, J=4.6, 1.8 Гц, 2H), 7.79 - 7.75 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.98 (t, J=11.1 Гц, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H)
55		1-ацетил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	391.2	E: 1.06 F: 1.07	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.72 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.56 - 7.47 (m, J=8.5 Гц, 2H), 4.42 (d, J=13.2 Гц, 1H), 3.89 (d, J=12.1 Гц, 1H), 3.09 (t, J=12.0 Гц, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 1.84 (t, J=13.1 Гц, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H)
56		1-бензил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид	439.3	E: 1.05 F: 1.15	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 7.89 (td, J=4.6, 1.8 Гц, 2H), 7.79 - 7.75 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.98 (t, J=11.1 Гц, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H)
57		1-(2-метоксиэтил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	393.2	E: 1.01 F: 0.99	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.14 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.72 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.57 - 7.46 (m, J=8.3 Гц, 2H), 3.45 (t, J=5.5 Гц, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.96 (br. s., 1H), 2.73 (br. s., 1H), 2.63 (br. s., 3H), 2.01 (d, J=6.9 Гц, 2H)
58		4-(диметиламино)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамид	385.3	E: 1.38 F: 1.59	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 6H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.78 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.01 (s, 6H)
59		1-бензил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	425.25	E: 1.16 F: 1.26	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.11 (br. s., 1H), 8.39 - 8.29 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.28 (br. s., 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.14 (br. s., 1H), 2.96 (br. s., 1H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.59 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 2H)
60		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4-(пирролидин-1-ил)бензамид	411.2	E: 1.76 F: 1.74	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 4H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.62 (d, J=8.5 Гц, 2H), 1.99 (br. s., 4H)
61		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4-(пиперидин-1-ил)бензамид	425.25	E: 1.23 F: 1.83	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 6H), 7.76 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.34 (br. s., 4H), 1.60 (br. s., 6H)
62		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-3-(пирролидин-1-ил)бензамид	411.2	E: 1.55 F: 1.80	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (dd, J=8.0, 1.7 Гц, 1H), 3.31 (br. s., 4H), 1.99 (t, J=6.2 Гц, 4H)

63		4-(морфолин-4-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамид	427.25	E: 1.42 F: 1.46	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (br. s., 1H), 10.18 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.06 - 7.86 (m, 6H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.05 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 4H)
64		4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамид	440.25	E: 1.06 F: 1.18	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.04 (d, J=8.3 Гц, 2H), 2.46 (br. s., 4H), 2.23 (s, 3H)
65		4-(1H-имидазол-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамид	408.2	E: 1.05 F: 1.29	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 7H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.17 (s, 1H)
66		3-(диметиламино)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамид	385.1	E: 1.16 F: 1.64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (br. s., 1H), 10.35 (s, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.95 (dd, J=8.2, 2.2 Гц, 1H), 2.98 (s, 6H)
67		N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамид	342.2	E: 1.47 F: 1.47	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.2 Гц, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 4H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 5H)

Пример 68. 4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил изоиндолин-2-карбоксилат



Пример 68А. 4-Бромфенил изоиндолин-2-карбоксилат

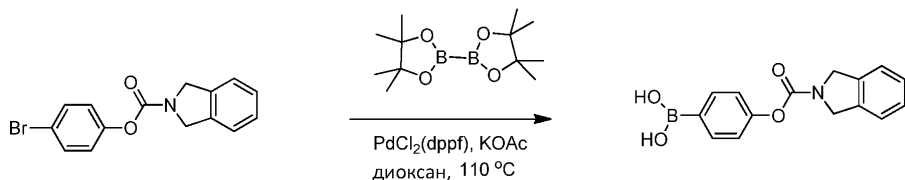


К раствору изоиндолина (167 мг, 1.401 ммоль) и DIEA (0.445 мл, 2.55 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли 4-бромфенил карбоноксидат (300 мг, 1.274 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем быстро охлаждали водой. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), затем промывали 1н. HCl, насыщенным Na₂CO₃ и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 310 мг (76%) Примера 68А.

MS (ESI) m/z: 318.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (s, 2H).

Пример 68В. 4-((Изоиндолин-2-карбонил)окси)фенил)бороновая кислота

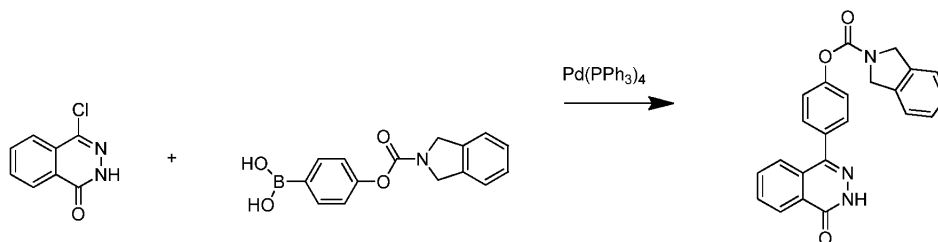


Смесь Примера 68А (100 мг, 0.314 ммоль), бис-(пинаколато)дифторид (104 мг, 0.409 ммоль) и ацетата калия (93 мг, 0.943 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали (3× вакуум/Ar). Добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (6.90 мг, 9.43 мкмоль), затем реакционную смесь снова дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 75 мг (84%) Примера 68В.

MS (ESI) m/z: 284.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.83-7.76 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.40-7.28 (m, 4H), 7.24-7.10 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.78 (s, 2H).

Пример 68:



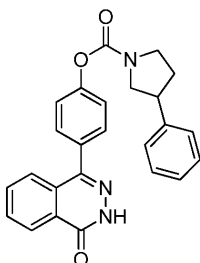
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (18.24 мг, 0.101 ммоль), Примеру 68В (26 мг, 0.092 ммоль) и фосфату калия (48.7 мг, 0.230 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.5 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (5.31 мг, 4.59 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 9 мг (20%) Примера 68.

MS (ESI) m/z: 384.2 (M+H)⁺;

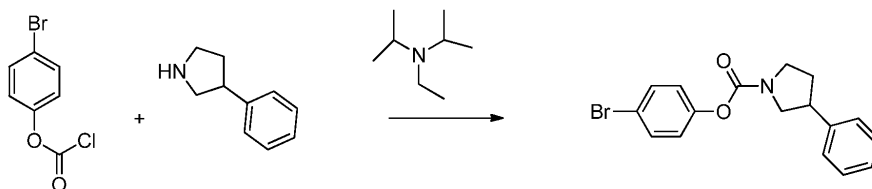
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.45-8.29 (m, 1H), 7.92 (qd, J=7.3, 5.8 Гц, 2H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.76 (s, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.77 мин (Метод Е), 1.78 мин (Метод F).

Пример 69. 4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил 3-фенилпирролидин-1-карбоксилат



Пример 69А. 4-Бромфенил 3-фенилпирролидин-1-карбоксилат

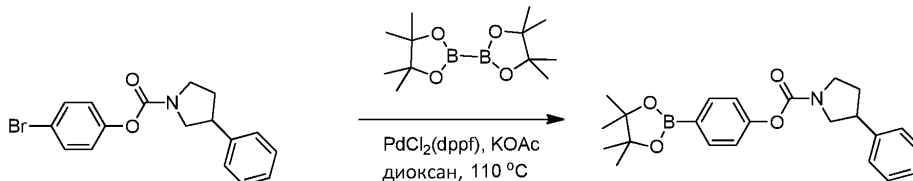


К смеси 3-фенилпирролидина (141 мг, 0.956 ммоль) и DIEA (0.223 мл, 1.274 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) при 0°C добавляли 4-бромфенил карбонохлоридат (150 мг, 0.637 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали водой и добавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали 1н. HCl, насыщенным Na₂CO₃ и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 210 мг (95%) Примера 69А.

MS (ESI) m/z: 345.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.56-7.44 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.09-6.99 (m, 2H), 4.12-3.94 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 1H), 3.64 (td, J=10.2, 6.7 Гц, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 2.36 (ddtd, J=18.5, 12.4, 6.3, 2.6 Гц, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H).

Пример 69В. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил 3-фенилпирролидин-1-карбоксилат

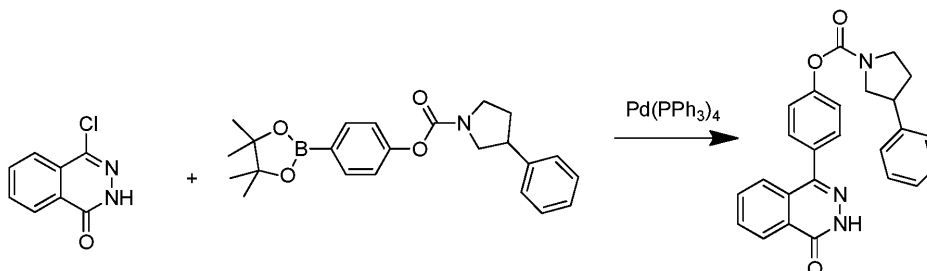


К смеси Примера 69А (210 мг, 0.607 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (185 мг, 0.728 ммоль) и ацетата калия (179 мг, 1.820 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (13.31 мг, 0.018 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в виале и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали, затем очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением 220 мг (92%) Примера 69В.

MS (ESI) m/z : 394.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.86 (dd, $J=7.8, 3.7$ Гц, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.22 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 1H), 3.72-3.41 (m, 3H), 2.38 (t, $J=13.1$ Гц, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.37 (s, 12H).

Пример 69:



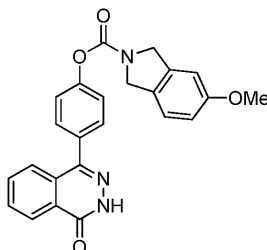
К 4-хлорфалазин-1(2H)-ону (28 мг, 0.16 ммоль), Примеру 69В (79 мг, 0.20 ммоль) и фосфату калия (82 мг, 0.39 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.33 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (9.0 мг, 7.8 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 35 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 8.2 мг (10%) Примера 69.

MS (ESI) m/z : 412.2 ($M+H$)⁺;

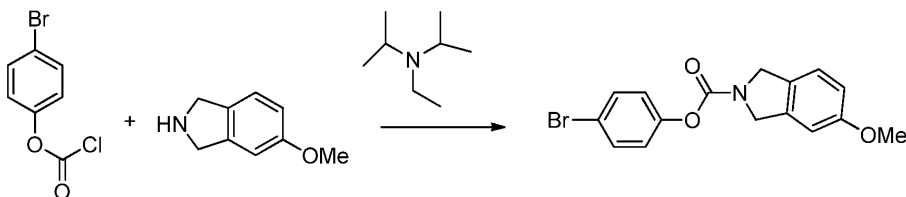
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.70 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=8.5, 3.9$ Гц, 2H), 7.44-7.30 (m, 6H), 7.29-7.19 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 1H), 3.97-3.76 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.73 мин (Метод Е), 1.74 мин (Метод F).

Пример 70. 4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил 5-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат



Пример 70А. 4-Бромфенил 5-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат

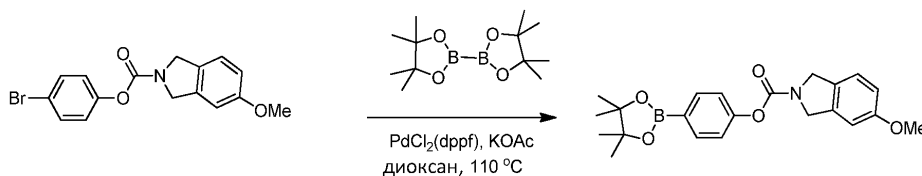


К раствору 5-метоксиизоиндолина (80 мг, 0.54 ммоль) и DIEA (0.18 мл, 1.02 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) при 0°C добавляли 4-бромфенил карбонохлоридат (120 мг, 0.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем быстро охлаждали водой. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали 1н. HCl, насыщенным Na₂CO₃ и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 112 мг (63%) Примера 70А.

MS (ESI) m/z : 348.0 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=12.2, 8.4$ Гц, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 6.82 (dd, $J=10.5, 1.9$ Гц, 1H), 4.87 (d, $J=16.2$ Гц, 2H), 4.78 (d, $J=17.1$ Гц, 2H), 3.83 (s, 3H).

Пример 70В. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил 5-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат

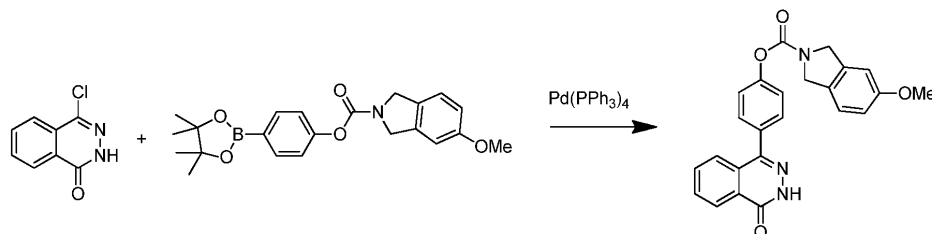


К смеси Примера 70А (112 мг, 0.322 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (98 мг, 0.39 ммоль) и ацетата калия (95 мг, 0.97 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \text{CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (7.1 мг, 9.7 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 100 мг (79%) Примера 70В.

MS (ESI) m/z : 396.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.92-6.80 (m, 2H), 4.89 (d, $J=16.5$ Гц, 2H), 4.79 (d, $J=18.2$ Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.44-1.32 (m, 12H).

Пример 70:



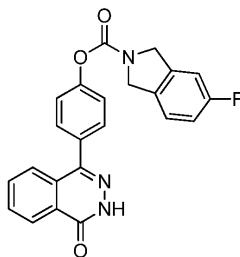
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (13 мг, 0.072 ммоль), Примеру 70В (29.9 мг, 0.076 ммоль) и фосфату калия (38.2 мг, 0.180 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.33 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.2 мг, 3.6 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 9 мг (23%) Примера 70.

MS (ESI) m/z : 414.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

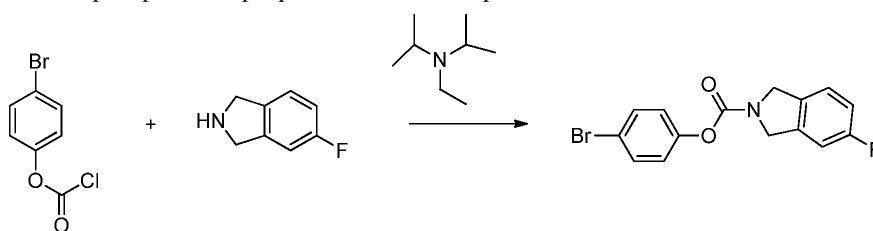
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 8.35 (dd, $J=7.6, 1.2$ Гц, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.43-7.36 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 6.91 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 3H);

ВЭЖХ RT = 9.48 мин (Метод А), 8.98 мин (Метод В).

Пример 71. 4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил 5-фторизоиндолин-2-карбоксилат



Пример 71А. 4-Бромфенил 5-фторизоиндолин-2-карбоксилат

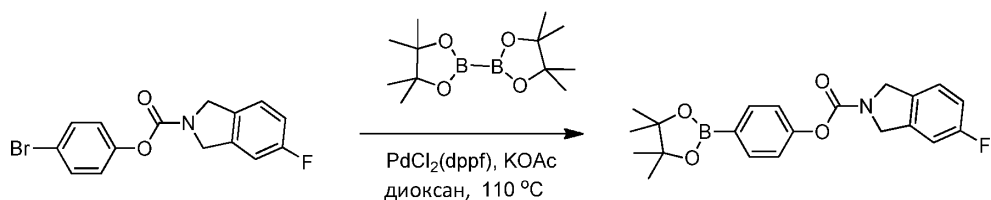


К смеси 5-фторизоиндолина (141 мг, 1.03 ммоль) и DIEA (0.326 мл, 1.87 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 0°C добавляли 4-бромфенил карбонохлоридат (220 мг, 0.934 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем быстро охлаждали водой. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), затем промывали 1н. HCl, насыщенным Na_2CO_3 и соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением 190 мг (61%) Примера 71А.

MS (ESI) m/z : 414.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.56-7.46 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.92 (d, $J=14.0$ Гц, 2H), 4.82 (d, $J=14.0$ Гц, 2H).

Пример 71В. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил 5-фторизоиндолин-2-карбоксилат

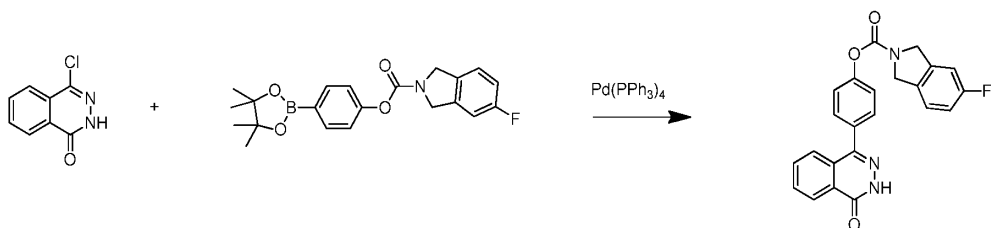


К смеси Примера 71А (182 мг, 0.541 ммоль), бис-(пинаcolato)диборона (165 мг, 0.65 ммоль) и ацетата калия (159 мг, 1.62 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (11.9 мг, 0.016 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/ Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 150 мг (72%) Примера 71В.

MS (ESI) m/z : 384.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.09-6.95 (m, 2H), 4.93 (d, $J=14.3$ Гц, 2H), 4.82 (d, $J=14.0$ Гц, 2H), 1.43-1.34 (m, 12H).

Пример 71:



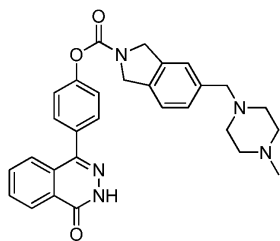
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (20 мг, 0.11 ммоль), Примеру 71В (44.6 мг, 0.116 ммоль) и фосфату калия (58.8 мг, 0.277 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.33 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.4 мг, 5.5 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную вial герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5 мг (8%) Примера 71.

MS (ESI) m/z : 402.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

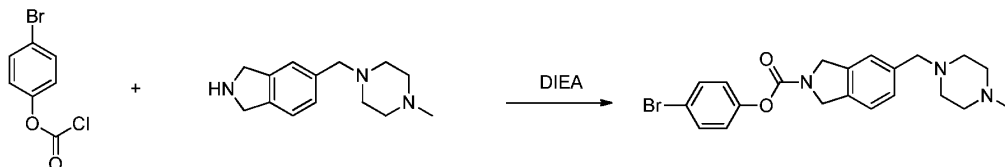
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 8.39-8.32 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 4H), 4.94 (d, $J=17.3$ Гц, 2H), 4.74 (d, $J=17.1$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 9.62 мин (Метод А), 9.15 мин (Метод В).

Пример 72. 4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил 5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-изоиндолин-2-карбоксилат, 2 TFA



Пример 72А. 4-Бромфенил 5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)изоиндолин-2-карбоксилат, 2TFA

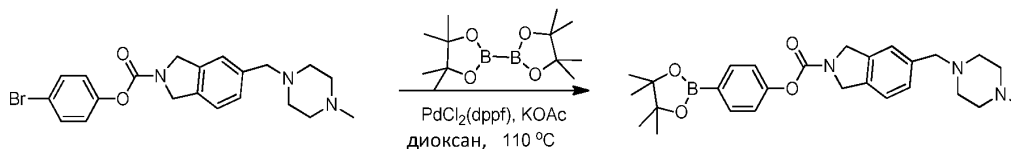


К раствору промежуточного соединения 2 (196 мг, 0.849 ммоль) и DIEA (0.297 мл, 1.70 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 0°C добавляли 4-бромфенил карбонохлоридат (200 мг, 0.849 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали водой и разбавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали 1н. HCl , насыщенным Na_2CO_3 и соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с последующей препаративной ВЭЖХ с получением 280 мг (50%) Примера 72А.

MS (ESI) m/z : 430.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.60-7.51 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.21-7.10 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.49 (br. s., 4H), 3.30-3.19 (m, 4H), 2.94 (s, 3H).

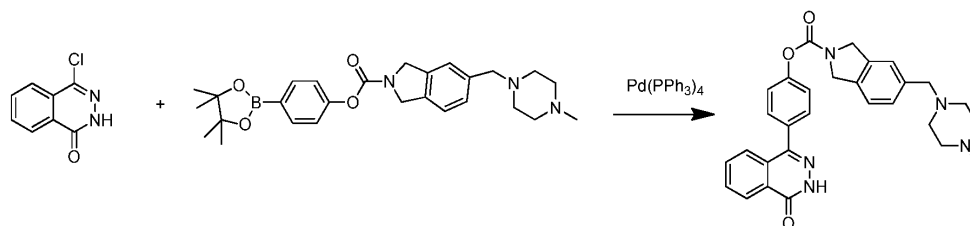
Пример 72В. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил 5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)изоиндолин-2-карбоксилат



К смеси Примера 72А (70 мг, 0.106 ммоль), бис-(пинаколато)дифторид бора (32.4 мг, 0.128 ммоль) и ацетата калия (31.3 мг, 0.319 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (2.3 мг, 3.2 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Ar), герметично закрывали в вials и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию быстро охлаждали водой, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали с получением 80 мг Примера 72В, который использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z : 478.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 72:



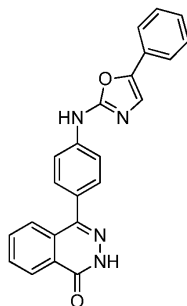
В вials, содержащую 4-хлорфталазин-1(2H)-он (22 мг, 0.12 ммоль), Пример 72В (80 мг, 0.106 ммоль) и фосфат калия (64.6 мг, 0.305 ммоль), добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.33 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.0 мг, 6.1 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную смесь в вials герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 22 мг (25%) Примера 72.

MS (ESI) m/z : 496.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

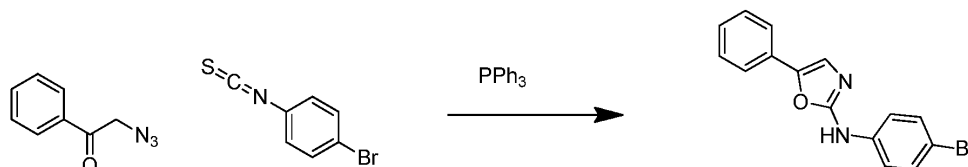
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 8.43-8.31 (m, 1H), 8.02-7.86 (m, 2H), 7.71 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.30 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.76 (br. s., 2H), 3.65 (br. s., 2H), 2.99 (br. s., 4H), 2.77 (br. s., 3H), 2.36 (br. s., 2H);

ВЭЖХ RT = 4.32 мин (Метод А), 5.17 мин (Метод В).

Пример 73. 4-(4-((5-Фенилоксазол-2-ил)амино)фенил)фталазин-1(2H)-он



Пример 73А. N-(4-Бромфенил)-5-фенилоксазол-2-амин

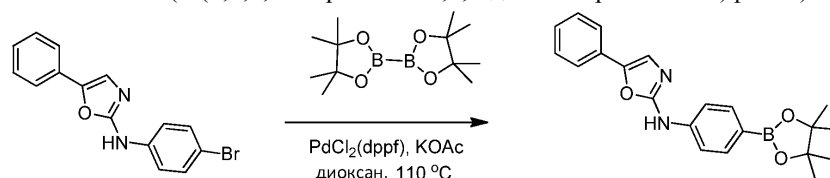


К раствору 2-азидо-1-фенилэтанона (Angew. Chem. Int. Ed., 46:4489-4491 (2007)) (126 мг, 0.782 ммоль) и 1-бром-4-изотиоцианатобензола (167 мг, 0.782 ммоль) в диоксане (4 мл) при 80°C добавляли трифенилфосфин (205 мг, 0.782 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали. Твердое вещество перекристаллизовывали из горячего CH_2Cl_2 (~5 мл). Осадок суспендировали в EtOAc (~3 мл), фильтровали и собирали с получением 134 мг (54%) Примера 73А в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 315.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.62-7.57 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.26 (dt, $J=7.4, 1.3$ Гц, 1H), 7.24 (s, 1H).

Пример 73В. 5-Фенил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазол-2-амин

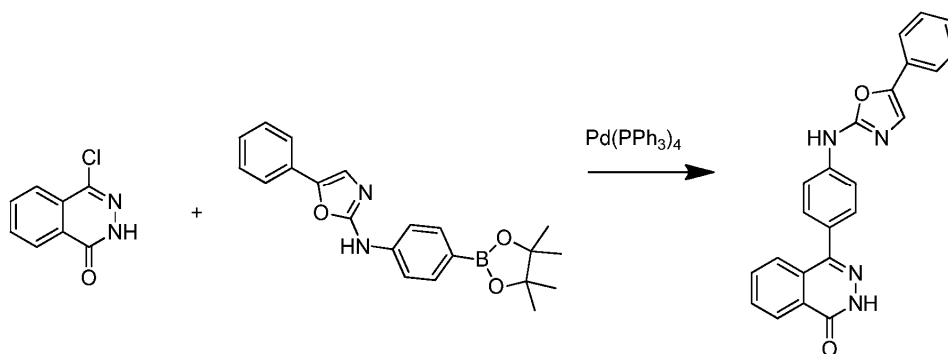


В виалу, содержащую Пример 73А (136 мг, 0.432 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (164 мг, 0.647 ммоль) и ацетат калия (127 мг, 1.30 ммоль), добавляли диоксан (2 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)). Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 аддукт (17.6 мг, 0.022 ммоль), затем смесь дегазировали (2×), затем герметично закрывали. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc . Органическую фазу промывали H_2O и соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 50% этилацетат/гексаны) с получением 122 мг (78%) Примера 73В в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 363.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.55 (dd, $J=8.3, 1.2$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 1.35 (s, 12H).

Пример 73:



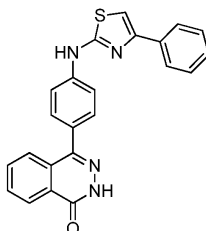
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (36.7 мг, 0.203 ммоль), Примеру 73В (67 мг, 0.185 ммоль) и фосфату калия (98 мг, 0.46 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0.5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.7 мг, 9.25 мкмоль). Смесь дегазировали (3×), затем реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 9.7 мг (11%) Примера 73.

MS (ESI) m/z : 381.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

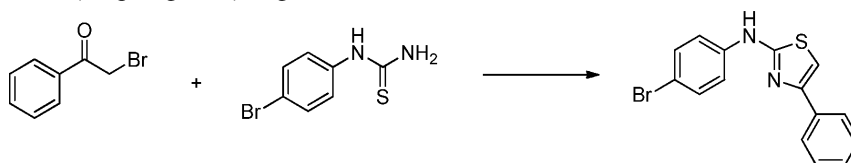
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.62 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.57 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.33-7.24 (m, 1H);

ВЭЖХ $\text{RT} = 8.99$ мин (Метод А), 8.46 мин (Метод В).

Пример 74. 4-(4-((4-Фенилтиазол-2-ил)амино)фенил)фталазин-1(2H)-он



Пример 74А. N-(4-Бромфенил)-4-фенилтиазол-2-амин

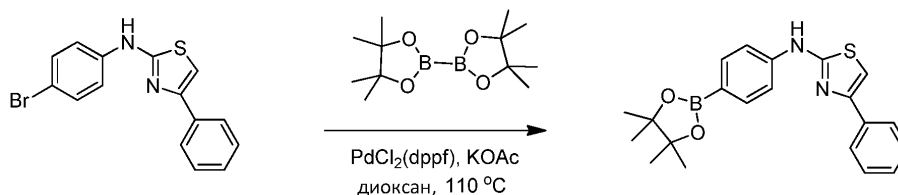


2-Бром-1-фенилэтанон (105 мг, 0.528 ммоль) и 1-(4-бромфенил)тиомочевина (122 мг, 0.528 ммоль) смешивали в глицерине (5 мл) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc /гексаны) с получением 165 мг (94%) Примера 74А.

MS (ESI) m/z : 331.0 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.87-7.82 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.84 (s, 1H).

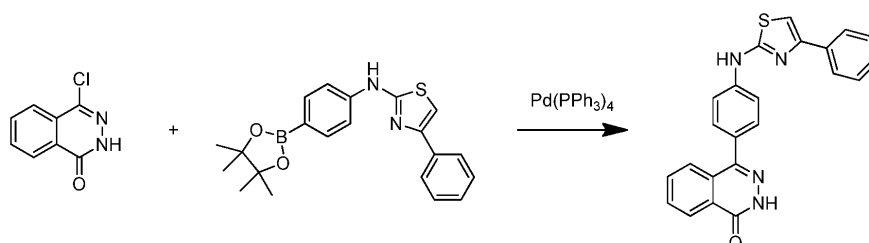
Пример 74В. 4-Фенил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-амин



К смеси Примера 74А (160 мг, 0.483 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (147 мг, 0.580 ммоль) и ацетата калия (142 мг, 1.45 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ аддукт (10.6 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Аг), герметично закрывали в виале и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 130 мг (71%) Примера 74В.

MS (ESI) m/z : 379.0 ($M+H$)⁺.

Пример 74:



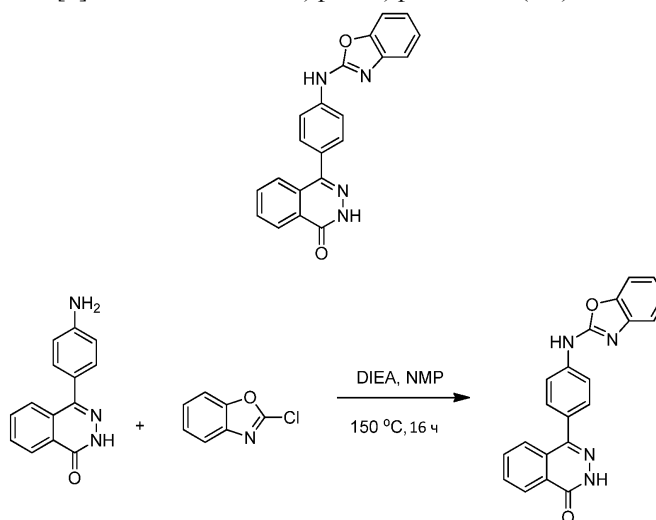
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (18 мг, 0.10 ммоль), Примеру 74В (45.2 мг, 0.120 ммоль) и фосфату калия (53 мг, 0.25 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.33 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Аг (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (5.8 мг, 5.0 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 35 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2.0 мг (3.9%) Примера 74.

MS (ESI) m/z : 397.0 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.01-7.86 (m, 6H), 7.81 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.85 мин (Метод Е), 1.90 мин (Метод F).

Пример 75. 4-(4-(Бензо[d]оксазол-2-иламино)фенил)фталазин-1(2H)-он



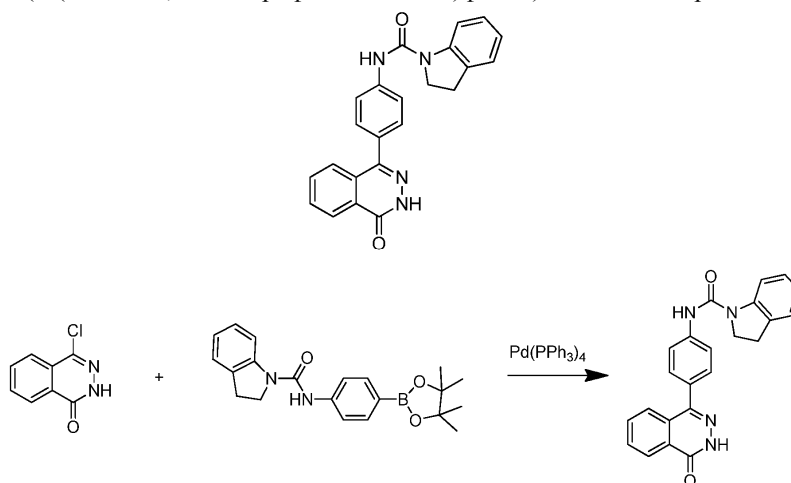
Промежуточное соединение 3 (35 мг, 0.100 ммоль), 2-хлорбензо[d]оксазол (0.015 мл, 0.130 ммоль) и DIEA (0.087 мл, 0.498 ммоль) растворяли в NMP (1 мл) и реакционную смесь нагревали в закрытой виале при 150°C в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5.0 мг (14%) Примера 75.

MS (ESI) m/z : 355.05 ($M+H$)⁺;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 10.90 (br. s., 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.51 (dd, $J=16.6, 7.7$ Гц, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.58 мин (Метод Е), 1.64 мин (Метод F).

Пример 76. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



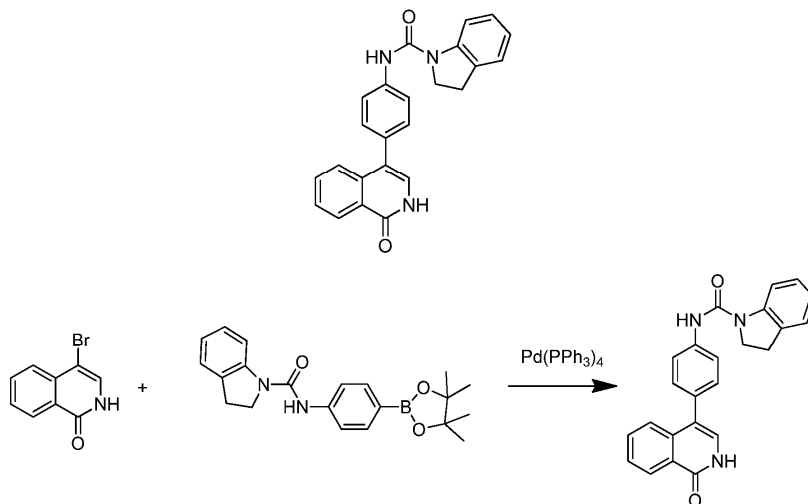
К 4-хлорфалазин-1(2H)-ону (29 мг, 0.16 ммоль), промежуточному соединению 10 и фосфату калия (85 мг, 0.40 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.33 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (9.28 мг, 8.03 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную вialу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6.1 мг (9.4%) Примера 76.

MS (ESI) m/z : 383.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (dd, $J=7.7, 1.2$ Гц, 1H), 8.00-7.85 (m, 3H), 7.76 (d, $J=8.9$ Гц, 3H), 7.53 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.22 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.14 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.92 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 4.18 (t, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.20 (t, $J=8.7$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.65 мин (Метод Е), 1.66 мин (Метод F).

Пример 77. N-(4-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



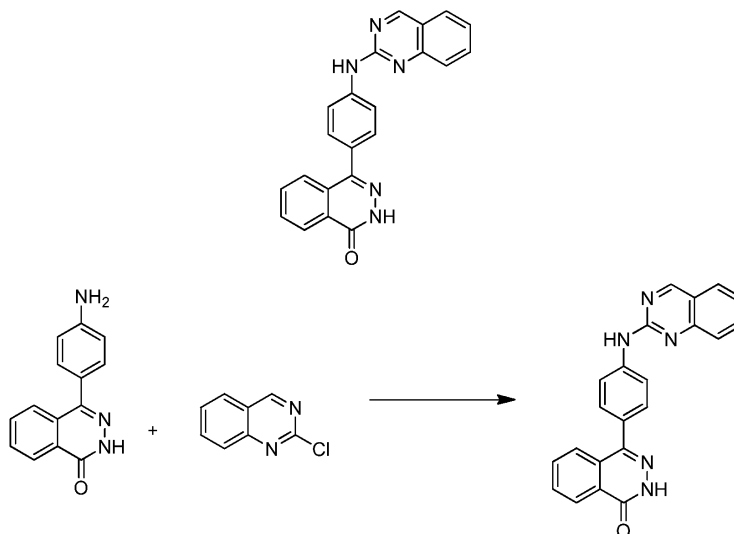
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 6 (28 мг, 0.125 ммоль) и промежуточного соединения 10 (54.6 мг, 0.150 ммоль) получали 7.5 мг (16%) Примера 77.

MS (ESI) m/z : 382.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.41 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.13 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 4.17 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.20 (t, $J=8.3$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.77 мин (Метод Е), 1.73 мин (Метод F).

Пример 78. 4-{4-[(Хиназолин-2-ил)амино]фенил}-1,2-дигидрофталазин-1-он, TFA



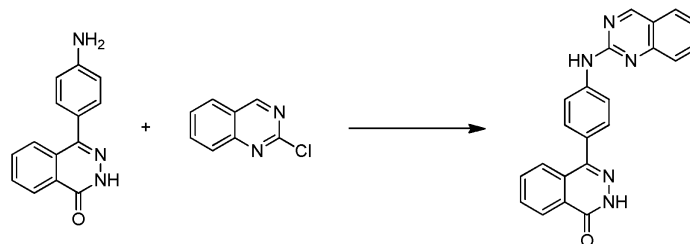
В соответствии со способом получения Примера 75, промежуточное соединение 3 (35 мг, 0.100 ммоль) взаимодействовало с 2-хлорхиназолином при 150°C в течение 40 ч с получением 4.1 мг (8.6%) Примера 78.

MS (ESI) m/z : 366.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.78 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.96 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.42 (t, J=7.3 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.45 мин (Метод Е), 1.70 мин (Метод F).

Пример 79. 4-(4-(Хиназолин-2-иламино)фенил)фталазин-1(2H)-он, TFA



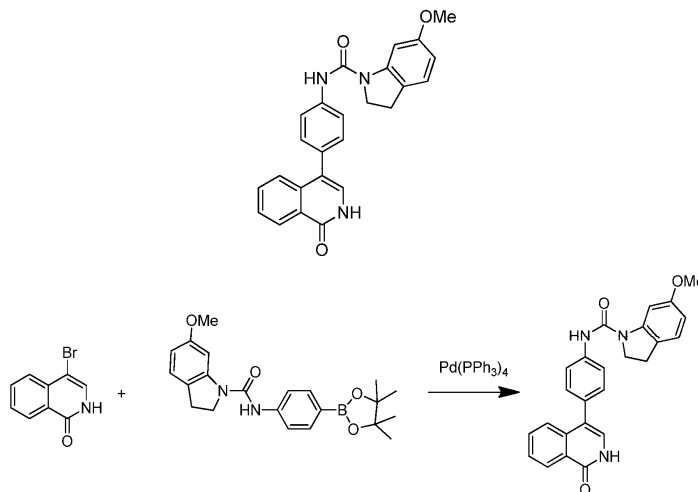
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 4-хлорфталазин-1(2H)-она (25 мг, 0.14 ммоль) и промежуточного соединения 12 (60.0 мг, 0.152 ммоль) получали 2.5 мг (4.3%) Примера 79.

MS (ESI) m/z : 413.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.79 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.5 Гц, 3H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.09 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.49 (dd, J=8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.19 (t, J=8.7 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (t, J=8.5 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.67 мин (Метод Е), 1.67 мин (Метод F).

Пример 80. 6-Метокси-N-(4-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



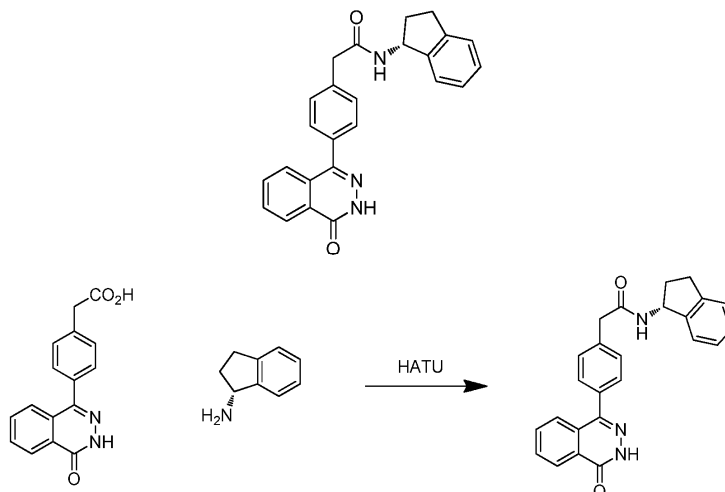
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 6 (29 мг, 0.129 ммоль) и промежуточного соединения 12 (61.2 мг, 0.155 ммоль) получали 5.9 мг (11%) Примера 80.

MS (ESI) m/z : 412.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.42 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.35 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.48 (dd, $J=8.1, 2.3$ Гц, 1H), 4.18 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (t, $J=8.5$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.47 мин (Метод E), 1.48 мин (Метод F).

Пример 81. (R)-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)ацетамид



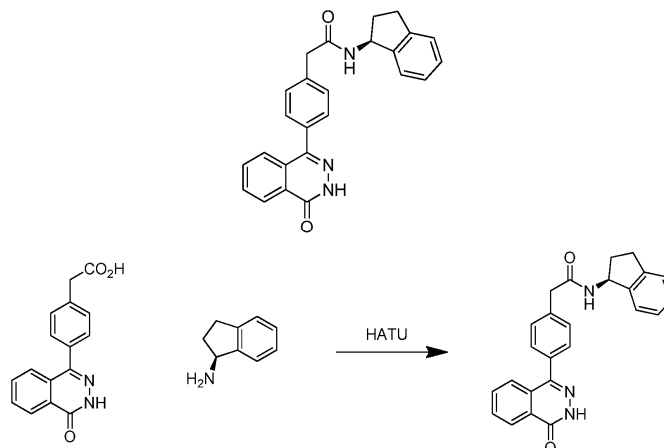
В соответствии со способом получения Примера 3, реакцией сочетания промежуточного соединения 1 (25 мг, 0.089 ммоль) с (R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амином (14.3 мг, 0.107 ммоль) получали 13.7 мг (38%) Примера 81.

MS (ESI) m/z : 396.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 5.29 (q, $J=7.8$ Гц, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.81 (dq, $J=12.7, 8.4$ Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.58 мин (Метод E), 1.60 мин (Метод F).

Пример 82. (S)-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)ацетамид



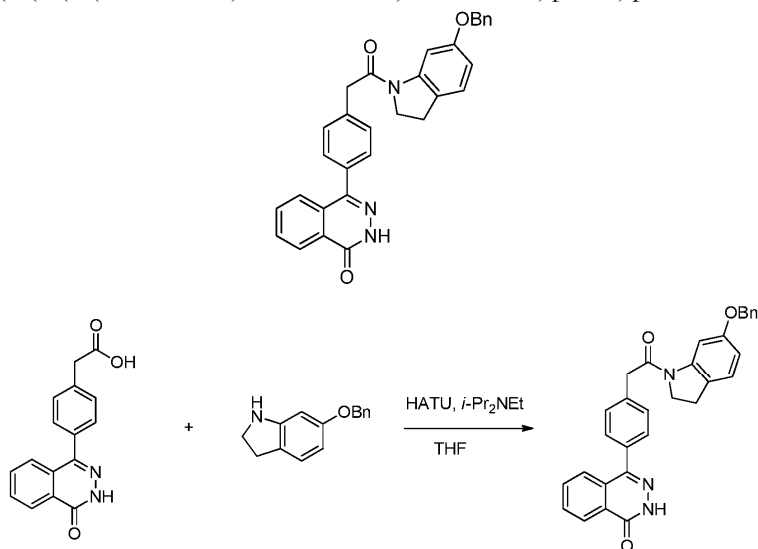
В соответствии со способом получения Примера 3, реакцией сочетания промежуточного соединения 1 (25 мг, 0.089 ммоль) с (S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амином (14.3 мг, 0.107 ммоль) получали 19.7 мг (56%) Примера 82.

MS (ESI) m/z : 396.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 5.29 (q, $J=7.9$ Гц, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.81 (dt, $J=16.0, 8.3$ Гц, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.81 (dq, $J=12.5, 8.4$ Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.63 мин (Метод E), 1.63 мин (Метод F).

Пример 83. 4-(4-(2-(6-(Бензилокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



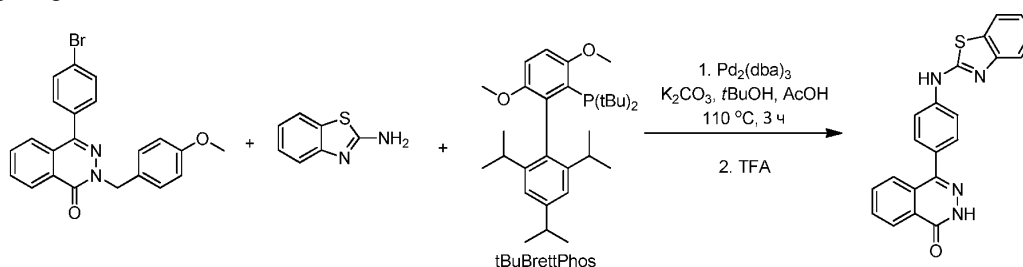
В соответствии со способом получения Примера 3, реакцией сочетания промежуточного соединения 1 (56 мг, 0.20 ммоль) с 6-(бензилокси)индолином (71.2 мг, 0.21 ммоль) получали 38 мг (38%) Примера 83.

MS (ESI) m/z : 488.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 7.99-7.81 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.66 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.24 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.10 (t, J=8.3 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 10.56 мин (Метод А), 9.34 мин (Метод В).

Пример 84:



Промежуточное соединение 13 (50 мг, 0.12 ммоль), бензо[d]тиазол-2-амин (17.8 мг, 0.119 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (7.6 мг, 0.016 ммоль), Pd₂(dba)₃ (3.3 мг, 3.6 мкмоль) и K₂CO₃ (23 мг, 0.17 ммоль) добавляли в вialу под давлением. Реакционную смесь дегазировали (3× вакуум/Аг) и затем добавляли tBuOH (1 мл) и AcOH (1 капля). Реакционную смесь снова дегазировали, закрывали и перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH/DMSO, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-(бензо[d]тиазол-2-иламино)фенил)-2-(4-метоксибензил)фталазин-1(2H)-она (45.9 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 491.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10.77 (br. s., 1H), 8.38 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.92 (d, J=3.3 Гц, 2H), 7.85 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.35 (d, J=6.2 Гц, 3H), 7.19 (t, J=7.0 Гц, 1H), 6.90 (d, J=7.9 Гц, 2H), 5.32 (br. s., 2H), 3.71 (s, 3H).

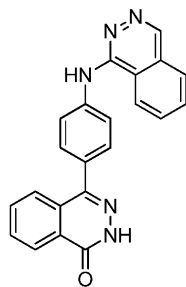
Остаток растворяли в TFA (3 мл) и вialу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2.3 мг (6%) Примера 84.

MS (ESI) m/z : 371.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.80 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.79 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.36 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.19 (t, J=7.6 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.68 мин (Метод Е), 1.84 мин (Метод F).

Пример 85. 4-(4-(Фталазин-1-иламино)фенил)фталазин-1(2H)-он



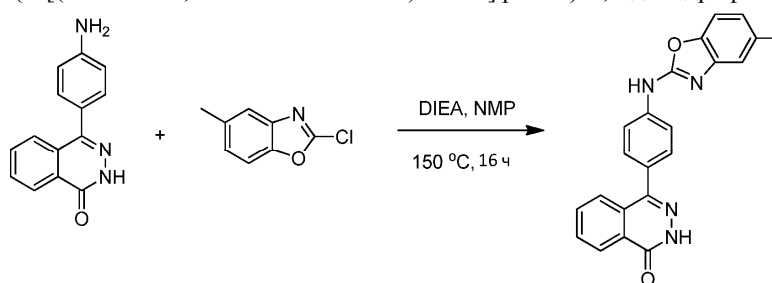
В соответствии со способом получения Примера 84, после реакции сочетания промежуточного соединения 13 (50 мг, 0.12 ммоль) и 1-хлорфталазина (25.3 мг, 0.154 ммоль) и снятия защиты получали 6.6 мг (40%) Примера 85.

MS (ESI) m/z : 366.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.36 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 8.09-8.05 (m, 1H), 8.03 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.84 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.5$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.07 мин (Метод Е), 1.40 мин (Метод F).

Пример 86. 4-{4-[(5-Метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1,2-дигидрофталазин-1-он



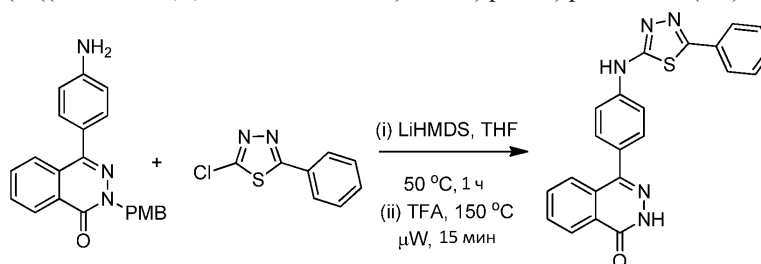
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 2-хлор-5-метилбензо[d]оксазола (25.05 мг, 0.149 ммоль) и промежуточного соединения 12 (35 мг, 0.10 ммоль) получали 6.8 мг (18%) Примера 86.

MS (ESI) m/z : 469.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 8.34 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.97-7.84 (m, 4H), 7.78 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 2.38 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.75 мин (Метод Е), 1.81 мин (Метод F).

Пример 87. 4-(4-((5-Фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)фенил)фталазин-1(2H)-он



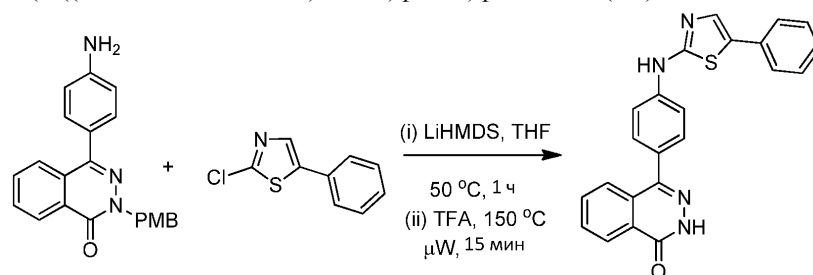
Промежуточное соединение 14 (50 мг, 0.14 ммоль) и 2-хлор-5-фенил-1,3,4-тиадиазол (33 мг, 0.17 ммоль) растворяли в сухом THF (2 мл). Затем к перемешанной реакционной смеси добавляли по каплям LiHMDS (1M в THF) (0.364 мл, 0.364 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, быстро охлаждали MeOH (1 мл) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток повторно растворяли в TFA (3 мл) и перемешивали при 150°C в течение 15 мин в условиях микроволнового излучения. TFA выпаривали, затем остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 14.1 мг (25%) Примера 87.

MS (ESI) m/z : 498.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.80 (s, 1H), 10.79 (br. s., 1H), 8.35 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.98-7.87 (m, 4H), 7.85 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.78 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.67 мин (Метод Е), 1.68 мин (Метод F).

Пример 88. 4-(4-((5-Фенилтиазол-2-ил)амино)фенил)фалазин-1(2H)-он



В соответствии со способом получения Примера 87, реакцией сочетания промежуточного соединения 14 (40 мг, 0.112 ммоль) и 2-хлор-5-фенилтиазола (26.3 мг, 0.134 ммоль) после снятия защиты TFA и очистки ВЭЖХ получали 1.3 мг (3%) Примера 88.

MS (ESI) m/z : 397.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.78 (br. s., 1H), 10.59 (br. s., 1H), 8.34 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.7$ Гц, 4H), 7.40 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.74 мин (Метод Е), 1.95 мин (Метод F).

Следующие примеры в табл. 3 были получены с использованием того же способа, который показан в Примере 45. Промежуточное соединение 3 связывали с подходящей карбоновой кислотой. Могут быть использованы различные реагенты реакции сочетания, кроме описанных в Примере 45, таких как BOP, PyBop, EDC/HOBt или T3P.

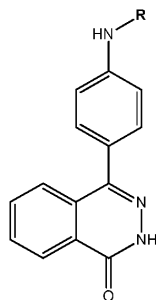
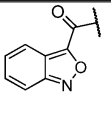
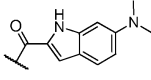
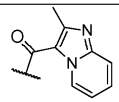
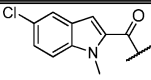
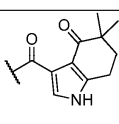
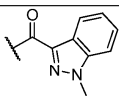
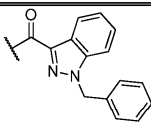
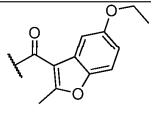
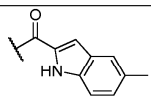
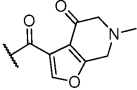
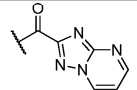
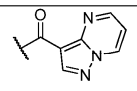
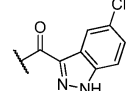
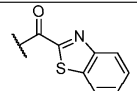
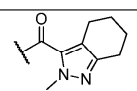
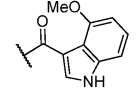
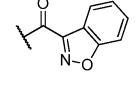
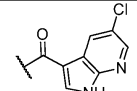


Таблица 3

Пример	R	Наименование	ЖХ/МС ($M+H$) ⁺	Метод ВЭЖХ RT (мин.)	¹ H ЯМР
89		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид	382.1	A: 5.21 B: 5.58	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.69 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (dd, $J=7.8$, 1.5 Гц, 1H), 8.14 - 8.03 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.91 (quind, $J=7.6$, 1.4 Гц, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.64 - 7.57 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.10 (t, $J=6.7$ Гц, 1H)
90		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	395.1	E: 1.77 F: 1.79	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (br. s., 1H), 10.54 (br. s., 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H)
91		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид	382.1	E: 1.68 F: 1.70	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.55 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.17 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 2H)
92		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензамид	409.1	E: 1.33 F: 1.33	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 8.24 - 8.18 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 8.11 - 8.03 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 8.03 - 7.84 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.5$ Гц, 2H)

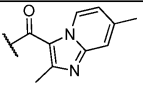
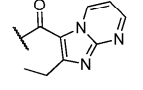
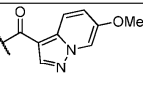
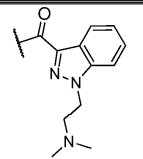
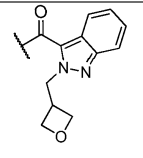
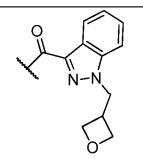
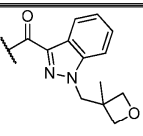
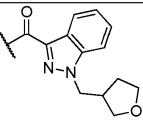
93		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2,1-бензоксазол-3-карбоксамид	383.0	A: 8.48 B: 7.27	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.88 - 12.80 (m, 1H), 11.33 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 3H), 7.92 (t, J=7.0 Гц, 2H), 7.84 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.76 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.64 (d, J=5.8 Гц, 2H), 7.56 (t, J=6.7 Гц, 1H), 7.36 (t, J=6.2 Гц, 1H)
94		6-(диметиламино)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	424.2	E: 1.23 F: 1.74	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.81 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.05 - 7.85 (m, 5H), 7.78 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.49 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.76 (dd, J=8.8, 1.9 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.93 (s, 6H)
95		2-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	396.1	E: 1.12 F: 1.37	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.82 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.96 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 4H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.08 (t, J=6.7 Гц, 1H), 2.68 (s, 3H)
96		5-хлор-1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	429.1	E: 2.02 F: 2.02	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.82 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)
97		5,5-диметил-4-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-3-карбоксамид	427.2		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.82 (d, J=5.8 Гц, 2H), 12.11 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.97 - 7.50 (m, 8H), 2.89 (d, J=4.3 Гц, 2H), 1.99 (br. s., 2H), 1.21 (br. s., 6H)
98		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	396.2		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, J=18.6, 8.2 Гц, 2H), 7.59 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.53 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.23 (s, 3H)
99		1-бензил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	472.2		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.28 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.77 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.50 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 6H), 5.86 (s, 2H)
100		5-этоксн-2-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-бензофуран-3-карбоксамид	440.2		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.77 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.07 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.35 (t, J=6.7 Гц, 3H)
101		5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	395.1		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 11.68 (br. s., 1H), 10.38 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.00 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.96 - 7.84 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.61 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.5 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H)

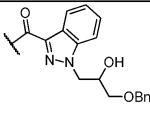
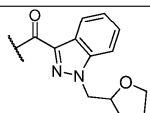
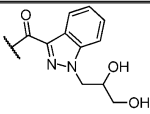
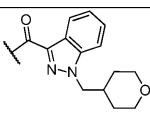
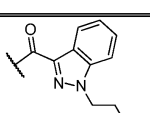
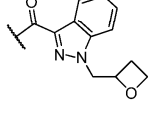
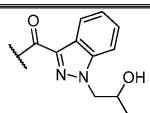
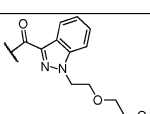
102		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	441.2		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.20 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (dd, J=7.0, 4.0 Гц, 1H)
103		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	382.0	A: 7.05 B: 6.25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.91 - 8.81 (m, 2H), 8.43 - 8.27 (m, 2H), 8.05 - 7.87 (m, 4H), 7.78 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.14 (t, J=6.8 Гц, 1H), 6.59 - 6.45 (m, 1H)
104		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид			¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.84 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.50 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.78 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.21 (t, J=6.7 Гц, 1H)
105		5-(бензилокси)-2-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-бензофуран-3-карбоксамид	502.1	C: 3.04 D: 4.07	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.84 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.39 (t, J=7.3 Гц, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.9 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.66 (s, 3H)
106		5-гидрокс- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамид	400.2	C: 1.90 D: 2.96	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.81 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.91 (br. s., 1H), 8.51 - 8.25 (m, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 4H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.75 - 6.62 (m, 2H), 6.53 (d, J=6.1 Гц, 1H), 5.28 (dd, J=9.8, 6.7 Гц, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H)
107		1-этил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	409.2	C: 2.81 D: 3.95	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.15 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.62 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.0 Гц, 3H)
108		4-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-(пропан-2-ил)-3H,4H-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамид	441.2	C: 2.08 D: 3.31	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.82 (s, 1H), 11.64 (br. s., 1H), 10.21 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 5H), 7.76 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 1.36 (d, J=7.0 Гц, 6H)
109		4-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксамид	400.3	C: 2.01 D: 3.40	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.84 (s, 1H), 12.60 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 4H), 7.77 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.65 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.92 (br. s., 2H), 2.67 (br. s., 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H)
110		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид	383.2	C: 1.73 D: 3.01	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.8 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 3H), 7.77 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.69 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 2H)

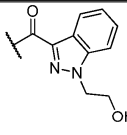
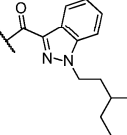
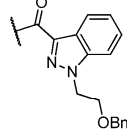
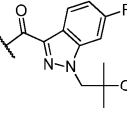
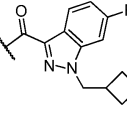
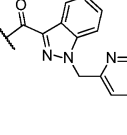
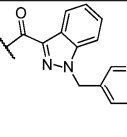
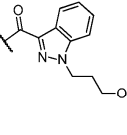
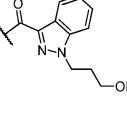
111		6-метил-4-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4Н,5Н,6Н,7Н-фууро[2,3-с]пиридин-3-карбоксамид	415.1		
112		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	384.2		¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) Сдвиг 13.64 (br. s., 1Н), 11.90 (s, 1Н), 10.34 (dd, <i>J</i> =6.8, 2.0 Гц, 1Н), 9.86 (dd, <i>J</i> =4.3, 2.0 Гц, 1Н), 9.20 - 9.11 (m, 1Н), 8.92 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2Н), 8.77 - 8.67 (m, 2Н), 8.60 - 8.54 (m, 1Н), 8.47 - 8.40 (m, 2Н), 8.35 (dd, <i>J</i> =6.8, 4.3 Гц, 1Н)
113		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	383.1		¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) Сдвиг 13.62 (s, 1Н), 10.97 (s, 1Н), 10.20 (dd, <i>J</i> =6.9, 1.6 Гц, 1Н), 9.75 (dd, <i>J</i> =4.1, 1.6 Гц, 1Н), 9.57 (s, 1Н), 9.18 - 9.14 (m, 1Н), 8.76 - 8.68 (m, 4Н), 8.61 - 8.56 (m, 1Н), 8.43 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2Н), 8.17 (dd, <i>J</i> =7.0, 4.0 Гц, 1Н)
114		5-хлор- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамид			¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) Сдвиг 13.64 (br. s., 1Н), 11.36 (br. s., 1Н), 9.19 - 9.13 (m, 1Н), 8.99 (d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1Н), 8.90 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 2Н), 8.72 (quind, <i>J</i> =7.4, 1.5 Гц, 2Н), 8.62 - 8.53 (m, 2Н), 8.39 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2Н), 8.19 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.8 Гц, 1Н)
115		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,3-бензотиазол-2-карбоксамид	399.1		¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) Сдвиг 13.64 (s, 1Н), 12.14 (s, 1Н), 9.19 - 9.14 (m, 1Н), 9.12 - 9.04 (m, 2Н), 8.96 - 8.90 (m, 2Н), 8.78 - 8.68 (m, 2Н), 8.59 - 8.55 (m, 1Н), 8.53 - 8.41 (m, 5Н)
116		2-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-3-карбоксамид	400.2		¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) Сдвиг 13.62 (br. s., 1Н), 10.99 (s, 1Н), 9.20 - 9.10 (m, 1Н), 8.75 - 8.65 (m, 3Н), 8.58 - 8.53 (m, 1Н), 8.47 - 8.32 (m, 3Н), 4.71 (s, 3Н), 3.52 (t, <i>J</i> =5.8 Гц, 2Н), 3.39 (t, <i>J</i> =5.9 Гц, 2Н), 2.63 - 2.45 (m, 4Н)
117		4-метокси- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-3-карбоксамид	411.2	C: 2.30 D: 3.56	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.81 (br. s., 1Н), 10.84 (s, 1Н), 8.39 - 8.32 (m, 1Н), 8.07 (s, 1Н), 7.97 - 7.87 (m, 4Н), 7.81 - 7.77 (m, 1Н), 7.60 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2Н), 7.23 - 7.16 (m, 2Н), 6.88 - 6.82 (m, 1Н), 4.15 (s, 3Н)
118		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,2-бензоксазол-3-карбоксамид	383.2	C: 2.58 D: 3.82	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.83 (br. s., 1Н), 11.24 (br. s., 1Н), 8.38 - 8.33 (m, 1Н), 8.19 (d, <i>J</i> =8.0 Гц, 1Н), 8.06 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 2Н), 7.97 - 7.87 (m, 3Н), 7.83 - 7.73 (m, 2Н), 7.67 - 7.62 (m, 2Н), 7.60 - 7.54 (m, 1Н)
119		5-хлор- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-карбоксамид	416.1	C: 2.30 D: 3.61	

120		5-фтор- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид	398.2	C: 2.04 D: 3.43	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.80 (br. s., 1H), 10.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 2H), 8.26 (dd, <i>J</i> =9.4, 2.9 Гц, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 5H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H)
121		6-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2- <i>a</i>]пиазин-2-карбоксамид	397.1		
122		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-3-карбоксамид	395.2		
123		5-метокси- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	412.2	C: 2.23 D: 3.50	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.80 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =6.8 Гц, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> =9.0 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> =9.3 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H)
124		8-хлор- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2- <i>a</i>]пиазин-2-карбоксамид	415.2	C: 2.03 D: 3.25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.82 (br. s., 1H), 10.58 (br. s., 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> =4.5 Гц, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 2H), 7.92 (qd, <i>J</i> =7.2, 5.5 Гц, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> =4.5 Гц, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H)
125		5-метокси- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	411.3	C: 2.41 D: 3.63	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.83 (br. s., 1H), 11.68 (br. s., 1H), 10.39 (br. s., 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.4 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H)
126		7-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-карбоксамид	396.3	C: 2.30 D: 3.50	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.82 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =7.0 Гц, 1H), 2.40 (s, 3H)
127		6-метокси-1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	425.2	C: 2.71 D: 3.82	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.1 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)
128		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-6-(пропан-2-илокси)-1H-индол-2-карбоксамид	439.3	C: 2.75 D: 3.89	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 11.54 (br. s., 1H), 10.31 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.8 Гц, 1H), 4.58 (dt, <i>J</i> =12.2, 6.1 Гц, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.1 Гц, 6H)
129		7-метокси- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	411.3	C: 2.54 D: 3.73	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) Сдвиг 12.84 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H)

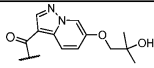
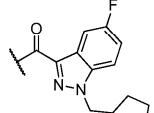
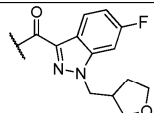
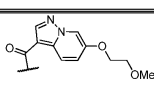
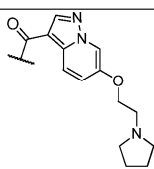
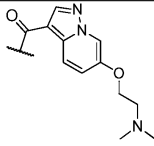
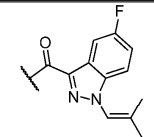
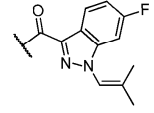
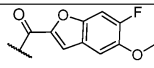
130		5-этокси-1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	439.2	C: 2.70 D: 3.90	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.84 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.49 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.97 (dd, J=8.9, 2.4 Гц, 1H), 4.05 (q, J=6.9 Гц, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.36 (t, J=6.9 Гц, 3H)
131		2-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2H-индазол-3-карбоксамид	396.2	C: 2.16 D: 3.47	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.85 (br. s., 1H), 10.86 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=7.9 Гц, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 5H), 7.76 (t, J=8.2 Гц, 2H), 7.63 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.38 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.28 (t, J=7.2 Гц, 1H), 4.38 (s, 3H)
132		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	424.3	C: 2.93 D: 4.06	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.84 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.98 - 7.83 (m, 3H), 7.79 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.50 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.5 Гц, 1H), 5.16 (quin, J=6.6 Гц, 1H), 1.62 (d, J=6.4 Гц, 6H)
133		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамид	383.1	C: 1.90 D: 3.05	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.83 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 1H), 8.34 (d, J=7.9 Гц, 1H), 8.11 (d, J=8.5 Гц, 2H), 8.03 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Гц, 2H)
134		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид	386.2	C: 1.93 D: 3.21	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.80 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.34 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 2.82 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 4H)
135		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоксамид	382.2	C: 2.03 D: 3.24	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.79 (br. s., 1H), 10.03 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.9, 1.6 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.00 - 7.86 (m, 4H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.24 (dd, J=8.0, 4.8 Гц, 1H)
136		1-бензил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	471.4	C: 3.12 D: 4.22	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) Сдвиг 12.81 (br. s., 1H), 10.60 (s, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.8 Гц, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.08 (m, 4H), 5.91 (s, 2H)
137		1-(2-гидрокси-2-метилпропил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	454.2	E: 1.64 F: 1.60	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.92 (t, J=8.8 Гц, 2H), 7.87 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.48 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.32 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)
138		1-(2-гидрокси-2-метилпропил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-3-карбоксамид	453.2	E: 1.65 F: 1.66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.83 (br. s., 1H), 10.01 (br. s., 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.24 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.80 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.28 - 7.12 (m, 2H), 4.85 (br. s., 1H), 4.17 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 6H)

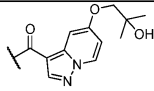
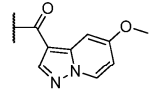
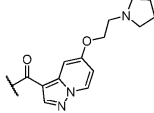
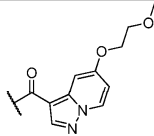
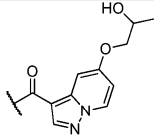
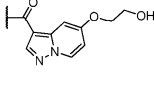
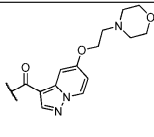
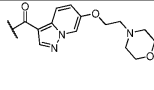
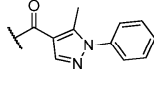
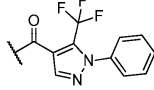
139		2,7-диметил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	410.2	E: 1.09 F: 1.43	
140		2-этил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамид	411.2	E: 1.15 F: 1.46	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.25 (dd, J=6.9, 1.9 Гц, 1H), 8.67 (dd, J=4.1, 1.9 Гц, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 4H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.22 (dd, J=6.7, 4.3 Гц, 1H), 3.11 (q, J=7.5 Гц, 2H), 1.33 (t, J=7.6 Гц, 3H)
141		6-метокси- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	412.1	E: 1.41 F: 1.41	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.18 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.91 (ddd, J=9.6, 7.6, 1.5 Гц, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.36 (dd, J=9.6, 2.2 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H)
142		1-[2-(диметиламино)этил]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	453.2	E: 1.37 F: 1.41	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.44 (br. s., 1H), 8.36 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.29 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 3H), 7.77 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 3.77 (br. s., 2H), 3.02 - 2.85 (m, 6H)
143		2-(окситан-3-илметил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2H-индазол-3-карбоксамид	452.2	E: 1.14 F: 1.14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.31 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 5H), 7.74 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Гц, 3H), 5.23 - 5.15 (m, 2H), 4.97 - 4.88 (m, 2H), 4.70 (dd, J=11.3, 5.0 Гц, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H)
144		1-(окситан-3-илметил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	452.1	E: 1.15 F: 1.14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.15 - 8.05 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.64 - 7.58 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.53 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.89 (d, J=7.2 Гц, 2H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.55 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H)
145		1-[(3-метилокситан-3-ил)метил]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	466.2	E: 1.63 F: 1.62	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13 - 8.02 (m, J=8.0 Гц, 2H), 8.00 - 7.85 (m, 3H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.63 - 7.58 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.53 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.80 (br. s., 4H), 4.33 (d, J=5.8 Гц, 2H), 1.20 (s, 3H)
146		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	466.2	E: 1.63 F: 1.64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.13 - 8.04 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.67 - 7.57 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.53 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.57 (d, J=7.4 Гц, 2H), 3.86 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 1.95 (dd, J=11.8, 7.2 Гц, 1H), 1.72 (dd, J=12.2, 6.5 Гц, 1H)

147		1-[3-(бензилокси)-2-гидроксипропил]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	546.2	E: 1.95 F: 1.95	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (ddd, J=8.3, 7.1, 0.8 Гц, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 5.24 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 3H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.51 (d, J=5.5 Гц, 2H)
148		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-2-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	466.3	E: 1.84 F: 1.83	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.33 (td, J=7.5, 0.7 Гц, 1H), 4.62 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.40 (t, J=6.3 Гц, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.62 (dt, J=8.2, 6.8 Гц, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H)
149		1-(2,3-дигидроксипропил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	456.2	E: 1.40 F: 1.38	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.04 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.86 (t, J=5.6 Гц, 1H), 4.66 (dd, J=14.2, 3.7 Гц, 1H), 4.48 (dd, J=14.2, 8.1 Гц, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 2H)
150		1-(оксан-4-илметил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	480.0	E: 1.80 F: 1.79	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.15 - 8.05 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 3H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.48 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 1.50 - 1.26 (m, 4H)
151		1-(2-метоксиэтил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	440.2	E: 1.73 F: 1.73	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.8, 1.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.78 (dd, J=7.8, 1.0 Гц, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.0 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.75 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.88 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.23 (s, 3H)
152		1-(окситан-2-илметил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	452.2	E: 1.61 F: 1.61	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.14 - 8.05 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 3H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.50 (dd, J=8.5, 1.1 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.4 Гц, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.90 (dd, J=14.9, 6.3 Гц, 1H), 4.80 (dd, J=14.9, 3.9 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J=8.4, 7.0, 5.8 Гц, 1H), 4.30 (dt, J=9.0, 5.9 Гц, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H)
153		1-(2-гидроксипропил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	440.2	E: 1.55 F: 1.55	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.8, 1.2 Гц, 1H), 8.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.12 - 8.06 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (t, J=7.4 Гц, 1H), 5.02 (d, J=5.0 Гц, 1H), 4.47 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.3 Гц, 3H)
154		1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	484.3	E: 1.66 F: 1.66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.8, 1.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.14 - 8.06 (m, J=8.5 Гц, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.51 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.75 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.96 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.51 (dd, J=5.6, 3.7 Гц, 2H), 3.13 (s, 3H)

155		1-(2-(2-гидроксиэтил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	426.2	E: 1.43 F: 1.42	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13 - 8.07 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.98 (t, J=5.5 Гц, 1H), 4.62 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.94 (q, J=5.5 Гц, 2H)
156		1-[2-(оксан-4-ил)этил]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	494.3	E: 1.96 F: 1.92	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.12 - 8.07 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.63 - 7.57 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.52 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.62 (t, J=7.4 Гц, 2H), 3.83 (dd, J=11.3, 3.0 Гц, 2H), 3.25 (t, J=11.0 Гц, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.67 (d, J=12.9 Гц, 2H), 1.53 (ddt, J=14.4, 7.2, 3.8 Гц, 1H), 1.26 (qd, J=12.2, 4.5 Гц, 2H)
157		1-[2-(бензилокси)этил]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	516.3	E: 2.08 F: 2.11	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.12 - 8.07 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.96 - 7.84 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.64 - 7.58 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.50 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 4.81 (t, J=5.1 Гц, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (t, J=5.2 Гц, 2H)
158		6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	472.2	E: 1.65 F: 1.66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.23 (dd, J=8.8, 5.5 Гц, 1H), 8.09 - 8.05 (m, J=8.8 Гц, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.73 (dd, J=9.9, 1.9 Гц, 1H), 7.63 - 7.58 (m, J=8.8 Гц, 2H), 7.21 (td, J=9.1, 1.9 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)
159		6-фтор-1-(оксипан-3-илметил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	470.3	E: 1.74 F: 1.71	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.41 - 8.31 (m, 1H), 8.24 (dd, J=8.9, 5.4 Гц, 1H), 8.15 - 8.01 (m, J=8.5 Гц, 2H), 8.01 - 7.85 (m, 3H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.66 - 7.52 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.24 (td, J=9.1, 1.9 Гц, 1H), 4.85 (d, J=7.4 Гц, 2H), 4.69 (dd, J=7.7, 6.3 Гц, 2H), 4.54 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 1H)
160		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пиридин-2-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	473.3	A: 10.97 B: 10.36	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 1H), 8.42 - 8.23 (m, 2H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Гц, 1H), 5.97 (s, 2H)
161		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пиридин-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	473.3	A: 8.60 B: 9.15	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.1 Гц, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.28 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.98 - 7.89 (m, 3H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 2H)
162		1-[3-(бензилокси)пропил]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	530.3	E: 2.15 F: 2.14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.12 - 8.07 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.79 (t, J=9.5 Гц, 2H), 7.62 - 7.56 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.50 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 6H), 4.67 (t, J=6.9 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.45 (t, J=5.9 Гц, 2H), 2.24 (t, J=6.5 Гц, 2H)
163		1-(3-метоксипропил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	454.2	E: 1.78 F: 1.77	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13 - 8.06 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.79 (t, J=9.1 Гц, 2H), 7.64 - 7.57 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.63 (t, J=6.9 Гц, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.18 (t, J=6.5 Гц, 2H)

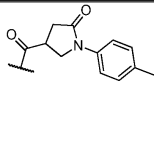
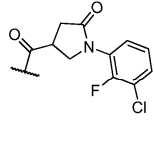
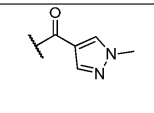
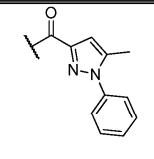
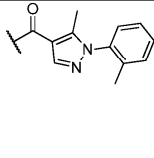
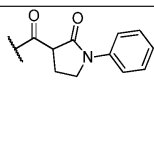
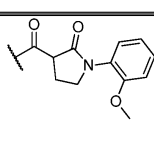
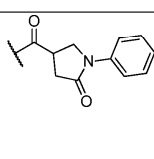
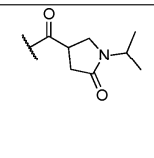
164		1-(3-гидроксипропил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1H-индазол- 3-карбоксамид	440.3	E: 1.48 F: 1.48	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.15 - 8.08 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.62 - 7.57 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.51 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.70 (t, J=5.0 Гц, 1H), 4.64 (t, J=7.0 Гц, 2H), 3.45 (q, J=5.8 Гц, 2H), 2.09 (t, J=6.6 Гц, 2H)
165		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1-(пиридин- 4-илметил)-1H-индазол- 3-карбоксамид	473.3	E: 1.20 F: 1.58	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.65 (d, J=5.2 Гц, 2H), 8.32 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.16 - 8.03 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.64 - 7.58 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.54 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 6.04 (s, 2H)
166		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1H-пирроло [3,2-с]пиридин-3- карбоксамид	382.2	E: 0.96 F: 1.03	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13.18 (br. s., 1H), 12.86 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.58 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (d, J=6.1 Гц, 1H), 8.35 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.05 (d, J=6.3 Гц, 1H), 8.01 - 7.97 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.66 - 7.60 (m, J=8.3 Гц, 2H), 6.57 (br. s., 1H)
167		5-фтор-1-(2-гидрокси-2- метилпропил)- <i>N</i> -[4-(4- оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1H-индазол- 3-карбоксамид	472.2	E: 1.63 F: 1.64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.12 - 8.05 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.86 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.63 - 7.57 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.41 (t, J=9.1 Гц, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)
168		1-(оксан-2-илметил)- <i>N</i> - [4-(4-оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1H-индазол- 3-карбоксамид	480.2	E: 2.04 F: 2.04	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.14 - 8.08 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.49 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, J=11.0 Гц, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.65 (d, J=12.4 Гц, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 4H)
169		1-(2-гидрокси-2- метилпропил)- <i>N</i> -[4-(4- оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-3- карбоксамид	454.2	E: 1.41 F: 1.46	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.79 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.63 - 7.55 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 1.11 (s, 6H)
170		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1-[3- илметил]-1H-индазол-3- карбоксамид энантиомер 1	466.3	E: 1.80 F: 1.80	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (br. s., 1H), 10.46 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=6.6 Гц, 1H), 8.26 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.11 - 8.04 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.62 - 7.57 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.53 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 4.57 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 2.96 (br. s., 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.72 (br. s., 1H)
171		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4- дигидрофталазин-1- ил)фенил]-1-[оксолан-3- илметил]-1H-индазол-3- карбоксамид энантиомер 2	466.3	E: 1.80 F: 1.80	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (br. s., 1H), 10.46 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.26 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.12 - 8.03 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.98 - 7.84 (m, 3H), 7.78 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.65 - 7.57 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 4.57 (d, J=6.6 Гц, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.96 (br. s., 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.72 (br. s., 1H)

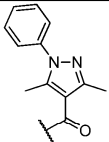
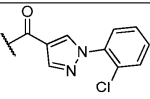
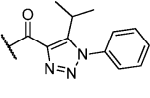
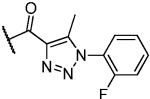
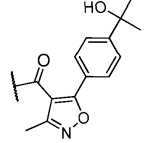
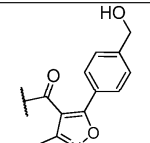
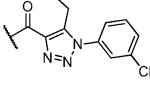
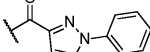
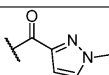
172		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	470.1	E: 1.44 F: 1.44	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.84 (br. s., 1H), 10.12 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.19 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.78 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.38 (d, J=9.6 Гц, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.83 (br. s., 2H), 3.16 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 6H)
173		5-фтор- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	484.2	E: 1.81 F: 1.81	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.82 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=6.6 Гц, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.90 (br. s., 3H), 7.78 (br. s., 1H), 7.60 (d, J=6.6 Гц, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 4.58 (br. s., 2H), 3.85 (br. s., 1H), 3.69 (d, J=8.0 Гц, 2H), 3.57 (br. s., 1H), 2.94 (br. s., 1H), 1.95 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H)
174		6-фтор- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	484.3	E: 1.83 F: 1.83	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.82 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.26 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.91 (br. s., 2H), 7.83 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.60 (d, J=6.9 Гц, 2H), 7.24 (t, J=8.5 Гц, 1H), 4.53 (br. s., 2H), 3.85 (br. s., 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.57 (br. s., 1H), 2.94 (br. s., 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H)
175		6-(2-метоксизетокси)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	456.2	E: 1.45 F: 1.45	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.81 (br. s., 1H), 10.11 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.18 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.79 (br. s., 1H), 7.58 (d, J=5.2 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.6 Гц, 1H), 4.21 (br. s., 2H), 3.71 (br. s., 2H)
176		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	495.3	E: 1.05 F: 1.05	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.81 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.6, 1.5 Гц, 1H), 8.21 (d, J=9.6 Гц, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.39 (dd, J=9.6, 1.9 Гц, 1H), 4.28 (br. s., 2H), 2.89 (s, 4H), 1.82 (br. s., 4H)
177		6-[2-(диметиламино)этокси]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	469.2	E: 1.04 F: 1.05	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.82 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.24 (d, J=9.6 Гц, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 4H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.41 (dd, J=9.5, 2.1 Гц, 1H), 4.45 (t, J=5.0 Гц, 2H), 3.57 (t, J=4.7 Гц, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 6H)
178		5-фтор-1-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	454.2	E: 1.71 F: 1.71	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.84 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 5H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.3 Гц, 1H), 7.33 (td, J=9.3, 2.3 Гц, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.79 (d, J=1.1 Гц, 3H)
179		6-фтор-1-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	454.2	E: 1.71 F: 1.71	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.84 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 5H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (dd, J=10.2, 1.9 Гц, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 1.92 (d, J=1.4 Гц, 3H), 1.80 (d, J=1.4 Гц, 3H)
180		6-фтор-5-метокси- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-бензофуран-2-карбоксамид	430.1	E: 1.61 F: 1.61	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 12.83 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, J=8.8 Гц, 2H), 7.56 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H)

181		5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	470.1	A: 6.62 B: 5.93	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, J=7.5 Гц, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 4H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 6.82 (dd, J=7.5, 2.6 Гц, 1H), 1.25 (s, 6H)
182		5-метокси- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	412.1	E: 1.30 F: 1.37	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.33 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 6.90 - 6.74 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 3H)
183		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	495.2	E: 1.08 F: 1.07	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.08 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.64 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.33 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 6.79 (d, J=4.9 Гц, 1H), 4.20 (br. s., 2H), 3.65 - 3.42 (m, 4H), 2.87 (d, J=4.6 Гц, 2H), 1.86 (br. s., 1H), 1.68 (br. s., 4H)
184		5-(2-метоксизтокси)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	456.1	E: 1.37 F: 1.35	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.33 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.03 - 7.83 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 3H), 6.80 (d, J=7.3 Гц, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.58 (d, J=7.6 Гц, 3H)
185		5-(2-гидроксипропокси)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	456.2	E: 1.26 F: 1.26	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.80 - 8.60 (m, 2H), 8.34 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 4H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.67 - 3.41 (m, 1H), 1.39 - 1.14 (m, 3H)
186		5-(2-гидроксизтокси)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	412.2	E: 1.15 F: 1.15	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 4H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 6.81 (dd, J=7.4, 2.7 Гц, 1H), 4.14 (t, J=4.7 Гц, 2H), 3.79 (d, J=4.4 Гц, 2H)
187		5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	511.1	E: 1.30 F: 1.06	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 4H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.57 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.81 (d, J=5.0 Гц, 1H), 4.23 (t, J=5.2 Гц, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H)
188		6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	511.1	E: 1.34 F: 1.07	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.13 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.17 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 4H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.37 (d, J=9.8 Гц, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.59 (br. s., 4H), 2.73 (d, J=5.0 Гц, 2H)
189		5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид	422.2	E: 1.51 F: 1.51	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.51 - 8.26 (m, 2H), 8.01 - 7.87 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 7H), 2.57 (s, 3H)
190		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид	476.3	E: 1.67 F: 1.67	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.35 (br. s., 2H), 7.89 (d, J=8.1 Гц, 4H), 7.75 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 5H), 7.56 (br. s., 2H)

191		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоксамид	408.3	E: 1.48 F: 1.47	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.55 - 8.17 (m, 2H), 7.92 (dd, J=13.6, 8.2 Гц, 6H), 7.77 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.56 (t, J=7.9 Гц, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 1H)
192		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-фенил-1Н-пиразол-4-карбоксамид	422.3	E: 1.38 F: 1.38	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.72 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 6H), 3.71 (s, 3H)
193		3-(3-хлор-2-фторфенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамид	463.2	E: 1.69 F: 1.70	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 4H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.34 (t, J=7.9 Гц, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 3.81 (d, J=10.4 Гц, 2H), 3.39 (d, J=5.7 Гц, 1H)
194		5-(2-гидрокси-3-метоксипропокси)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	486.1	A: 5.99 B: 5.45	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.01 - 7.86 (m, 4H), 7.78 (dd, J=7.7, 0.8 Гц, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 6.81 (dd, J=7.4, 2.8 Гц, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 3H)
195		1-(3-метилфенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-имидазол-4-карбоксамид	422.1	A: 8.34 B: 7.46	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)
196		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-3-фенил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамид	411.2	E: 1.56 F: 1.58	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 4H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 5.32 (dd, J=10.4, 7.9 Гц, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H)
197		1-(2-метоксифенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пиразол-4-карбоксамид	438.3	E: 1.51 F: 1.51	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.67 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.13 (t, J=7.6 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H)
198		1-(3-хлорфенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пиразол-4-карбоксамид	442.2	E: 1.75 F: 1.75	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.96 - 7.87 (m, 5H), 7.77 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.1 Гц, 1H)
199		5-хлор- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоксамид	442.2	E: 1.62 F: 1.62	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 7H)
200		1-бензил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пиразол-4-карбоксамид	422.2	E: 1.44 F: 1.44	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 5.40 (s, 2H)

201		5-(адамантан-1-ил)-1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	480.3	E: 2.20 F: 2.21	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.06 (br. s., 3H), 2.00 (br. s., 6H), 1.84 - 1.65 (m, 6H)
202		1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	474.2	E: 1.72 F: 1.72	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 4H), 7.84 (t, J=7.1 Гц, 1H), 7.76 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.64 (t, J=6.9 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.46 (t, J=7.9 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H)
203		1-(3-метоксифенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	438.2	E: 1.56 F: 1.64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 10.31 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 5H), 7.83 (dd, J=4.8, 3.4 Гц, 2H), 7.77 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.05 (s, 3H)
204		1-этил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	360.2	E: 1.34 F: 1.36	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.74 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.80 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.26 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.44 (t, J=7.3 Гц, 3H)
205		1,5-диметил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	360.2	E: 1.30 F: 1.32	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.90 (quin, J=6.9 Гц, 2H), 7.74 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
206		5-трет-бутил-1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	402.2	E: 1.68 F: 1.72	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 4H), 7.74 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)
207		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамид	422.2	E: 1.70 F: 1.75	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)
208		1-бензил-5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	436.2	E: 1.73 F: 1.76	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.3 Гц, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)
209		1-(3-метилфенил)-2-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	439.2	E: 1.63 F: 1.66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.47 - 8.30 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.83 - 7.78 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.72 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.59 - 7.52 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.99 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (t, J=8.7 Гц, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

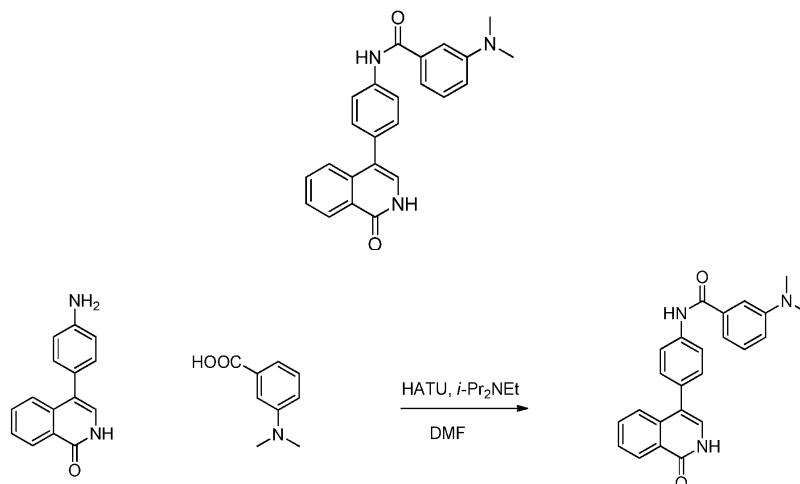
210		1-(4-метилфенил)-5-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	439.2	E: 1.49 F: 1.50	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.43 - 8.25 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.70 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.53 (t, J=8.4 Гц, 4H), 7.24 - 7.15 (m, J=8.2 Гц, 2H), 4.09 (t, J=9.3 Гц, 1H), 3.98 (dd, J=9.8, 6.1 Гц, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 3H), 2.27 (s, 3H)
211		1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	477.2	E: 1.48 F: 1.49	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.70 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.46 (t, J=6.9 Гц, 1H), 7.28 (t, J=8.4 Гц, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 2.85 - 2.63 (m, 3H)
212		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	346.2	E: 1.09 F: 1.10	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 4H), 7.74 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H)
213		5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамид	422.2	E: 1.73 F: 1.77	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)
214		5-метил-1-(2-метилфенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	436.2	E: 1.64 F: 1.67	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 2H), 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (t, J=6.9 Гц, 1H), 7.31 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
215		2-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенилпирролидин-3-карбоксамид	425.1	E: 1.50 F: 1.52	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.72 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.69 - 7.62 (m, J=7.9 Гц, 2H), 7.59 - 7.52 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.40 (t, J=7.9 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H)
216		1-(2-метоксифенил)-2-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамид	455.1	E: 1.43 F: 1.45	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.45 - 8.25 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.11 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.98 (t, J=7.6 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H)
217		5-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенилпирролидин-3-карбоксамид	425	E: 1.93 F: 1.97	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.70 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.68 - 7.62 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.57 - 7.51 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.38 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.15 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.13 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=9.8, 5.8 Гц, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H)
218		5-оксо- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид	391.1	E: 1.63 F: 1.66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 1H), 8.02 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.66 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.14 (dt, J=13.7, 6.8 Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.43 (dd, J=9.8, 6.1 Гц, 1H), 3.32 (t, J=7.2 Гц, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.08 (d, J=7.0 Гц, 3H)

219		3,5-диметил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид	436.3	E: 1.44 F: 1.53	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.34 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.76 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
220		1-(2-хлорфенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	442.1	E: 1.59 F: 1.61	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 2H), 7.95 - 7.91 (m, 3H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H)
221		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-5-(пропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	451.3	E: 1.84 F: 1.84	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.69 (d, J=3.7 Гц, 3H), 7.59 (d, J=8.1 Гц, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 1.33 (d, J=7.1 Гц, 6H)
222		1-(2-фторфенил)-5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	441.2	E: 1.66 F: 1.66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.11 - 8.02 (m, J=8.4 Гц, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 3H), 7.64 (t, J=9.1 Гц, 1H), 7.60 - 7.56 (m, J=8.4 Гц, 2H), 7.52 (t, J=7.6 Гц, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H)
223		5-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-3-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамид	481.2	E: 1.47 F: 1.42	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.91 (t, J=5.7 Гц, 2H), 7.84 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Гц, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.43 (s, 6H)
224		5-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамид	453.2	E: 1.33 F: 1.36	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 10.76 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.86 - 7.73 (m, 5H), 7.60 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.33 (br. s., 1H), 4.56 (d, J=4.4 Гц, 2H), 2.40 (s, 3H)
225		1-(3-хлорфенил)-5-этил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	470.3	E: 1.61 F: 1.61	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.11 - 8.04 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 3H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, J=8.5 Гц, 2H), 3.03 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.09 (t, J=7.5 Гц, 3H)
226		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамид	408.1	E: 1.58 F: 1.67	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.04 (dd, J=8.1, 4.4 Гц, 4H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 4H), 7.42 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.08 (d, J=2.4 Гц, 1H)
227		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	346.1	E: 1.07 F: 1.07	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.96 - 7.83 (m, 3H), 7.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.80 (d, J=2.0 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H)

228		3-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид	422.2	E: 1.66 F: 1.66	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 4H), 7.82 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 1H)
229		1-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-пропил-1H-пиразол-3-карбоксамид	388.1	E: 1.49 F: 1.49	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.99 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.65 (sxt, J=7.4 Гц, 2H), 0.97 (t, J=7.2 Гц, 3H)
230		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамид	408.2	E: 1.23 F: 1.49	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.14 - 8.06 (m, J=7.6 Гц, 2H), 8.04 - 7.97 (m, 3H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.61 - 7.54 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.52 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7.44 (t, J=7.3 Гц, 1H)
231		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-5-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	451.1	E: 1.93 F: 1.95	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0 Гц, 1H), 8.10 - 8.00 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, J=8.5 Гц, 2H), 3.00 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3 Гц, 3H)
232		5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-[3-(трифтомметил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	491.1	E: 1.92 F: 1.91	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 4H), 7.96 - 7.87 (m, 3H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Гц, 2H)
233		1-этил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-имидазол-5-карбоксамид	360.2	E: 1.04 F: 1.18	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 6H), 7.74 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.36 (q, J=6.9 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Гц, 3H)
234		<i>N</i> -(1-трет-бутил-3-[[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]карбамоил]-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-карбоксамид	508.2	E: 1.41 F: 1.71	1H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.4 Гц, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.80 (d, J=5.7 Гц, 2H), 7.74 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 2H), 1.63 (s, 9H)
235		1-трет-бутил-5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	402.2	E: 1.67 F: 1.68	1H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)
236		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксамид	408.2	E: 1.48 F: 1.44	1H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.40 - 8.25 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 3H), 7.70 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 5H), 7.07 (s, 1H)

237		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	410.2	E: 1.01 F: 1.11	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.78 (d, J=4.0 Гц, 1H), 8.36 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.24 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 3H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Гц, 3H)
238		2-(2,3-дихлорфенил)-5-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	491.2	E: 2.07 F: 1.97	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.02 - 7.97 (m, J=8.4 Гц, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.74 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.64 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.60 - 7.56 (m, J=8.8 Гц, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H)
239		1-(2-циано-5-метоксифенил)- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	464.2	E: 1.38 F: 1.30	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Гц, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.4 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H)
240		<i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	410.3	E: 1.08 F: 1.10	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.23 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Гц, 3H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Гц, 3H), 3.90 (s, 1H)
241		4-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид	494.1	E: 1.85 F: 2.00	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.80 (br. s., 1H), 9.89 (br. s., 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 3H), 7.84 - 7.79 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 2.79 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (quin, J=6.2 Гц, 2H)
242		2-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-имидазол-4-карбоксамид	346.2	E: 1.07 F: 0.92	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.00 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.03 - 7.97 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, J=8.2 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H)
243		4-метил- <i>N</i> -[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-(фениламино)-1,3-тиазол-5-карбоксамид	454.2	E: 1.85 F: 2.00	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.74 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.64 - 7.60 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.58 - 7.53 (m, J=8.2 Гц, 2H), 7.35 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.25 (br. s., 2H), 7.15 (br. s., 2H), 7.05 (br. s., 2H), 2.06 (s, 3H)

Пример 244. 3-(Диметиламино)-*N*-[4-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил]бензамид, TFA



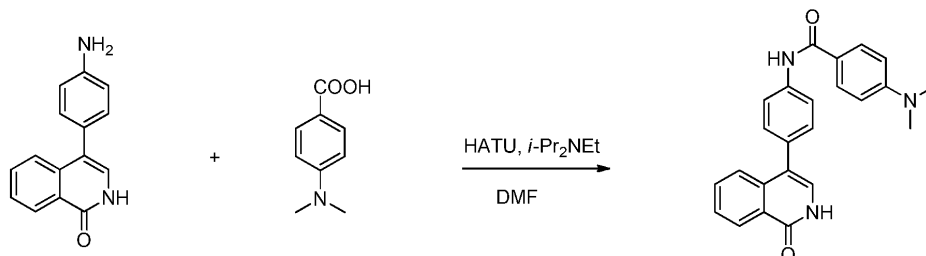
Промежуточное соединение 66 (15 мг, 0.043 ммоль), 3-(диметиламино)бензойную кислоту (14 мг, 0.086 ммоль) и HATU (24 мг, 0.064 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). Добавляли DIEA (0.037 мл, 0.21 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 244 (9 мг, выход 41%).

MS (ESI) *m/z*: 384.1 (M+H)⁺;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.43 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.30 (dd, $J=8.0, 0.8$ Гц, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.09 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 2.98 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 5.63 мин (Метод А), 5.22 мин (Метод В).

Пример 245. 4-(Диметиламино)-N-(4-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)бензамид, соль муравьиной кислоты



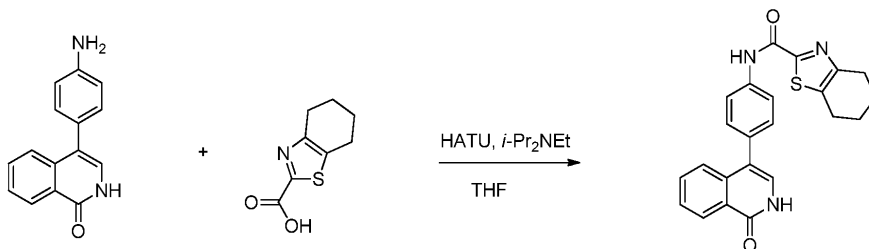
В соответствии со способом получения Примера 244, реакцией сочетания промежуточного соединения 66 (15 мг, 0.043 ммоль) и 4-(диметиламино)бензойной кислоты (14.15 мг, 0.086 ммоль) получали Пример 245 (2.1 мг, выход 11%).

MS (ESI) m/z : 384.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.42 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Гц, 4H), 7.71 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.38 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.08 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 3.01 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.51 мин (Метод Е), 1.71 мин (Метод F).

Пример 246. N-(4-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-карбоксамид



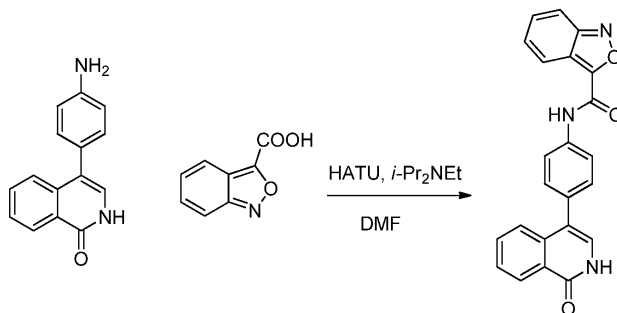
В соответствии со способом получения Примера 244, реакцией сочетания промежуточного соединения 66 (15 мг, 0.043 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-карбоновой кислоты (12 мг, 0.064 ммоль) получали Пример 246 (7.9 мг, выход 46%).

MS (ESI) m/z : 402.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.51 (br. s., 1H), 10.86 (br. s., 1H), 8.29 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.71 (br. s., 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.10 (br. s., 1H), 2.95-2.81 (m, 4H), 1.85 (br. s., 4H);

ВЭЖХ RT = 2.02 мин (Метод Е), 2.02 мин (Метод F).

Пример 247. N-(4-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)бензо[c]изоксазол-3-карбоксамид



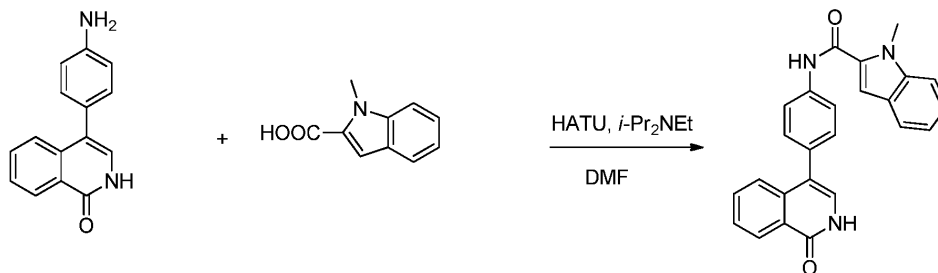
В соответствии со способом получения Примера 244, реакцией сочетания промежуточного соединения 66 (15 мг, 0.043 ммоль) и бензо[c]изоксазол-3-карбоновой кислоты (10.5 мг, 0.064 ммоль) получали Пример 247 (4 мг, выход 19%).

MS (ESI) m/z : 382.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.46 (br. s., 1H), 11.25 (br. s., 1H), 8.31 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 7.83 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 7.47 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.13 (d, $J=5.5$ Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 8.83 мин (Метод А), 7.54 мин (Метод В).

Пример 248. 1-Метил-N-(4-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)-1Н-индол-2-карбоксамид



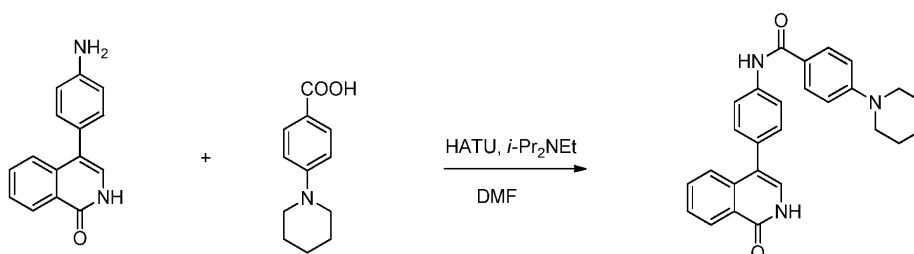
В соответствии со способом получения Примера 244, реакцией сочетания промежуточного соединения 66 (15 мг, 0.043 ммоль) и 1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (11.3 мг, 0.064 ммоль) получали Пример 248 (1.4 мг, выход 8%).

MS (ESI) m/z : 394.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.44 (br. s., 1H), 10.44 (br. s., 1H), 8.31 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.92-7.88 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.71 (br. s., 2H), 7.64-7.51 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.15 (t, J=7.0 Гц, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 4.04 (br. s., 3H);

ВЭЖХ RT = 1.96 мин (Метод Е), 1.94 мин (Метод F).

Пример 249. N-(4-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)-4-(пиперидин-1-ил)бензамид



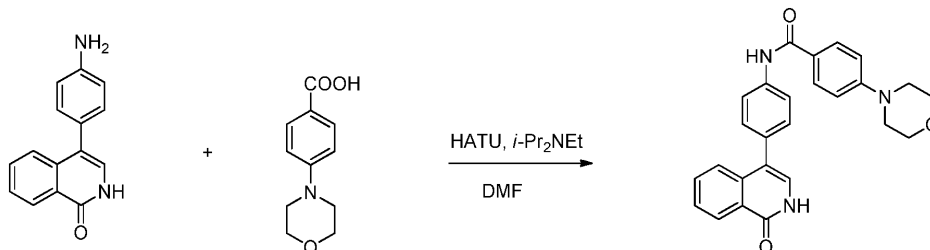
В соответствии со способом получения Примера 244, реакцией сочетания промежуточного соединения 66 (15 мг, 0.043 ммоль) и 4-(пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (12 мг, 0.059 ммоль) получали Пример 249 (4.8 мг, выход 26%).

MS (ESI) m/z : 424.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.43 (br. s., 1H), 10.03 (br. s., 1H), 8.30 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.93-7.85 (m, 4H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Гц, 2H), 1.60 (br. s., 6H);

ВЭЖХ RT = 1.39 мин (Метод Е), 1.97 мин (Метод F).

Пример 250. 4-Морфолино-N-(4-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)бензамид



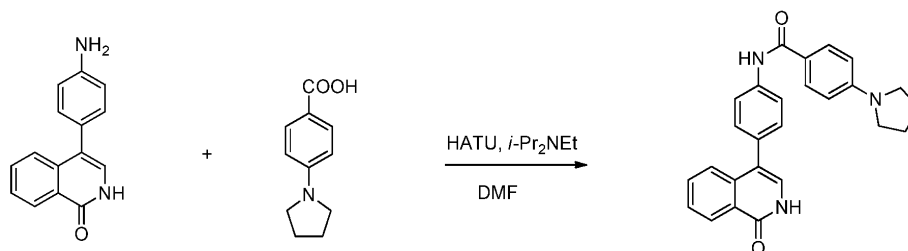
В соответствии со способом получения Примера 244, реакцией сочетания промежуточного соединения 66 (13 мг, 0.037 ммоль) и 4-морфолинобензойной кислоты (11.54 мг, 0.056 ммоль) получали Пример 250 (3.7 мг, выход 22%).

MS (ESI) m/z : 422.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.41 (br. s., 1H), 10.08 (br. s., 1H), 8.30 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.02-7.86 (m, 4H), 7.71 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.11-7.02 (m, 3H), 3.76 (br. s., 4H), 3.27 (br. s., 4H);

ВЭЖХ RT = 1.51 мин (Метод Е), 1.51 мин (Метод F).

Пример 251. N-(4-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)-4-(пирролидин-1-ил)бензамид



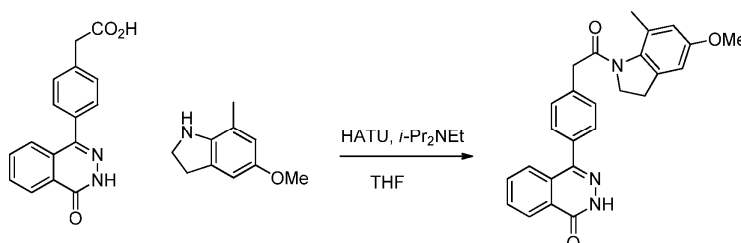
В соответствии со способом получения Примера 244, реакцией сочетания промежуточного соединения 66 (13 мг, 0.037 ммоль) и 4-(пирролидин-1-ил)бензойной кислоты (10.65 мг, 0.056 ммоль) получали Пример 251 (0.4 мг, выход 3%).

MS (ESI) m/z : 410.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.30 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=7.7$ Гц, 4H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.61 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 3.90 (s, 1H), 1.99 (br. s., 4H);

ВЭЖХ RT = 1.92 мин (Метод Е), 1.91 мин (Метод F).

Пример 252. 4-(4-(2-(5-Метокси-7-метилиндолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



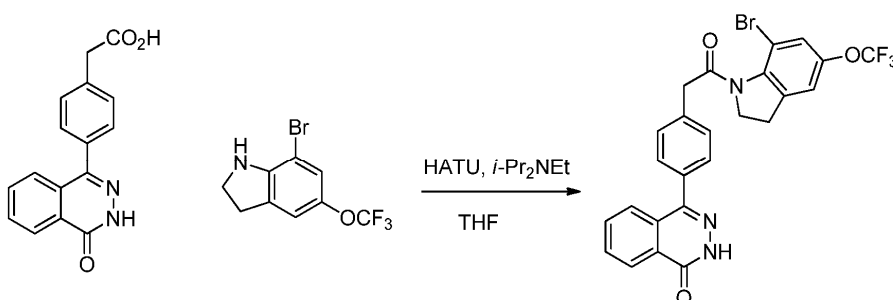
Промежуточное соединение 1 (15 мг, 0.038 ммоль), 5-метокси-7-метилиндолин (9.3 мг, 0.057 ммоль) и HATU (21.8 мг, 0.057 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). В эту смесь добавляли DIEA (0.017 мл, 0.095 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 252 (11 мг, выход 65%).

MS (ESI) m/z : 426.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.34 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 7.98-7.85 (m, 2H), 7.71 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 7.63-7.54 (m, $J=7.4$ Гц, 2H), 7.50-7.42 (m, $J=7.4$ Гц, 2H), 6.72 (br. s., 1H), 6.57 (br. s., 1H), 4.12 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.00 (br. s., 2H), 3.71 (s, 3H), 2.97 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.13 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.77 мин (Метод Е), 1.76 мин (Метод F).

Пример 253. 4-(4-(2-(7-Бром-5-(трифторметокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



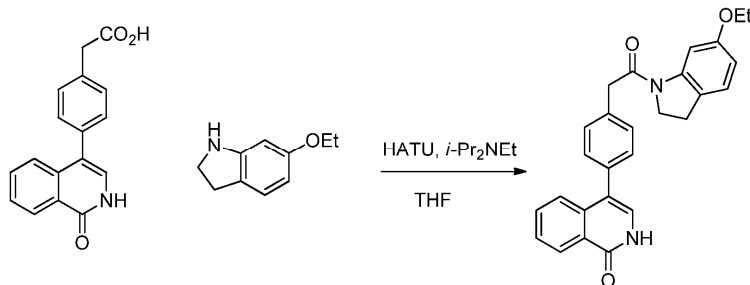
В соответствии со способом получения Примера 252, реакцией сочетания промежуточного соединения 1 (15 мг, 0.038 ммоль) и 7-бром-5-(трифторметокси)индолина, HCl (18.2 мг, 0.057 ммоль), получали Пример 253 (11 мг, выход 54%).

MS (ESI) m/z : 544.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.34 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 8.00-7.82 (m, 2H), 7.71 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.40 (br. s., 1H), 4.22 (t, $J=7.3$ Гц, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.15 (t, $J=7.2$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 2.08 мин (Метод Е), 2.06 мин (Метод F).

Пример 254. 4-(4-(2-(6-Этоксииндолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)изохинолин-1(2H)-он



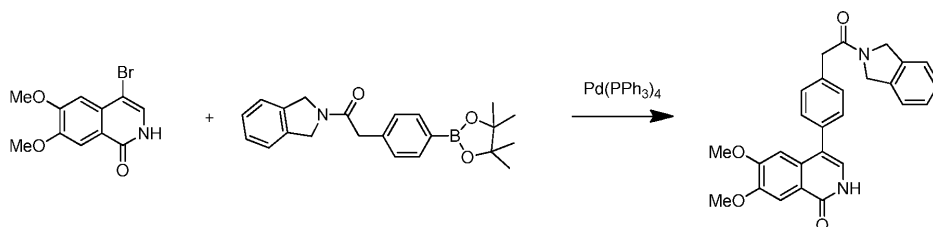
В соответствии со способом получения Примера 252, реакцией сочетания промежуточного соединения 67 (12 мг, 0.043 ммоль) и 6-этоксииндолина (0.430 мл, 0.086 ммоль) получали Пример 254 (10.5 мг, выход 55%).

MS (ESI) m/z : 425.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.44 (br. s., 1H), 8.30 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.54 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.40 (s, 4H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.55 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.23 (t, $J=7.8$ Гц, 2H), 3.95 (q, $J=6.6$ Гц, 2H), 3.91 (br. s., 2H), 3.08 (t, $J=8.0$ Гц, 2H), 1.29 (t, $J=6.7$ Гц, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.95 мин (Метод Е), 1.95 мин (Метод F).

Пример 255. 4-(4-(2-(Изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)фенил)-6,7-диметоксиизохинолин-1(2H)-он



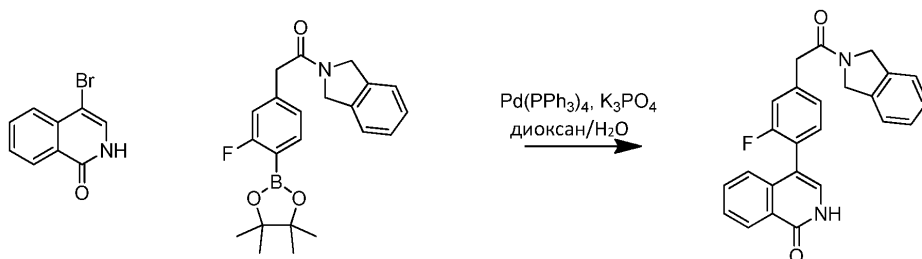
К промежуточному соединению 68 (20 мг, 0.070 ммоль), промежуточному соединению 9 (25.6 мг, 0.070 ммоль) и K_3PO_4 (37.4 мг, 0.176 ммоль) добавляли диоксан (3 мл) и воду (0.333 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (4.1 мг, 3.5 ммоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 255 (7.5 мг, выход 24%).

MS (ESI) m/z : 441.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.30 (br. s., 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 6H), 7.31 (br. s., 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.96 (br. s., 2H), 4.69 (br. s., 2H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.84 (br. s., 2H), 3.72 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.62 мин (Метод Е), 1.62 мин (Метод F).

Пример 256. 4-(2-Фтор-4-(2-(Изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)фенил)изохинолин-1(2H)-он



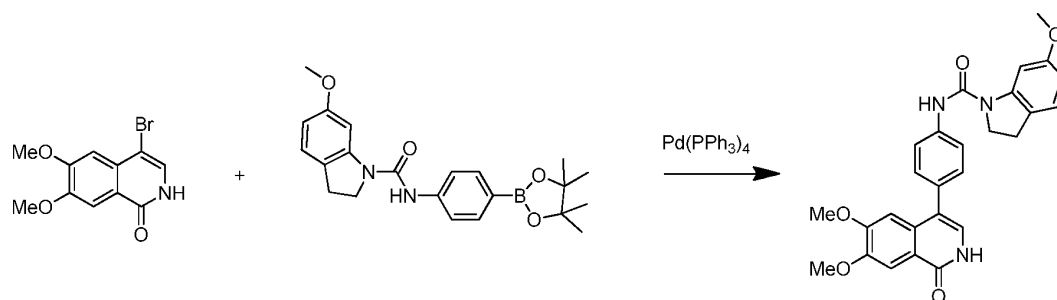
В соответствии со способом получения Примера 255, реакцией сочетания промежуточного соединения 5 (37 мг, 0.098 ммоль) и 4-бромизохинолин-1(2H)-она (20 мг, 0.089 ммоль) получали Пример 256 (6.6 мг, выход 18%).

MS (ESI) m/z : 339.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.50 (br. s., 1H), 8.28 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.69 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.53 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=4.4$ Гц, 3H), 7.34-7.20 (m, 5H), 7.16 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 2H), 4.70 (br. s., 2H), 3.88 (br. s., 2H);

ВЭЖХ RT = 1.72 мин (Метод Е), 1.70 мин (Метод F).

Пример 257. N-(4-(6,7-Диметокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)-6-метоксииндолин-1-карбоксамид



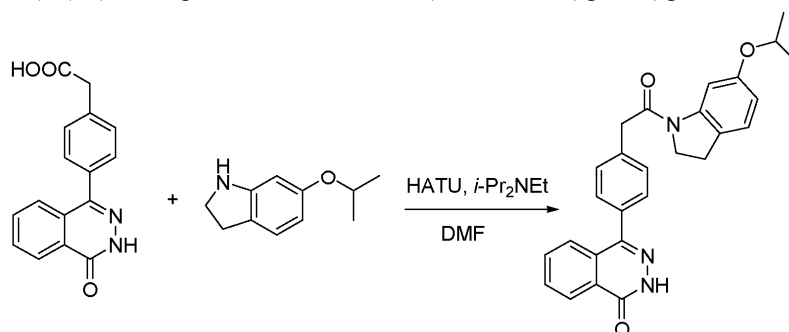
В соответствии со способом получения Примера 255, реакцией сочетания промежуточного соединения 12 (33 мг, 0.084 ммоль) и промежуточного соединения 68 (20 мг, 0.070 ммоль) получали Пример 257 (8.9 мг, выход 27%).

MS (ESI) m/z : 472.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.28 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.55 (br. s., 1H), 7.40 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.08 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.48 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.17 (t, J=8.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (t, J=8.3 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.71 мин (Метод Е), 1.70 мин (Метод F).

Пример 258. 4-(4-(2-(6-Изопропоксииндолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



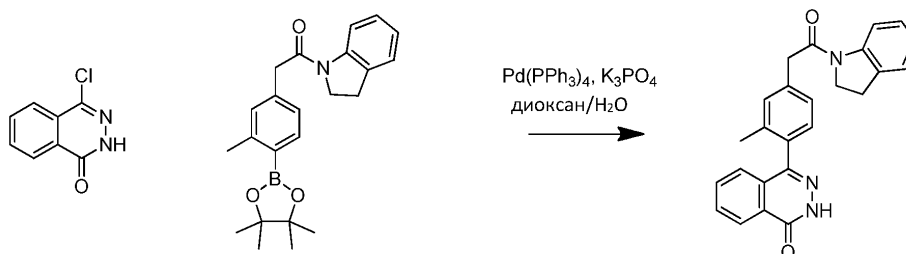
К раствору промежуточного соединения 1 (12 мг, 0.043 ммоль), промежуточного соединения 69 (12.5 мг, 0.043 ммоль) и HATU (24.4 мг, 0.064 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.037 мл, 0.21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 258 (13 мг; выход 69%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 440.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.74 (br. s., 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.10 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.55 (d, J=7.7 Гц, 1H), 4.48 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.09 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 6H);

ВЭЖХ RT = 1.93 мин (Метод Е), 191 мин (Метод F).

Пример 259. 4-(4-(2-(Индолин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он



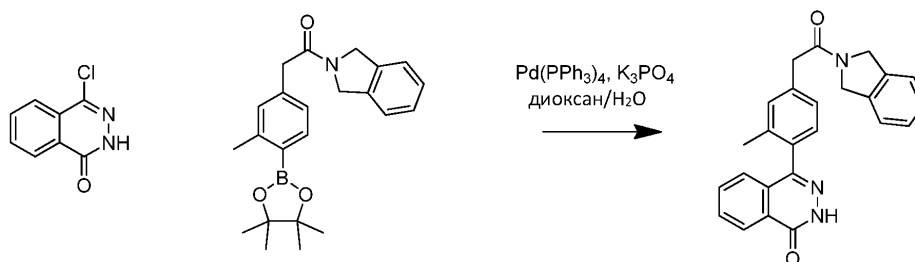
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 4-хлорфталазин-1(2H)-она (15 мг, 0.083 ммоль) и промежуточного соединения 71 (34.5 мг, 0.091 ммоль) получали 1.8 мг (5.5%) Примера 259.

MS (ESI) m/z : 396.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=3.3 Гц, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.87 (d, J=3.3 Гц, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.15 (br. s., 1H), 7.00 (br. s., 1H), 4.23 (t, J=7.8 Гц, 2H), 3.92 (br. s., 2H), 3.19 (br. s., 2H), 2.07 (br. s., 3H);

ВЭЖХ RT = 1.96 мин (Метод Е), 1.99 мин (Метод F).

Пример 260. 4-(4-(2-(Изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-2-метилфенил)фталазин-1(2H)-он



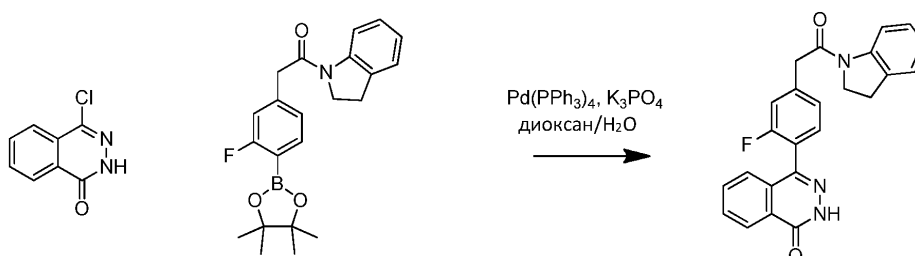
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 4-хлорфталазин-1(2H)-она (15 мг, 0.083 ммоль) и промежуточного соединения 70 (34.5 мг, 0.091 ммоль) получали 10.4 мг (32%) Примера 260.

MS (ESI) m/z : 396.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.27 (s, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.07 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.70 мин (Метод Е), 1.73 мин (Метод F).

Пример 261. 4-(2-Фтор-4-(2-(индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



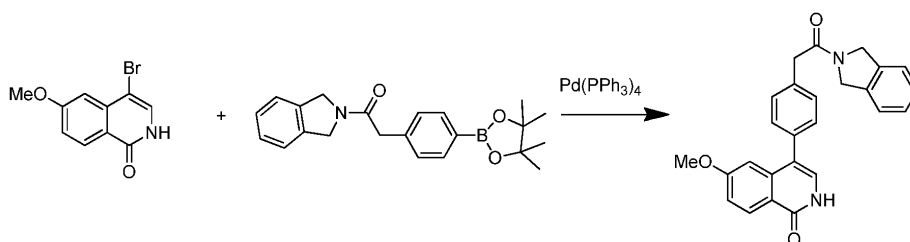
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 4-хлорфталазин-1(2H)-она (15 мг, 0.083 ммоль) и промежуточного соединения 72 (34.8 мг, 0.091 ммоль) получали 10.6 мг (31%) Примера 261.

MS (ESI) m/z : 400.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.53 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J=11.0 Гц, 1H), 7.32 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.16 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.24 (t, J=8.5 Гц, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.20 (t, J=8.4 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.81 мин (Метод Е), 1.83 мин (Метод F).

Пример 262. 4-{4-[2-(2,3-Дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-2-оксоэтил]фенил}-6-метокси-1,2-дигидроизохинолин-1-он



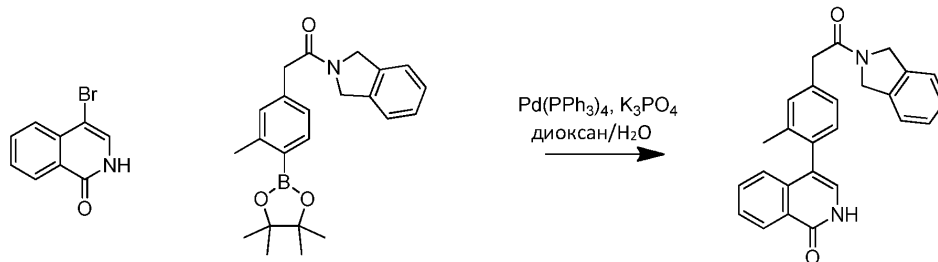
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 73 (25 мг, 0.098 ммоль) и промежуточное соединение 9 (35.7 мг, 0.098 ммоль), получали 14.4 мг (35%) Примера 262.

MS (ESI) m/z : 411.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.30 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.14 (dd, J=8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, J=2.5 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.61 мин (Метод Е), 1.62 мин (Метод F).

Пример 263. 4-(4-(2-(Изоиндолин-2-ил)-2-оксоэтил)-2-метилфенил)изохинолин-1(2H)-он



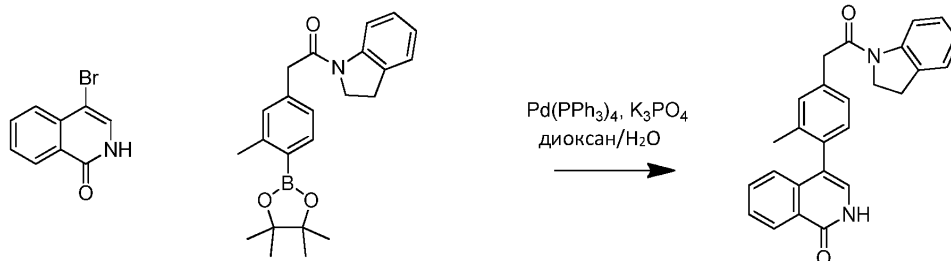
В соответствии со способом получения Примера 255, реакцией сочетания промежуточного соединения 70 (32.8 мг, 0.087 ммоль) и 4-бромизохинолин-1(2H)-она (15 мг, 0.067 ммоль) получали Пример 263 (2.1 мг, выход 8%).

MS (ESI) m/z : 395.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.40 (d, J=5.8 Гц, 1H), 8.27 (dd, J=8.0, 1.1 Гц, 1H), 7.64 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.5 Гц, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.03 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.68 мин (Метод Е), 1.67 мин (Метод F).

Пример 264. 4-(4-(2-(Индолин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилфенил)изохинолин-1(2H)-он



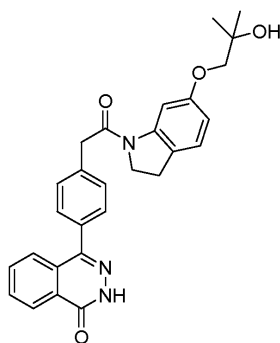
В соответствии со способом получения Примера 255, реакцией сочетания промежуточного соединения 71 (32.8 мг, 0.087 ммоль) и 4-бромизохинолин-1(2H)-она (15 мг, 0.067 ммоль) получали Пример 264 (1.7 мг, выход 6%).

MS (ESI) m/z : 395.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.41 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.28 (dd, J=8.0, 1.1 Гц, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.64 (td, J=7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (d, J=7.4 Гц, 3H), 4.23 (t, J=8.7 Гц, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.18 (t, J=8.5 Гц, 2H), 2.04 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.81 мин (Метод Е), 1.80 мин (Метод F).

Пример 265. 4-(4-(2-(6-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)фталазин-1(2H)-он



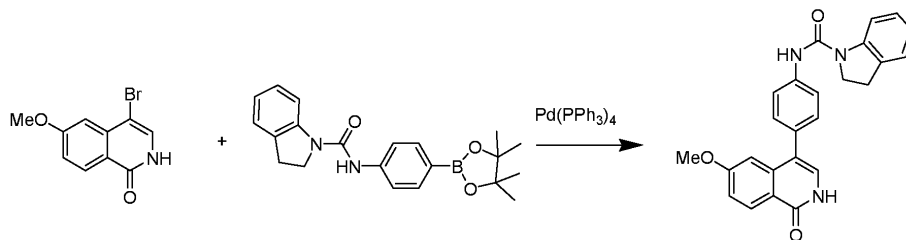
В соответствии со способом получения Примера 258, реакцией сочетания промежуточного соединения 1 (10 мг, 0.036 ммоль) и промежуточного соединения 74 (11.5 мг, 0.036 ммоль) получали Пример 265 (13.2 мг, 0.028 ммоль, выход 78%).

MS (ESI) m/z : 470.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.50-7.43 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.11 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.24 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.10 (t, J=8.4 Гц, 2H), 1.18 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.61 мин (Метод Е), 1.61 мин (Метод F).

Пример 266. N-(4-(6-Метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 73 (18 мг, 0.071 ммоль) и промежуточного соединения 10

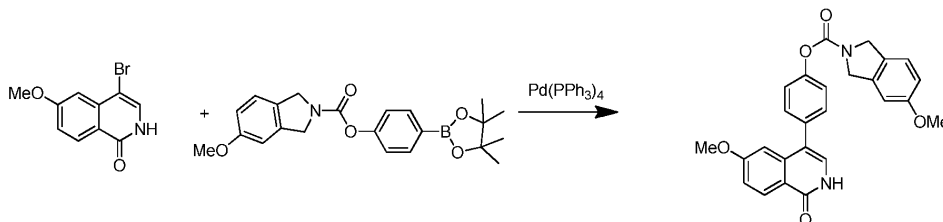
(28.4 мг, 0.078 ммоль) получали 5.3 мг (17%) Примера 266.

MS (ESI) m/z : 412.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.28 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 4.16 (t, $J=8.8$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.19 (t, $J=8.5$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.71 мин (Метод Е), 1.71 мин (Метод F).

Пример 267. 4-(6-Метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил 5-метоксииндолин-2-карбоксилат



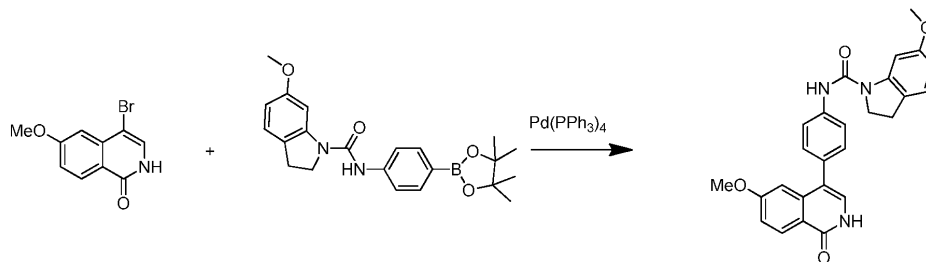
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 73 (18 мг, 0.071 ммоль) и Примера 70В (28 мг, 0.071 ммоль) получали 11.9 мг (36%) Примера 267.

MS (ESI) m/z : 443.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.33 (br. s., 1H), 8.23 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.15 (dd, $J=8.8, 2.5$ Гц, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, $J=2.2$ Гц, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.86 мин (Метод Е), 1.86 мин (Метод F).

Пример 268. 6-Метокси-N-(4-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



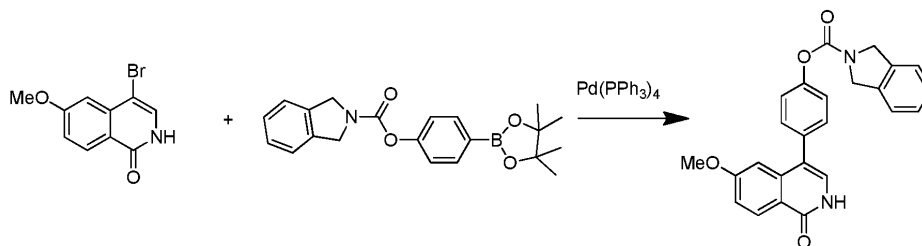
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 73 (25 мг, 0.098 ммоль) и промежуточного соединения 12 (42.7 мг, 0.108 ммоль) получали 3.9 мг (9%) Примера 268.

MS (ESI) m/z : 442.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.74-7.65 (m, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.42-7.34 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.5$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.04 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 6.48 (dd, $J=8.3, 2.5$ Гц, 1H), 4.17 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (t, $J=8.5$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.71 мин (Метод Е), 1.71 мин (Метод F).

Пример 269. 4-(6-Метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)фенил изоиндолин-2-карбоксилат



В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 73 (18 мг, 0.071 ммоль) и Примера 68В (25.9 мг, 0.071 ммоль) получали 7.1 мг (23%) Примера 269.

MS (ESI) m/z : 413.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.34 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 8.23 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.16 (dd, $J=8.8, 2.5$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.77 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.88 мин (Метод E), 1.88 мин (Метод F).

Следующие примеры в табл. 4 были получены с использованием того же способа, который показан в Примере 3. Промежуточное соединение 1 связывали с соответствующим амином. Могут быть использованы различные реагенты реакции сочетания, кроме описанных в Примере 3, таких как BOP, PyBop, EDC/HOBt или HATU.

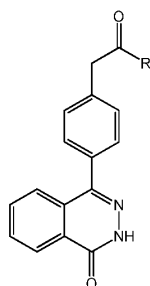
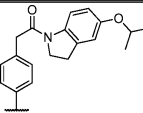
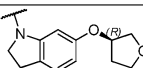
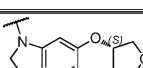
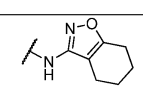
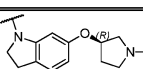
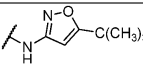
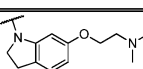
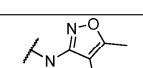


Таблица 4

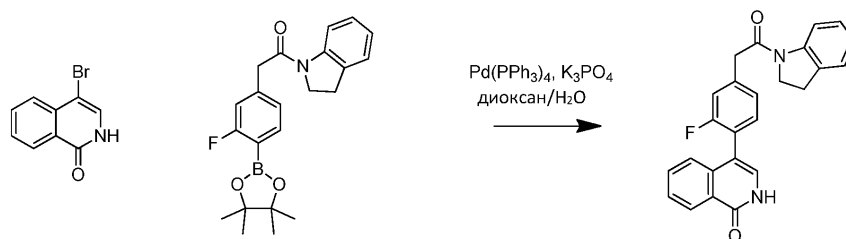
Пример	R	Наименование IUPAC	ЖХ/МС ($M+H$) ⁺	Метод ВЭЖХ RT (мин.)	¹ H ЯМР
270		4-(4-{2-оксо-2-[6-(пиридин-3-илметокси)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]этил}фенил)-1,2-дигидрофталазин-1-он	489.2	E: 1.33 F: 1.65	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 3H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (dd, $J=7.7, 5.2$ Гц, 1H), 7.59 - 7.54 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.50 - 7.43 (m, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.15 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.69 (dd, $J=8.3, 2.5$ Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.25 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 3.11 (t, $J=8.4$ Гц, 2H)
271		4-(4-{2-оксо-2-[6-(пиридин-2-илметокси)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]этил}фенил)-1,2-дигидрофталазин-1-он	489.2	E: 1.33 F: 1.70	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 4H), 7.73 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.66 (dd, $J=8.1, 2.1$ Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.24 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.10 (t, $J=8.3$ Гц, 2H)
272		4-(4-{2-оксо-2-[6-(пиридин-4-илметокси)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]этил}фенил)-1,2-дигидрофталазин-1-он	489.2	E: 1.30 F: 1.64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.8$ Гц, 2H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.51 - 7.44 (m, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 7.14 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.66 (dd, $J=8.3, 2.5$ Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.25 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.10 (t, $J=8.3$ Гц, 2H)

273		4-(4-{2-оксо-2-[5-(пропан-2-илокси)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]этил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	440.1	A: 9.77 B: 9.24	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.51 - 7.45 (m, J=8.3 Гц, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.69 (dd, J=8.8, 2.5 Гц, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.20 (t, J=8.4 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 4H), 1.29 - 1.19 (m, 6H)
274		4-[4-(2-оксо-2-{6-[(3R)-оксолан-3-илокси]-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил}этил)фенил]-1,2-дигидрофалазин-1-он	468.2	E: 1.64 F: 1.64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.52 - 7.42 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.13 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.64 - 6.50 (m, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 4.24 (t, J=8.4 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.10 (t, J=8.3 Гц, 2H), 2.16 (dd, J=13.8, 6.1 Гц, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 1H)
275		4-[4-(2-оксо-2-{6-[(3S)-оксолан-3-илокси]-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил}этил)фенил]-1,2-дигидрофалазин-1-он	468.2	E: 1.64 F: 1.61	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.51 - 7.42 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.58 - 6.51 (m, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 4.24 (t, J=8.4 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.10 (t, J=8.4 Гц, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H)
276		2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензоксазол-3-ил)ацетамид	401.2	E: 1.44 F: 1.44	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 11.08 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.59 - 7.54 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.51 - 7.44 (m, J=7.7 Гц, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 1.69 (d, J=5.8 Гц, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H)
277		4-[4-[2-(6-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил]-1,2-дигидрофалазин-1-он	481.2	E: 1.40 F: 1.40	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.49 - 7.41 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.11 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.51 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.24 (t, J=8.3 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.09 (t, J=8.1 Гц, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.62 (d, J=7.4 Гц, 1H), 2.56 (d, J=10.2 Гц, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 4H), 1.90 (s, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H)
278		N-(5-мет-бутил-1,2-оксазол-3-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	403.2	E: 1.70 F: 1.74	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.29 (br. s., 1H), 8.43 - 8.28 (m, 1H), 7.89 (dd, J=4.8, 3.4 Гц, 2H), 7.69 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.59 - 7.53 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.53 - 7.43 (m, J=7.7 Гц, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.28 (s, 9H)
279		4-[4-(2-{6-[2-(диметиламино)этокси]-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил}-2-оксоэтил)фенил]-1,2-дигидрофалазин-1-он	469.1	E: 1.27 F: 1.27	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.34 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.90 (d, J=3.6 Гц, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.50 - 7.38 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.12 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.58 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.24 (t, J=8.3 Гц, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 4H), 3.10 (t, J=8.1 Гц, 2H), 2.62 (br. s., 2H), 2.22 (s, 6H)
280		N-(диметил-1,2-оксазол-3-ил)-2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетамид	375.2	E: 1.29 F: 1.30	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 10.51 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.02 - 7.81 (m, 3H), 7.70 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.61 - 7.54 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.53 - 7.44 (m, J=7.4 Гц, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)

281		4-{4-[2-(6-((3S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	481.2	E: 1.31 F: 1.34	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.34 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.66 - 7.54 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.51 - 7.42 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.11 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.52 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.24 (t, J=8.3 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.09 (t, J=8.3 Гц, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.65 (d, J=6.9 Гц, 1H), 2.59 (d, J=10.2 Гц, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 4H), 1.79 - 1.69 (m, 1H)
282		4-{4-(2-{6-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	495.1	E: 1.35 F: 1.35	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.46 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J=3.6 Гц, 2H), 7.83 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.63 - 7.53 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.50 - 7.42 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 4.25 (t, J=8.0 Гц, 2H), 3.97 (br. s., 2H), 3.31 (d, J=12.1 Гц, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.82 (br. s., 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.73 (s, 2H), 2.55 (br. s., 1H), 2.20 (d, J=13.2 Гц, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.70 (q, J=12.1 Гц, 1H)
283		метил 2-[(1-{2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетил}-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)окси]ацетат	470.1	A: 8.46 B: 8.47	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.51 - 7.44 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.13 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.57 (dd, J=8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.25 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 3H), 3.10 (t, J=8.3 Гц, 2H)
284		4-(4-{2-[6-(окситан-3-илметокси)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	468.2	E: 1.61 F: 1.61	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.78 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=6.9 Гц, 2H), 7.46 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.13 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.60 (d, J=7.7 Гц, 1H), 4.68 (br. s., 2H), 4.40 (br. s., 2H), 4.25 (t, J=7.6 Гц, 2H), 4.13 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.97 (br. s., 2H), 3.10 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.23 (br. s., 1H)
285		4-{4-[2-(6-нитро-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	427.1	E: 1.70 F: 1.65	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.39 - 8.30 (m, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 3H), 7.73 (br. s., 1H), 7.57 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 4.36 (t, J=8.0 Гц, 2H), 4.03 (br. s., 2H)
286		4-[4-(2-оксо-2-{6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]этил]фенил]-1,2-дигидрофалазин-1-он	495.2	E: 1.27 F: 1.31	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.41 - 8.28 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.49 - 7.41 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.11 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.58 (dd, J=8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.24 (t, J=8.4 Гц, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 4H), 3.10 (t, J=8.4 Гц, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 1.66 (dt, J=6.7, 3.1 Гц, 4H)
291		N,N-диметил-1-{2-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]ацетил}-2,3-дигидро-1H-индол-6-карбоксамид	453.2	E: 1.53 F: 1.50	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.3 Гц, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.62 - 7.53 (m, J=7.2 Гц, 2H), 7.50 - 7.41 (m, J=7.2 Гц, 2H), 7.30 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.03 (d, J=7.4 Гц, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 3.98 (br. s., 2H), 3.22 (t, J=8.1 Гц, 2H), 2.96 (br. s., 3H), 2.89 (br. s., 3H)
292		4-(4-{2-[6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил]фенил}-1,2-дигидрофалазин-1-он	508.3	E: 1.33 F: 1.44	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.3 Гц, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.60 - 7.53 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.51 - 7.45 (m, J=7.4 Гц, 2H), 7.31 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Гц, 1H), 4.27 (t, J=7.8 Гц, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.58 (br. s., 2H), 3.22 (t, J=7.8 Гц, 2H), 2.32 (br. s., 2H), 2.24 (br. s., 2H), 2.17 (br. s., 3H)

293		4-(4-{2-[6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	495.2	E: 1.35 F: 1.35	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.51 - 7.44 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.31 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 4.27 (t, J=8.5 Гц, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.57 (br. s., 6H), 3.22 (t, J=8.4 Гц, 2H)
294		4-(4-{2-[5-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	509.2	E: 1.21 F: 1.27	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.50 - 7.44 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.76 (d, J=4.1 Гц, 1H), 4.26 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (ddt, J=12.1, 8.1, 3.8 Гц, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 1.73 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H)
295		4-(4-{2-[6-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	509.2	E: 1.32 F: 1.32	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.53 - 7.45 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.30 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.00 (dd, J=7.4, 1.1 Гц, 1H), 4.75 (d, J=4.1 Гц, 1H), 4.27 (t, J=8.4 Гц, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.71 (td, J=8.0, 4.1 Гц, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.22 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.13 (br. s., 2H), 1.75 (br. s., 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 1H), 1.35 - 1.23 (m, 7H)
296		4-(4-{2-[5-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-2-оксоэтил}фенил)-1,2-дигидрофалазин-1-он	495.2	E: 1.38 F: 1.38	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.50 - 7.45 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.27 (t, J=8.4 Гц, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.59 (br. s., 4H), 3.48 (br. s., 4H), 3.21 (t, J=8.3 Гц, 2H)

Пример 287. 4-(2-Фтор-4-(2-(индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)изохинолин-1(2H)-он



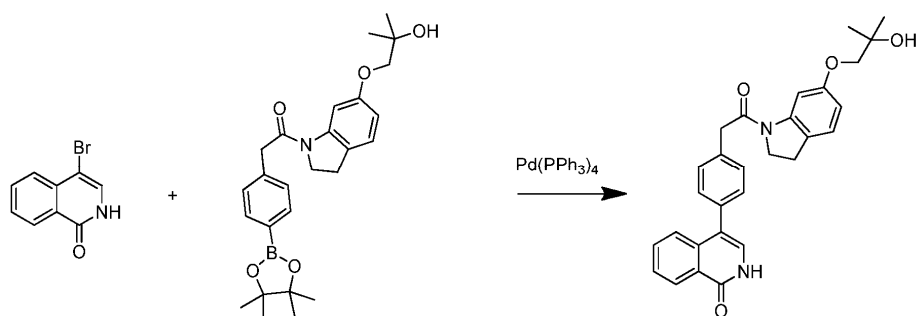
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 6 (15 мг, 0.067 ммоль) и промежуточного соединения 72 (33.2 мг, 0.087 ммоль) получали 10.6 мг (31%) Примера 287.

MS (ESI) m/z: 399.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.55 (br. s., 1H), 8.28 (dd, J=8.1, 1.0 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.69 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.4 Гц, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.23 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.19 (t, J=8.5 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.76 мин (Метод E), 1.76 мин (Метод F).

Пример 288. 4-(4-(2-(6-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)-изохинолин-1(2H)-он



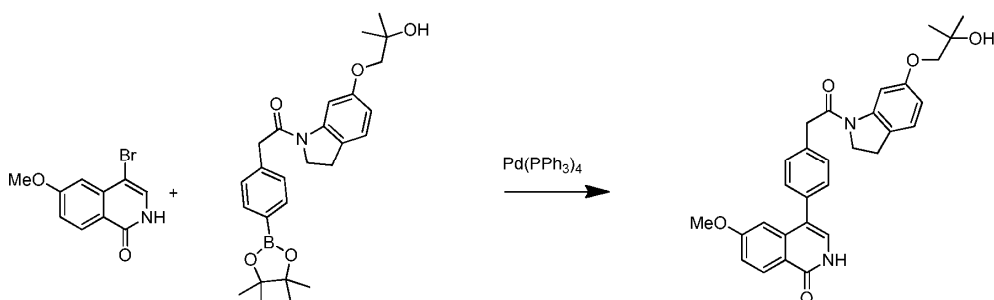
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 6 (20 мг, 0.089 ммоль) и промежуточного соединения 87 (40.3 мг, 0.089 ммоль) получали 11.9 мг (28%) Примера 287.

MS (ESI) m/z : 469.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.47 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.76 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.40 (s, 4H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.57 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.23 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.91 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.09 (t, J=8.4 Гц, 2H), 1.18 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.70 мин (Метод Е), 1.69 мин (Метод F).

Пример 289. 4-(4-(2-(6-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)-6-метоксиизохинолин-1(2H)-он



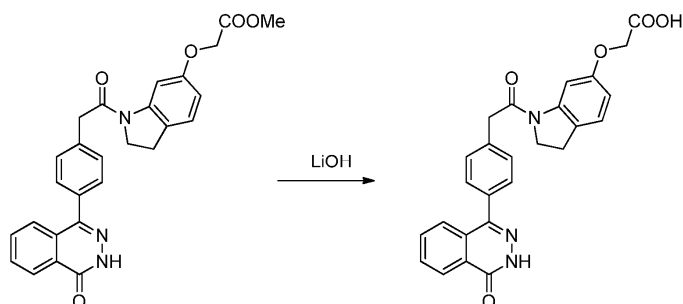
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 73 (22 мг, 0.087 ммоль) и промежуточного соединения 87 (39.1 мг, 0.087 ммоль) получали 12.4 мг (29%) Примера 289.

MS (ESI) m/z : 499.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.30 (d, J=5.8 Гц, 1H), 8.23 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.23-7.09 (m, 2H), 7.06 (d, J=5.5 Гц, 1H), 6.94 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.57 (dd, J=8.1, 2.3 Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.23 (t, J=8.4 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.09 (t, J=8.4 Гц, 2H), 1.17 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.70 мин (Метод Е), 1.70 мин (Метод F).

Пример 290. 2-((1-(2-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)ацетил)индолин-6-ил)окси)уксусная кислота



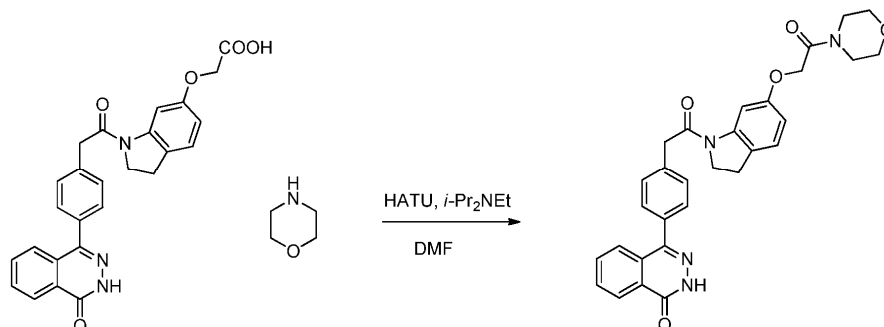
Смесь Примера 283 (32 мг, 0.068 ммоль) и 1 М гидроксида лития (0.2 мл, 0.200 ммоль) в THF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 290 (28 мг, выход 90%).

MS (ESI) m/z : 456.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8.50-8.44 (m, 1H), 7.96-7.84 (m, 4H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.64 (dd, J=8.3, 2.5 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (t, J=8.4 Гц, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.16 (t, J=8.3 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 7.44 мин (Метод А), 7.57 мин (Метод В).

Пример 297. 4-(4-(2-(6-(2-Морфолино-2-оксоэтокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)фалазин-1(2H)-он



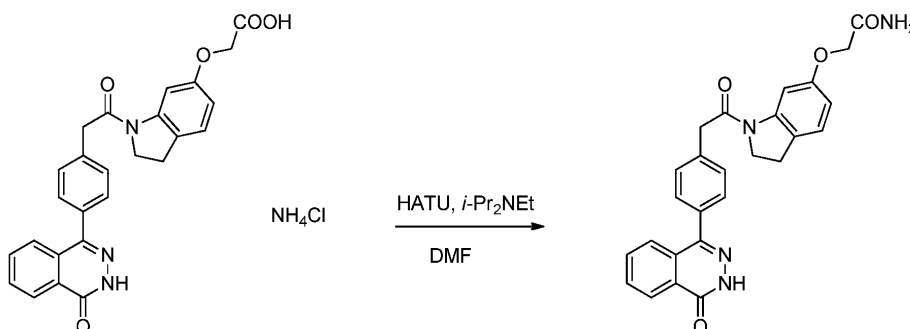
К раствору Примера 290 (8 мг, 0.018 ммоль), морфолина (3.06 мг, 0.035 ммоль) и HATU (10.02 мг, 0.026 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.015 мл, 0.088 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 297 (6.1 мг, выход 64%).

MS (ESI) m/z : 525.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.73 (br. s., 2H), 7.56 (d, J=6.6 Гц, 2H), 7.46 (d, J=6.9 Гц, 2H), 7.12 (d, J=5.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.75 (br. s., 2H), 4.24 (t, J=7.4 Гц, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.59 (br. s., 2H), 3.55 (br. s., 2H), 3.44 (d, J=11.8 Гц, 4H), 3.10 (t, J=7.6 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.45 мин (Метод Е), 1.45 мин (Метод F).

Пример 298. 2-((1-(2-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)ацетил)индолин-6-ил)окси)ацетамид



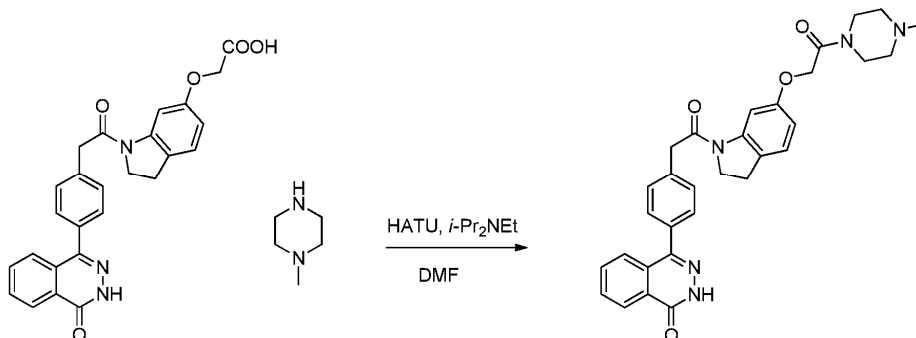
В соответствии со способом получения Примера 297, реакцией сочетания Примера 290 (8 мг, 0.018 ммоль) и хлорида аммония (1.9 мг, 0.035 ммоль) получали Пример 298 (5.1 мг, выход 63%).

MS (ESI) m/z : 455.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.79 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=7.4 Гц, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.35 (br. s., 1H), 7.13 (d, J=6.3 Гц, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.35 (br. s., 2H), 4.24 (t, J=7.8 Гц, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.10 (t, J=7.8 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.48 мин (Метод Е), 1.49 мин (Метод F).

Пример 299. 4-(4-(2-(6-(2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)-фенил)фалазин-1(2H)-он



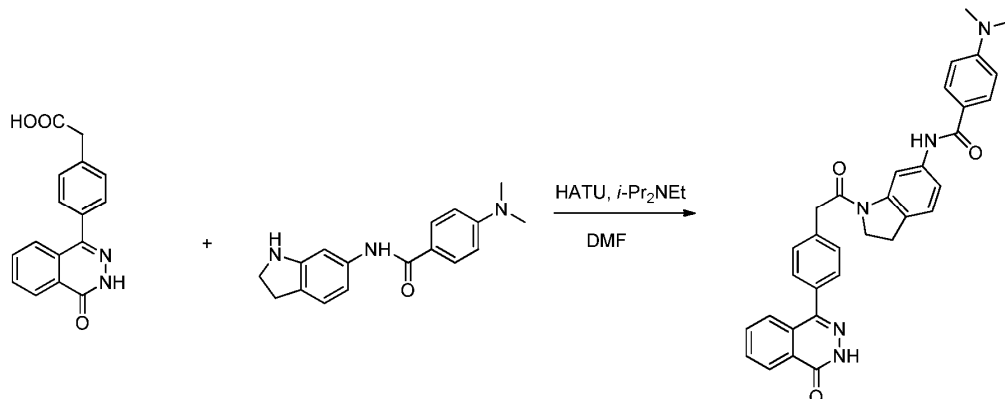
В соответствии со способом получения Примера 297, реакцией сочетания Примера 290 (8 мг, 0.018 ммоль) и 1-метилпиперазина (4.40 мг, 0.044 ммоль) получали Пример 299 (1.2 мг, выход 9%).

MS (ESI) m/z : 538.4 (M+H)⁺;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.87 (br. s., 1H), 9.98 (br. s., 1H), 8.40-8.29 (m, 1H), 7.91 (br. s., 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.57 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 7.19-7.09 (m, 1H), 6.59 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.26 (br. s., 2H), 4.06 (br. s., 1H), 3.98 (br. s., 2H), 3.17-3.04 (m, 3H), 2.65 (br. s., 3H);

ВЭЖХ RT = 1.30 мин (Метод Е), 1.30 мин (Метод F).

Пример 300. 4-(Диметиламино)-N-(1-(2-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)ацетил)-индолин-6-ил)бензамид



В соответствии со способом получения Примера 3, реакцией сочетания промежуточного соединения 1 (11 мг, 0.039 ммоль) и промежуточного соединения 95 (22 мг, 0.043 ммоль) получали Пример 300 (8.6 мг, выход 40%).

MS (ESI) m/z : 544.3 ($M+H$) $^+$;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.01 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.92-7.81 (m, 4H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.0$ Гц, 3H), 6.75 (d, $J=9.1$ Гц, 2H), 4.24 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.19 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 2.99 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.55 мин (Метод Е), 1.70 мин (Метод F).

Следующие примеры в табл. 5 были получены с использованием того же способа, который показан в Примере 45. Промежуточное соединение 94 связывали с подходящей карбоновой кислотой. Могут быть использованы различные реагенты реакции сочетания, кроме описанных в Примере 45, таких как BOP, PyBop, EDC/HOBt или T3P.

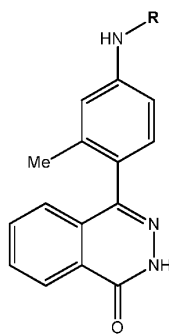
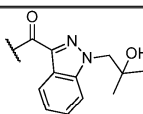
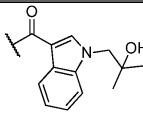
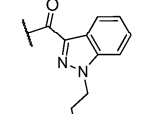
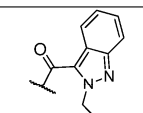
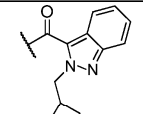
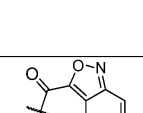
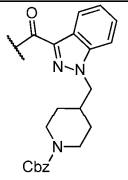
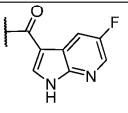
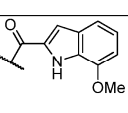
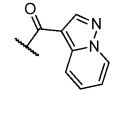
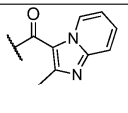
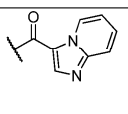
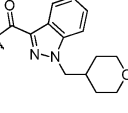
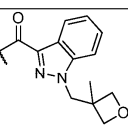
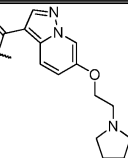


Таблица 5

Пример	R	Наименование IUPAC	ЖХ/МС (M+H) ⁺	Метод ВЭЖХ RT (мин.)	¹ H ЯМР
301		1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	468.2	E: 1.64 F: 1.67	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.94 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 4H), 7.48 (td, J=7.7, 0.8 Гц, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)
302		1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-3-карбоксамид	467.1	A: 7.85 B: 7.05	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.23 (d, J=7.5 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.71 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)
303		1-[2-(диметиламино)этил]-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид	467.3	E: 1.33 F: 1.53	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.39 (br. s., 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.29 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 5H), 7.59 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.41 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.96 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.80 (br. s., 2H), 2.95 (br. s., 6H), 2.12 (s, 3H)
304		2-[2-(диметиламино)этил]-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2H-индазол-3-карбоксамид	467.2	E: 1.31 F: 1.45	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.41 - 8.31 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 4H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 4.84 (t, J=6.2 Гц, 2H), 2.83 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.11 (s, 3H)
305		N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-(окситан-3-илметил)-2H-индазол-3-карбоксамид	466.2	E: 1.09 F: 1.08	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.31 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.70 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8.3 Гц, 1H), 5.16 (dd, J=13.3, 8.1 Гц, 2H), 5.01 - 4.87 (m, 2H), 4.70 (dd, J=11.3, 4.7 Гц, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)
306		N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2,1-бензоксазол-3-карбоксамид	397.1	E: 1.68 F: 1.68	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 4H), 7.55 (dd, J=9.2, 6.5 Гц, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)

307		бензил 4-[(3-{[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1H-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат	672.2	A: 11.59 B: 9.87	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.96 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 4H), 7.51 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 7H), 5.06 (s, 2H), 4.48 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.02 (d, J=13.0 Гц, 2H), 2.78 (br. s., 2H), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.51 (d, J=11.0 Гц, 2H), 1.26 (qd, J=12.4, 4.1 Гц, 2H)
308		5-фтор-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид	414.2	E: 1.44 F: 1.44	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 12.48 (br. s., 1H), 9.98 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.33 (br. s., 2H), 8.26 (dd, J=9.4, 2.8 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)
309		7-метокси-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид	425.2	E: 1.72 F: 1.73	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.40 - 8.21 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 4H), 7.03 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.81 (d, J=7.7 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)
310		N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	396.2	E: 1.45 F: 1.45	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.90 - 8.81 (m, 2H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.14 (t, J=6.9 Гц, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.10 (s, 3H)
311		2-метил-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид	410.2	E: 1.08 F: 1.40	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.96 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.33 (d, J=4.7 Гц, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.45 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)
312		N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид	396.2	E: 1.09 F: 1.14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.51 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 1H), 7.87 (dd, J=4.8, 2.6 Гц, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.54 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (t, J=6.7 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H)
313		N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксан-4-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	494.2	E: 1.86 F: 1.90	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 4H), 7.51 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 4.48 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.84 (d, J=10.7 Гц, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.40 (br. s., 4H)
314		N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-[(3-метилокситан-3-ил)метил]-1H-индазол-3-карбоксамид	480.3	E: 1.68 F: 1.67	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (br. s., 1H), 10.23 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.91 - 7.82 (m, 4H), 7.53 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 4.80 (br. s., 4H), 4.33 (d, J=5.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.11 (br. s., 3H), 1.20 (br. s., 3H)
325		N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	509.2	E: 1.18 F: 1.14	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 8.23 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.41 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 4.35 (br. s., 2H), 2.09 (s, 3H), 1.90 (br. s., 4H)

Следующие примеры в табл. 6 были получены с использованием того же способа, который показан в Примере 45. Промежуточное соединение 96 связывали с подходящей карбоновой кислотой. Могут быть использованы различные реагенты реакции сочетания, кроме описанных в Примере 45, таких как BOP, PyBop, EDC/HOBt или T3P.

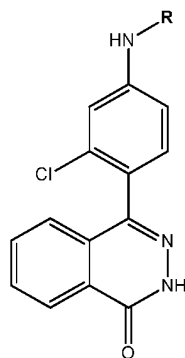
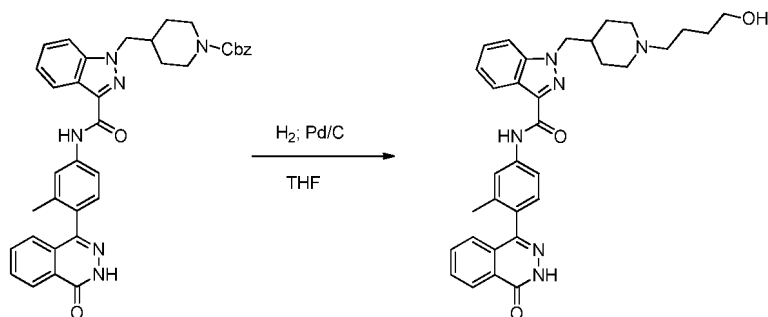


Таблица 6

Пример	R	Наименование IUPAC	ЖХ/МС (M+H) ⁺	Метод ВЭЖХ RT (мин.)	¹ H ЯМР
315		<i>N</i> -[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид	488.2	Е: 1.78 F: 1.78	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.89 (br. s., 1H), 10.62 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.04 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.49 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 4.49 (s, 2H), 1.20 (s, 6H)
316		<i>трет</i> -бутил 3-[(3-{[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1H-индазол-1-ил)метил] азетидин-1-карбоксилат	585.2	А: 11.7 В: 9.80	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 8.25 (t, J=2.0 Гц, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 3H), 7.76 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 4.79 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.07 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.91 (dd, J=8.8, 5.3 Гц, 2H), 1.41 (s, 9H)
317		<i>N</i> -[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	416.1	Е: 1.15 F: 1.46	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.51 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 3H), 7.83 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (t, J=6.9 Гц, 1H)
318		<i>N</i> -[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксан-4-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	514.2	Е: 1.94 F: 1.95	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.33 (br. s., 2H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 3H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 4.49 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.84 (d, J=11.0 Гц, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.40 (br. s., 4H)
319		<i>N</i> -[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	500.2	Е: 1.77 F: 1.77	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.58 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.69 (q, J=8.1 Гц, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 1.95 (dd, J=12.5, 7.0 Гц, 1H), 1.72 (dd, J=12.4, 6.3 Гц, 1H)
320		<i>N</i> -[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-[(3-метилокситан-3-ил)метил]-1H-индазол-3-карбоксамид	500.2	Е: 1.77 F: 1.76	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.89 (br. s., 1H), 10.55 (br. s., 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.04 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 4H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)

Пример 321. 1-((1-(4-Гидроксибутил)пиперидин-4-ил)метил)-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



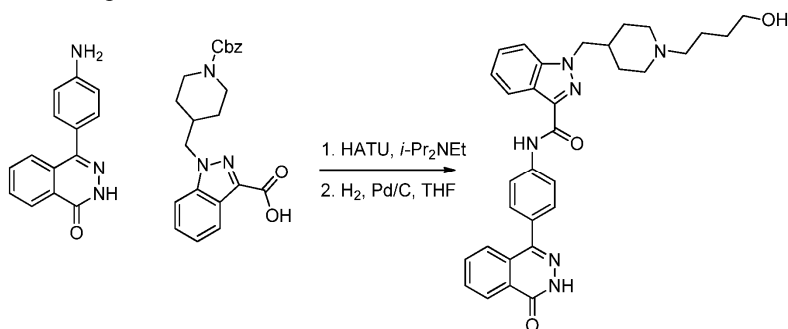
К дегазированному раствору Примера 307 (24 мг, 0.038 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 10% Pd/C (5 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллонный). Смесь фильтровали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 321 (20 мг, 0.034 ммоль, выход 88%).

MS (ESI) *m/z*: 565.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.48-8.43 (m, 1H), 8.33 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.80 (dd, J=8.3, 1.9 Гц, 1H), 7.73 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.41 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.48 (ddt, J=11.2, 7.5, 3.9 Гц, 1H), 2.22-2.14 (m, 3H), 2.03-1.75 (m, 4H), 1.74-1.51 (m, 4H);

ВЭЖХ RT = 5.67 мин (Метод А), 6.19 мин (Метод В).

Пример 322. 1-((1-(4-Гидроксибутил)пиперидин-4-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



Промежуточное соединение 3 (23.7 мг, 0.051 ммоль) связывали с промежуточным соединением 21 (20 мг, 0.051 ммоль) в соответствии со способом, описанным для Примера 45, с получением после препаративной ВЭЖХ продукта амида (21 мг, выход 67%).

MS (ESI) *m/z*: 613.2 (M+H)⁺;

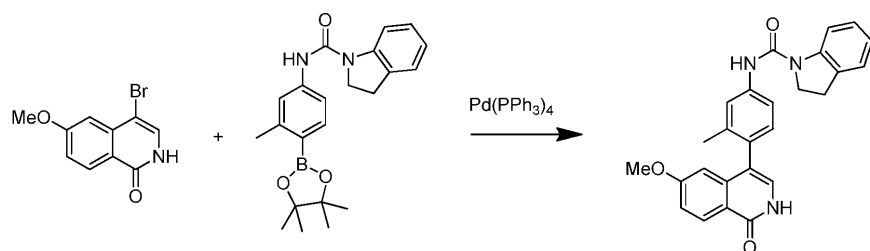
Остаток (21 мг) растворяли в THF (2 мл). К этой смеси добавляли 10% Pd/C (5 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллонный) в течение 16 ч. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 322 (15 мг, выход 79%).

MS (ESI) *m/z*: 551.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.46-8.42 (m, 1H), 8.32 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.52 (td, J=7.7, 0.9 Гц, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.54 (dd, J=6.7, 3.2 Гц, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.41 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 3.05-2.87 (m, 2H), 2.55-2.37 (m, 1H), 1.93 (d, J=14.7 Гц, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 3H);

ВЭЖХ RT = 5.53 мин (Метод А), 6.33 мин (Метод В).

Пример 323. N-(4-(6-Метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)-3-метилфенил)индолин-1-карбоксамид



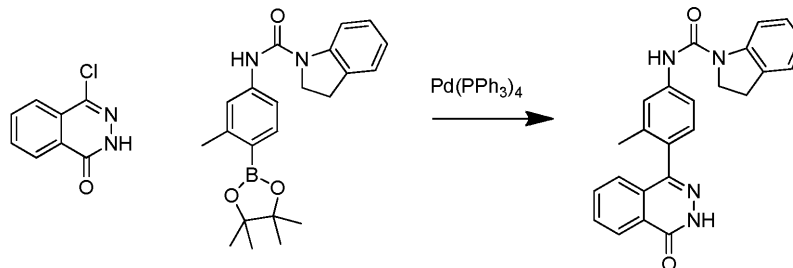
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания промежуточного соединения 73 (10 мг, 0.039 ммоль) и промежуточного соединения 97 (14.9 мг, 0.039 ммоль) получали 2.7 мг (15%) Примера 323.

MS (ESI) m/z : 426.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.19 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J=7.0$ Гц, 3H), 6.96 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.15 (t, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.19 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 2.06 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.77 мин (Метод Е), 1.78 мин (Метод F).

Пример 324. N-(3-Метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)индолин-1-карбоксамид



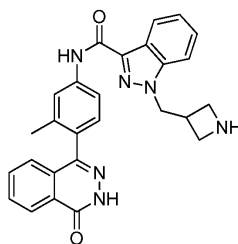
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 4-хлорфталазин-1(2H)-она (20 мг, 0.11 ммоль) и промежуточного соединения 97 (46 мг, 0.12 ммоль) получали 4.4 мг (10%) Примера 324.

MS (ESI) m/z : 391.2 ($M+H$)⁺;

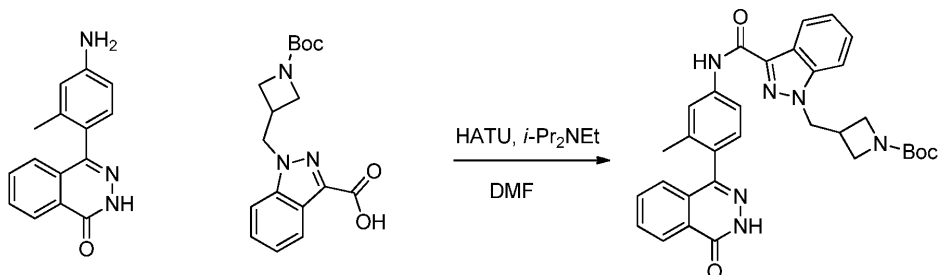
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37-8.28 (m, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.21 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.14 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.92 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 4.17 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 3.20 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 2.07 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.73 мин (Метод Е), 1.73 мин (Метод F).

Пример 326. 1-(Азетидин-3-илметил)-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид, TFA



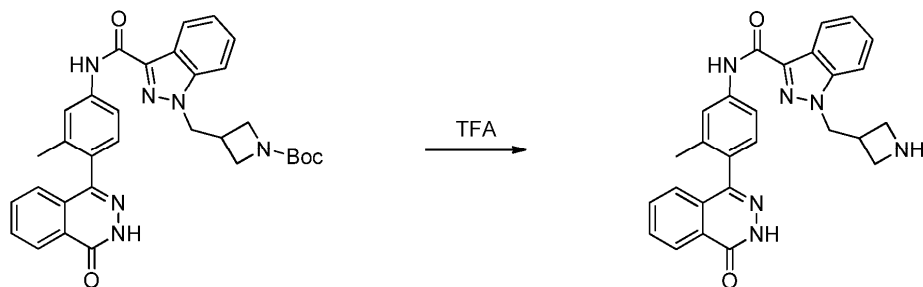
Пример 326А. трет-Бутил 3-((3-((3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 94 (55 мг, 0.12 ммоль), Промежуточного соединения 33 (38 мг, 0.12 ммоль) и HATU (45.8 мг, 0.12 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.1 мл, 0.57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 326А (45 мг, выход 70%).

MS (ESI) m/z : 565.3 ($M+H$)⁺.

Пример 326:



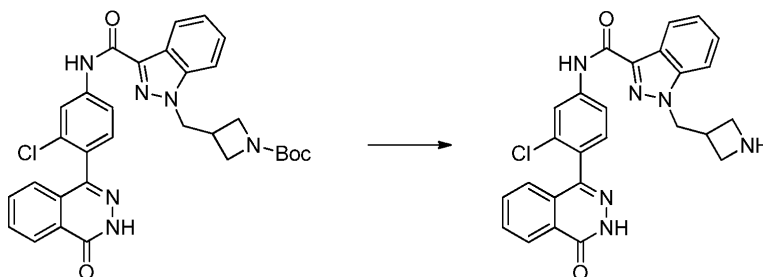
Пример 326А (30 мг, 0.053 ммоль) перемешивали с TFA (0.5 мл) в DCM (1 мл) в течение 10 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 326 (30 мг, выход 97%).

MS (ESI) m/z : 465.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8.53-8.42 (m, 1H), 8.35 (dt, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.56 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.27-4.12 (m, 4H), 3.76-3.61 (m, 1H), 2.19 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 5.38 мин (Метод А), 5.98 мин (Метод В).

Пример 327. 1-(Азетидин-3-илметил)-N-[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамид, TFA



Пример 316 (24 мг, 0.041 ммоль) перемешивали с TFA (0.5 мл) и DCM (2 мл) в течение 10 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 327 (20 мг, выход 81%).

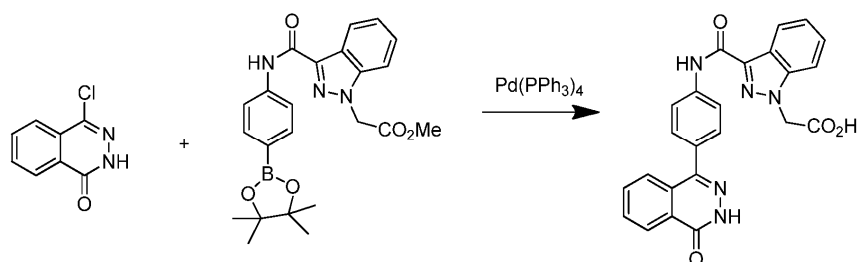
MS (ESI) m/z : 485.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400

МГц, Метанол-d₄) δ 8.49-8.40 (m, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.74 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.31-4.10 (m, 4H), 3.67 (t, J=7.8 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 5.83 мин (Метод А), 6.83 мин (Метод В).

Пример 328. 2-(3-{[4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота



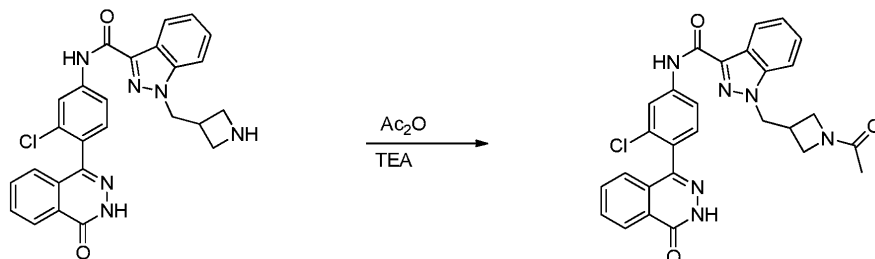
К 4-хлорфталазин-1(2H)-ону (40.8 мг, 0.226 ммоль), промежуточному соединению 98 (82 мг, 0.188 ммоль) и калиевой соли фосфорной кислоты (100 мг, 0.47 ммоль) добавляли диоксан (5 мл) и воду (0.56 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (5×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (10.9 мг, 9.42 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную вialу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 25 мин. Вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 328 (20 мг, выход 24%).

MS (ESI) m/z : 440.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 8.28 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.15-8.06 (m, J=8.6 Гц, 2H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, J=8.6 Гц, 2H), 7.53 (td, J=7.7, 1.1 Гц, 1H), 7.36 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.46 (s, 2H);

ВЭЖХ RT = 7.28 мин (Метод А), 6.64 мин (Метод В).

Пример 329. 1-((1-Ацетилазетидин-3-ил)метил)-N-(3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



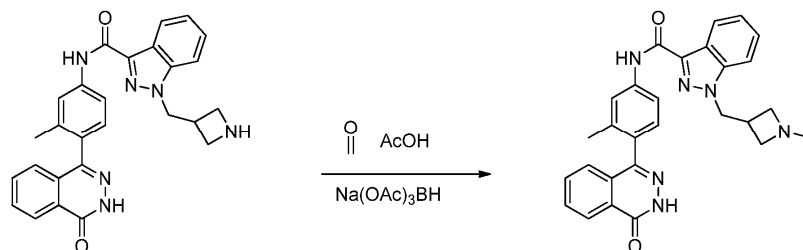
Пример 327 (10 мг, 0.021 ммоль) смешивали с уксусным ангидридом (3.2 мг, 0.031 ммоль) и ТЕА (4.17 мг, 0.041 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 329 (9.6 мг, выход 87%).

MS (ESI) m/z : 527.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.89 (s, 1H), 10.62 (br. s., 1H), 8.38-8.31 (m, 2H), 8.26 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.83 (br. s., 2H), 4.21 (t, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.05 (br. s., 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.25 (br. s., 2H), 2.55 (br. s., 2H), 1.74 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.55 мин (Метод Е), 1.55 мин (Метод F).

Пример 330. N-(3-Метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-((1-метилазетидин-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



К раствору Примера 326 (10 мг, 0.017 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли ТЕА (1.7 мг, 0.017 ммоль) с последующим добавлением формальдегида (2.8 мг, 0.035 ммоль), уксусной кислоты (5.2 мг, 0.086 ммоль) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (7.3 мг, 0.035 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 330 (3.8 мг, выход 46%).

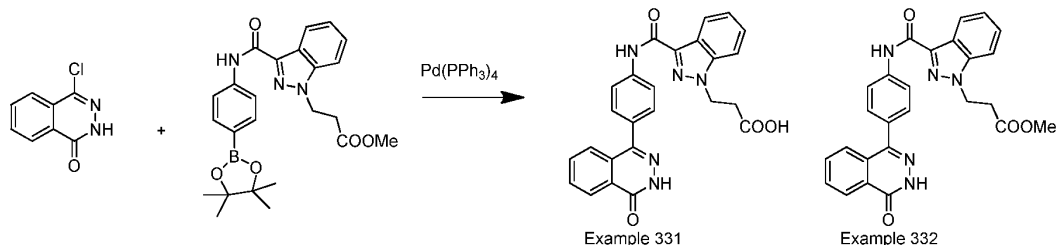
MS (ESI) m/z : 479.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.79 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.34 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 8.25 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.92-7.77 (m, 4H), 7.52 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.39-7.21 (m, 3H), 4.76 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.14 (br. s., 4H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.25 (br. s., 3H), 2.10 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.35 мин (Метод Е), 1.35 мин (Метод F).

Пример 331. 3-(3-((4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1Н-индазол-1-ил)пропановая кислота.

Пример 332. Метил 3-(3-((4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1Н-индазол-1-ил)пропаноат



В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 4-хлорфалазин-1(2H)-она (40.7 мг, 0.225 ммоль) и промежуточного соединения 99 (92 мг, 0.205 ммоль) получали Пример 331 (8 мг, выход 8.5%) и Пример 332 (42 мг, выход 43%).

Пример 331: MS (ESI) m/z : 454.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.82 (s, 1H), 12.45 (br. s., 1H), 10.45 (s, 1H), 8.41-8.31 (m, 1H), 8.24 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 8.00-7.83 (m, 3H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.52 (ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 4.77 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.04 (t, $J=6.9$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 7.51 мин (Метод А), 6.78 мин (Метод В).

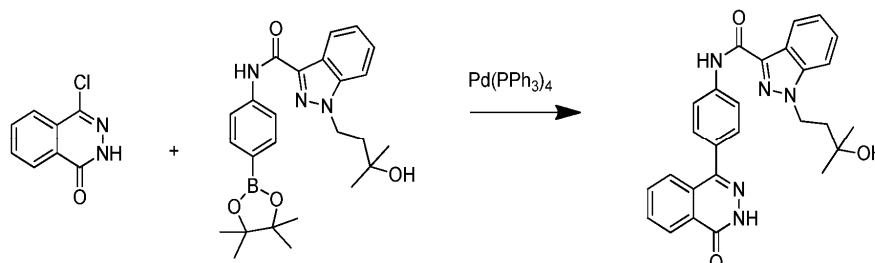
Пример 332:

MS (ESI) m/z: 468.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.42-8.28 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.97-7.83 (m, 3H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.53 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.0 Гц, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.7 Гц, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.13 (t, J=6.7 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 8.90 мин (Метод А), 7.84 мин (Метод В).

Пример 333. 1-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



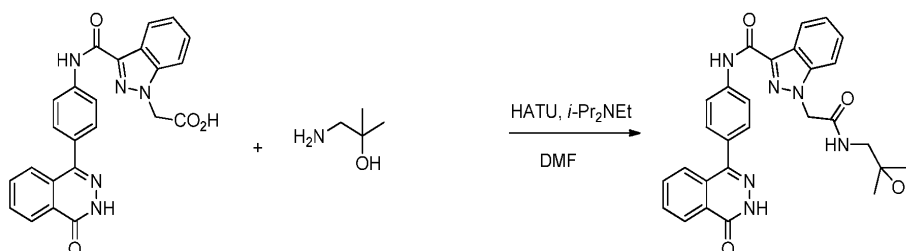
В соответствии со способом получения Примера 76, реакцией сочетания 4-хлорфалазин-1(2H)-она (22.6 мг, 0.113 ммоль) и промежуточного соединения 100 (51 мг, 0.125 ммоль) получали Пример 333 (5.2 мг, выход 9.7%).

MS (ESI) m/z: 468.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.09 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.69-4.63 (m, 2H), 4.57 (br. s., 1H), 2.55 (t, J=5.0 Гц, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.21 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.68 мин (Метод Е), 1.68 мин (Метод F).

Пример 334. 1-(2-((2-Гидрокси-2-метилпропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



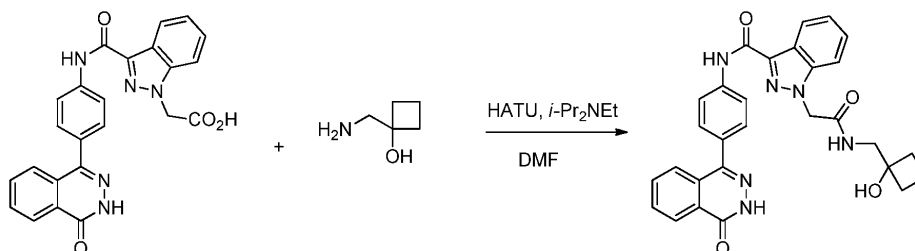
К Примеру 328 (8 мг, 0.018 ммоль), 1-амино-2-метилпропан-2-олу (3.3 мг, 0.036 ммоль) и HATU (7.6 мг, 0.020 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.016 мл, 0.091 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 334 (6 мг, выход 64%).

MS (ESI) m/z: 511.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.27 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.18 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.51 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.10 (d, J=6.1 Гц, 2H), 1.10 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.42 мин (Метод Е), 1.41 мин (Метод F).

Пример 335. 1-(2-(((1-Гидроксициклобутил)метил)амино)-2-оксоэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



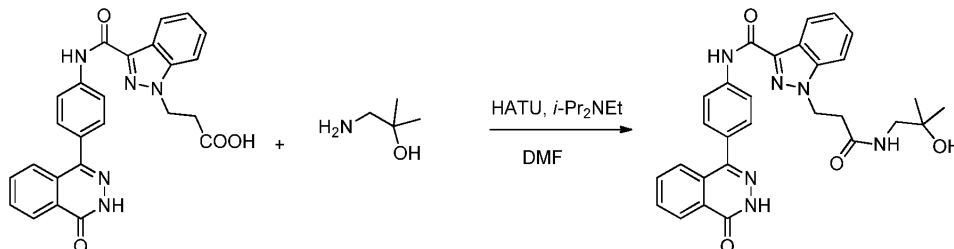
В соответствии со способом получения Примера 334, реакцией сочетания Примера 328 (8 мг, 0.018 ммоль) и 1-(аминометил)циклобутанола (3.7 мг, 0.036 ммоль) получали Пример 335 (2.7 мг, выход 26%).

MS (ESI) m/z : 523.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.98-7.86 (m, 3H), 7.78 (dd, J=7.8, 1.0 Гц, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.26 (d, J=5.8 Гц, 2H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.42 (dt, J=11.2, 9.0 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.47 мин (Метод Е), 1.46 мин (Метод F).

Пример 336. 1-(3-((2-Гидрокси-2-метилпропил)амино)-3-оксопропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



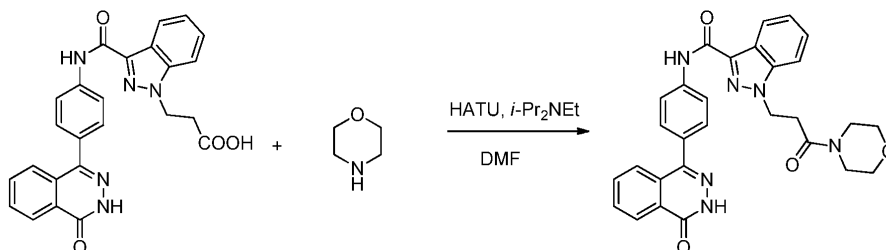
В соответствии со способом получения Примера 334, реакцией сочетания Примера 331 (9 мг, 0.02 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (3.5 мг, 0.040 ммоль) получали Пример 336 (7.4 мг, выход 65%).

MS (ESI) m/z : 525.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.8, 1.2 Гц, 1H), 8.23 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.12-8.05 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.98-7.84 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.78 (dd, J=7.8, 1.0 Гц, 1H), 7.63-7.58 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.79 (t, J=6.7 Гц, 2H), 2.98 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 0.92 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.46 мин (Метод Е), 1.46 мин (Метод F).

Пример 337. 1-(3-Морфолино-3-оксопропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



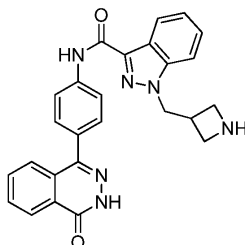
В соответствии со способом получения Примера 334, реакцией сочетания Примера 331 (9 мг, 0.02 ммоль) и морфолина (3.5 мг, 0.040 ммоль) получали Пример 337 (7.3 мг, выход 70%).

MS (ESI) m/z : 523.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР 12.82 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 8.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51 (ddd, J=8.3, 7.1, 0.8 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.80 (t, J=7.0 Гц, 2H), 3.52-3.37 (m, 8H), 3.09 (t, J=6.9 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.55 мин (Метод Е), 1.51 мин (Метод F).

Пример 338. 1-(Азетидин-3-илметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



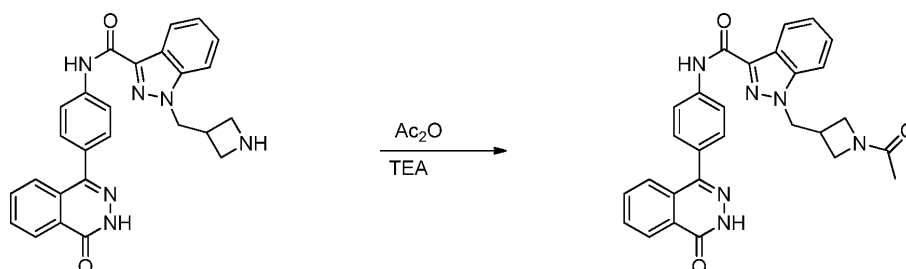
В соответствии со способом получения Примера 326, реакцией сочетания промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения 33 с последующим снятием защиты TFA получали Пример 338.

MS (ESI) m/z : 451.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.68 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.40-8.34 (m, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.57 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.81 (d, J=6.9 Гц, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 5.09 мин (Метод А), 5.73 мин (Метод В).

Пример 339. 1-((1-Ацетилазетидин-3-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



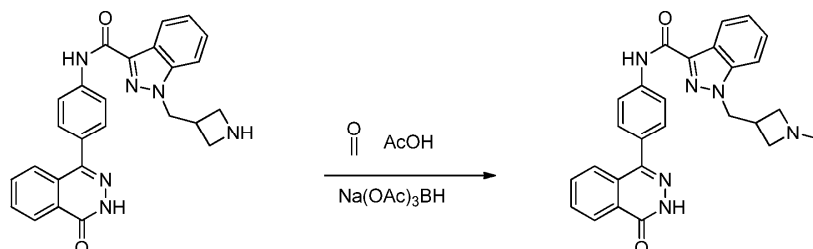
В соответствии со способом получения Примера 329, ацилированием Примера 338 (9 мг, 0.016 ммоль) с уксусным ангидридом получали Пример 339 (5.0 мг, выход 63%).

MS (ESI) m/z : 493.3 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.11-8.06 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.78 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.64-7.58 (m, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.54 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.36 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 4.83 (dd, $J=6.9, 4.7$ Гц, 2H), 4.21 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.05 (dd, $J=8.1, 5.6$ Гц, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.79 (dd, $J=9.4, 5.5$ Гц, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 1.74 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.48 мин (Метод Е), 1.47 мин (Метод F).

Пример 340. 1-((1-Метилазетидин-3-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



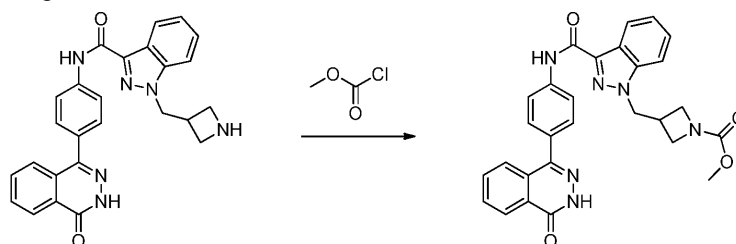
В соответствии со способом получения Примера 330, восстановительным аминированием Примера 339 (12 мг, 0.021 ммоль) получали Пример 340 (9.1 мг, выход 90%).

MS (ESI) m/z : 465.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.41 (d, $J=13.5$ Гц, 1H), 9.82 (br. s., 1H), 8.36 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.98-7.87 (m, 3H), 7.77 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.65-7.60 (m, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.57 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.38 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 4.84 (t, $J=7.3$ Гц, 2H), 4.31 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 4.03 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.85 (dd, $J=16.4, 4.5$ Гц, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.33 мин (Метод Е), 1.36 мин (Метод F).

Пример 341. Метил 3-((3-((4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат



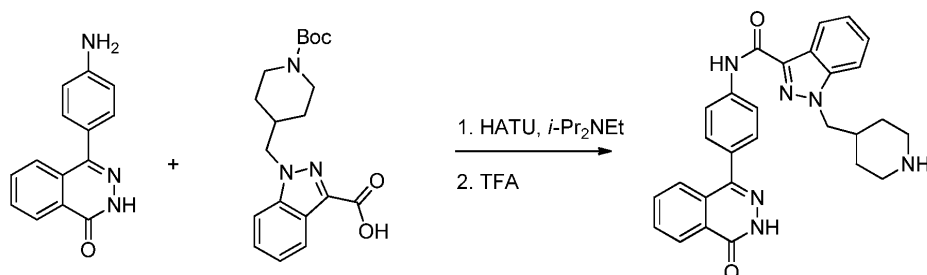
В соответствии со способом получения Примера 329, ацилированием Примера 338 (8 мг, 0.014 ммоль) метилхлорформиатом получали Пример 341 (5.1 мг, выход 67%).

MS (ESI) m/z : 509.3 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.12-8.04 (m, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.78 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.63-7.59 (m, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.53 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.35 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.82 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.01 (br. s., 2H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.74 мин (Метод Е), 1.74 мин (Метод F).

Пример 342. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамид, TFA



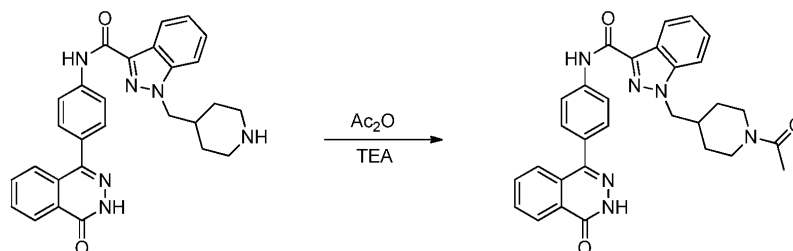
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 3 (95 мг, 0.20 ммоль) и промежуточного соединения 101 (88 мг, 0.245 ммоль) после снятия защиты TFA получали Пример 342 (78 мг, выход 79%).

MS (ESI) m/z : 479.4 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.27 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J=11.3 Гц, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.54 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.1 Гц, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.6 Гц, 2H), 3.27 (d, J=12.4 Гц, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.71 (d, J=13.8 Гц, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 8.74 мин (Метод А), 9.34 мин (Метод В).

Пример 343. 1-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



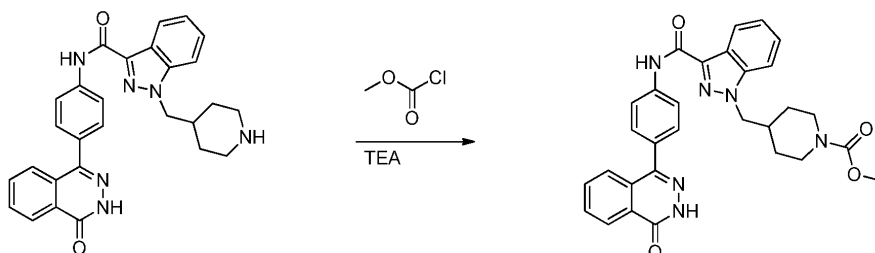
В соответствии со способом получения Примера 329, ацилированием Примера 342 (12 мг, 0.020 ммоль) уксусным ангидридом получали Пример 343 (8.9 мг, выход 84%).

MS (ESI) m/z : 521.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.14-8.04 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.98-7.87 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.62-7.58 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.52 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.2 Гц, 1H), 4.49 (d, J=6.6 Гц, 2H), 4.37 (d, J=12.4 Гц, 1H), 3.80 (d, J=13.5 Гц, 1H), 2.96 (t, J=12.9 Гц, 1H), 2.30 (br. s., 1H), 1.97 (s, 3H), 1.50 (t, J=15.5 Гц, 2H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.18 (d, J=12.1 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.61 мин (Метод Е), 1.61 мин (Метод F).

Пример 344. Метил 4-((3-((4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



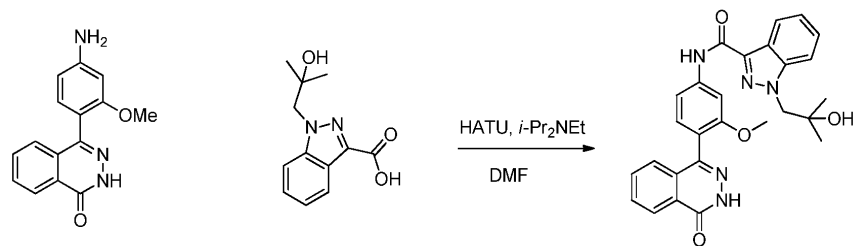
В соответствии со способом получения Примера 329, ацилированием Примера 342 (10 мг, 0.017 ммоль) метилхлорформиатом получали Пример 344 (4.7 мг, выход 52%).

MS (ESI) m/z : 537.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.12-8.05 (m, J=8.0 Гц, 2H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, J=7.7 Гц, 2H), 7.51 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.48 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.57 (s, 3H), 2.73 (br. s., 2H), 2.25 (br. s., 1H), 1.47 (br. s., 2H), 1.32-1.19 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.83 мин (Метод Е), 1.83 мин (Метод F).

Пример 345. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



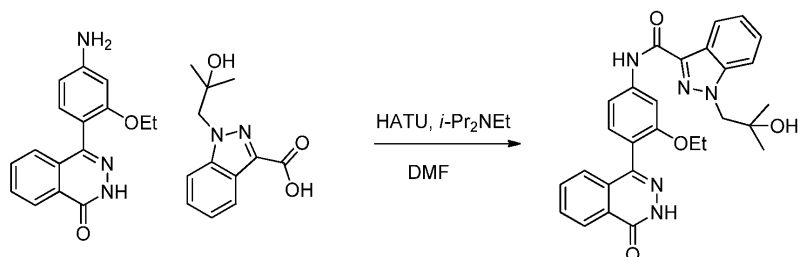
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 102 (16 мг, 0.042 ммоль) и промежуточного соединения 15 (9.8 мг, 0.042 ммоль) получали Пример 345 (14.8 мг, выход 73%).

MS (ESI) m/z : 484.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.75 (br. s., 1H), 10.37 (br. s., 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.24 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.90-7.80 (m, 4H), 7.70 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 4.79 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 2H), 3.72 (br. s., 3H), 1.20 (br. s., 6H);

ВЭЖХ RT = 1.65 мин (Метод Е), 1.66 мин (Метод F).

Пример 346. N-(3-Этокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид



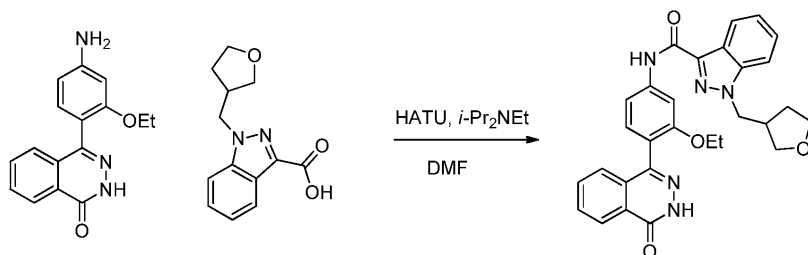
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 103 (14 мг, 0.050 ммоль) и промежуточного соединения 15 (11.7 мг, 0.050 ммоль) получали Пример 346 (22.9 мг, выход 92%).

MS (ESI) m/z : 498.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.74 (br. s., 1H), 10.35 (br. s., 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.24 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.92-7.81 (m, 4H), 7.69 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 2H), 4.06 (br. s., 2H), 1.20 (br. s., 6H), 1.06 (br. s., 3H);

ВЭЖХ RT = 1.76 мин (Метод Е), 1.76 мин (Метод F).

Пример 347. N-(3-Этокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид



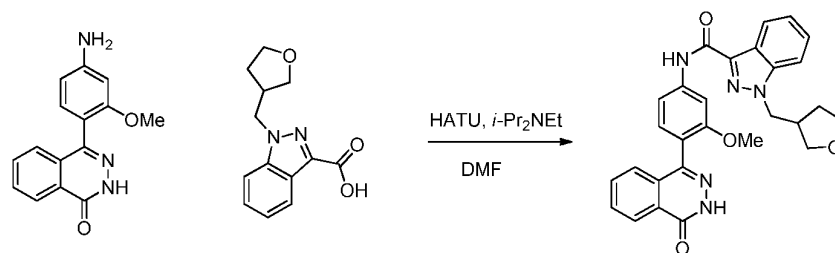
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 103 (11 мг, 0.039 ммоль) и промежуточного соединения 24 (9.6 мг, 0.039 ммоль) получали Пример 347 (17.6 мг, выход 87%).

MS (ESI) m/z : 510.4 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.34-8.24 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.71 (dd, J=8.3, 1.7 Гц, 1H), 7.53 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.1 Гц, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 4.58 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.58 (dd, J=8.8, 5.5 Гц, 1H), 2.96 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.72 (d, J=7.4 Гц, 1H), 1.06 (t, J=7.0 Гц, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.81 мин (Метод Е), 1.81 мин (Метод F).

Пример 348. N-(3-Метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



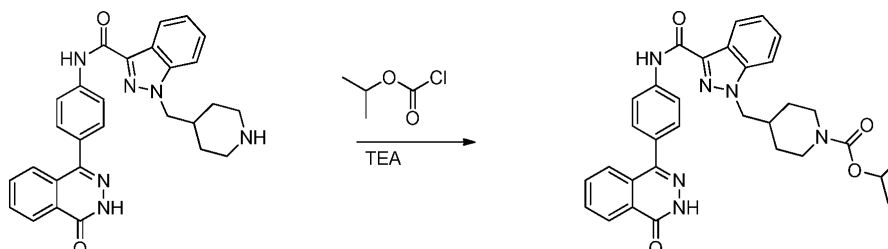
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 102 (15 мг, 0.039 ммоль) и промежуточного соединения 24 (9.7 мг, 0.039 ммоль) получали Пример 348 (19.1 мг, выход 97%).

MS (ESI) m/z : 496.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.79 (br. s., 1H), 10.48 (br. s., 1H), 8.28 (br. s., 2H), 7.90 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.73 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.35 (d, J=8.8 Гц, 3H), 4.58 (br. s., 2H), 3.86 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 3H), 3.68 (br. s., 2H), 3.59 (br. s., 1H), 2.96 (br. s., 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.77-1.65 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.71 мин (Метод Е), 1.71 мин (Метод F).

Пример 349. Пропан-2-ил 4-[(3-{[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1Н-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат



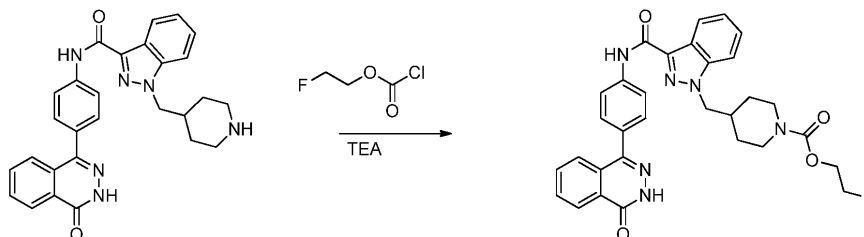
В соответствии со способом получения Примера 329, ацилированием Примера 342 (10 мг, 0.017 ммоль) изопропилхлорформиатом получали Пример 349 (8 мг, выход 84%).

MS (ESI) m/z : 565.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13-8.06 (m, J=8.8 Гц, 2H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.75 (quin, J=6.2 Гц, 1H), 4.48 (d, J=7.2 Гц, 2H), 4.07-3.93 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.25 (ddd, J=11.1, 7.4, 3.7 Гц, 1H), 1.48 (d, J=11.0 Гц, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 6H);

ВЭЖХ RT = 2.04 мин (Метод Е), 2.04 мин (Метод F).

Пример 350. 2-Фторэтил 4-[(3-{[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1Н-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат



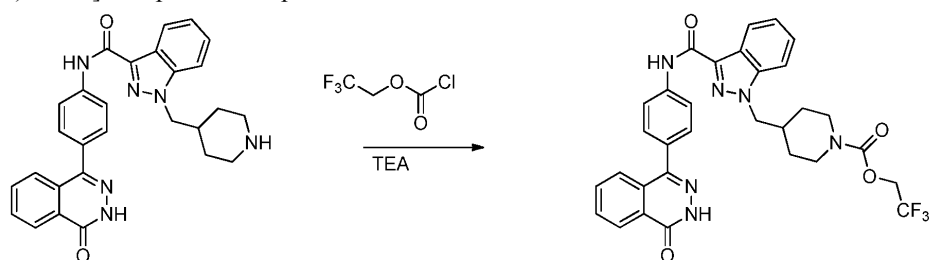
В соответствии со способом получения Примера 329, ацилированием Примера 342 (10 мг, 0.017 ммоль) 2-фторэтилхлорформиатом получали Пример 350 (8.5 мг, выход 86%).

MS (ESI) m/z : 569.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (br. s., 1H), 10.48 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.12-8.05 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.96-7.84 (m, 3H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.65-7.56 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.49 (d, J=7.2 Гц, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.99 (d, J=13.2 Гц, 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.73 (s, 1H), 2.27 (ddd, J=11.1, 7.4, 3.7 Гц, 1H), 1.51 (d, J=11.0 Гц, 2H), 1.27 (qd, J=12.4, 4.1 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.93 мин (Метод Е), 1.95 мин (Метод F).

Пример 351. 2,2,2-Трифторэтил 4-[(3-{[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1Н-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат



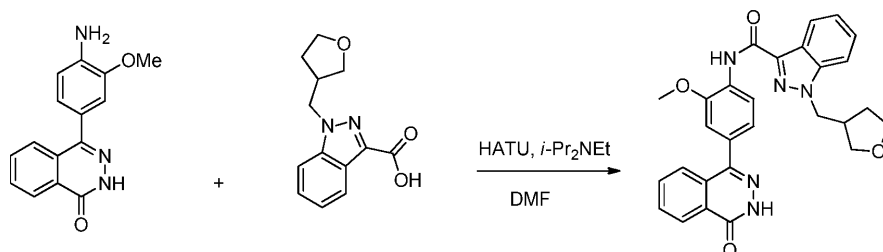
В соответствии со способом получения Примера 329, ацилированием Примера 342 (10 мг, 0.017 ммоль) 2,2,2-трифторэтилхлорформиатом получали Пример 351 (6.6 мг, выход 62%).

MS (ESI) m/z : 605.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (br. s., 1H), 10.47 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13-8.06 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.98-7.85 (m, 3H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.68 (q, J=9.1 Гц, 2H), 4.50 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.97 (br. s., 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.29 (ddt, J=11.2, 7.5, 3.9 Гц, 1H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.28 (qd, J=12.3, 4.3 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 2.02 мин (Метод Е), 2.02 мин (Метод F).

Пример 352. N-(2-Метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



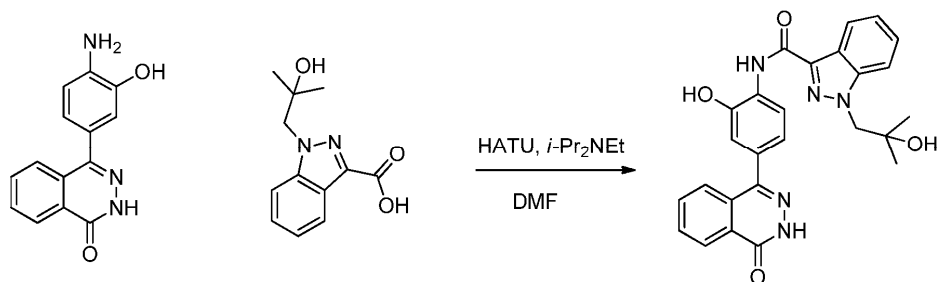
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 104 (15 мг, 0.056 ммоль) и промежуточного соединения 24 (13.8 мг, 0.056 ммоль) получали Пример 352 (19.4 мг, выход 68%).

MS (ESI) m/z : 496.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.35 (dd, J=7.8, 1.5 Гц, 1H), 8.27 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.38 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.34 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.25 (dd, J=8.1, 1.8 Гц, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.75 (dd, J=8.5, 6.9 Гц, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.59 (dd, J=8.5, 5.8 Гц, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.72 (dd, J=12.9, 6.6 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.82 мин (Метод Е), 1.82 мин (Метод F).

Пример 353. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-N-(2-гидрокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



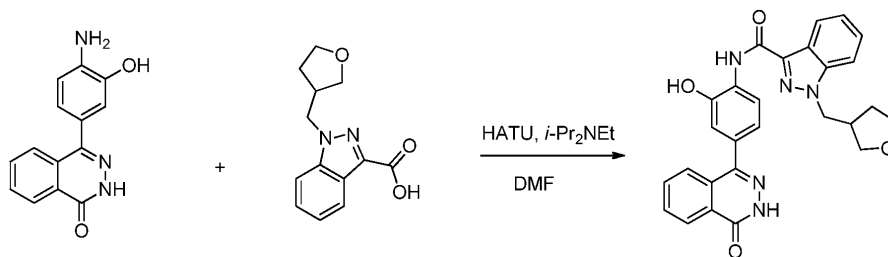
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 105 (8 мг, 0.032 ммоль) и промежуточного соединения 15 (7.4 мг, 0.032 ммоль) получали Пример 353 (0.9 мг, выход 6%).

MS (ESI) m/z : 470.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.98-7.80 (m, 4H), 7.49 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.11 (dd, J=8.3, 1.4 Гц, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.60 мин (Метод Е), 1.56 мин (Метод F).

Пример 354. N-(2-Гидрокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



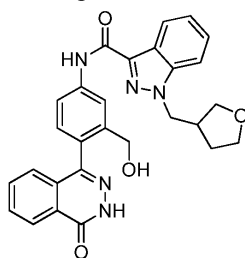
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 105 (16 мг, 0.063 ммоль) и промежуточного соединения 24 (15.6 мг, 0.063 ммоль) получали Пример 354 (4 мг, выход 13%).

MS (ESI) m/z : 482.4 ($M+H$)⁺;

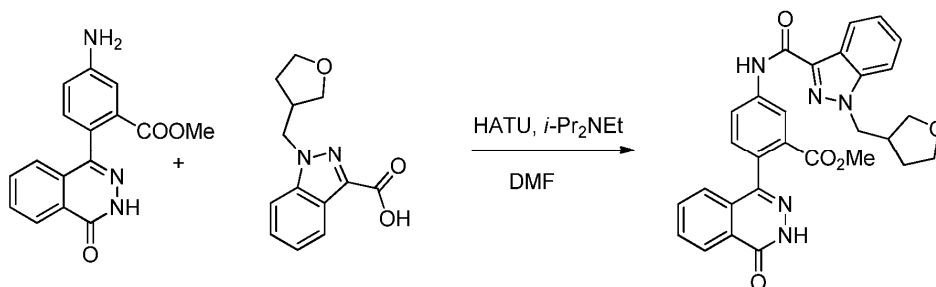
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.17 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.12 (dd, $J=8.3, 1.9$ Гц, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, $J=8.6, 7.0$ Гц, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.72 (dt, $J=13.5, 6.6$ Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 9.20 мин (Метод А), 8.67 мин (Метод В).

Пример 355. N-(3-(Гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



Пример 355А. Метил 2-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)-5-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамидо)бензоат

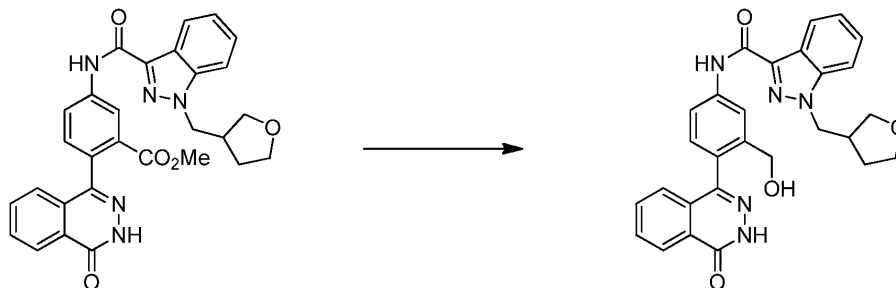


К смеси промежуточного соединения 106 (34 мг, 0.12 ммоль), промежуточного соединения 24 (28 мг, 0.12 ммоль) и HATU (48.2 мг, 0.127 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0.100 мл, 0.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 355А (39 мг, выход 64%).

MS (ESI) m/z : 524.4 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.70 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.28 (td, $J=5.5, 2.8$ Гц, 2H), 7.90 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 4.68-4.52 (m, 2H), 3.86 (td, $J=8.0, 5.6$ Гц, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H).

Пример 355:

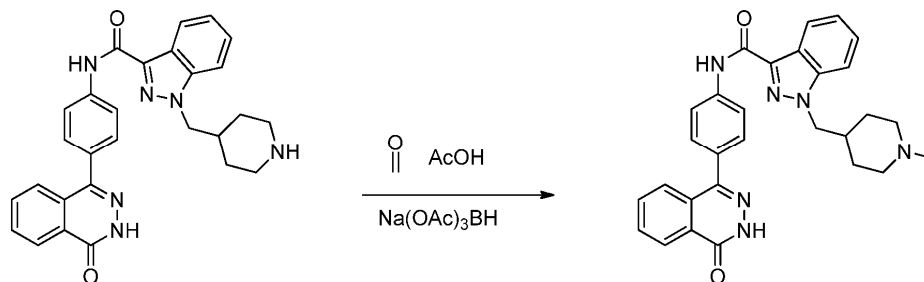


К раствору Примера 355А (13.2 мг, 0.025 ммоль) в THF (1 мл) добавляли борогидрид лития (2 М в THF, 0.684 мл, 1.37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем разбавляли MeOH и DMSO, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 355 (7.6 мг, выход 58%).

MS (ESI) m/z : 496.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.22 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.93 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.35 (br. s., 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.59 (dd, J=8.8, 5.5 Гц, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H); ВЭЖХ RT= 1.55 мин (Метод Е), 1.55 мин (Метод F).

Пример 356. 1-((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



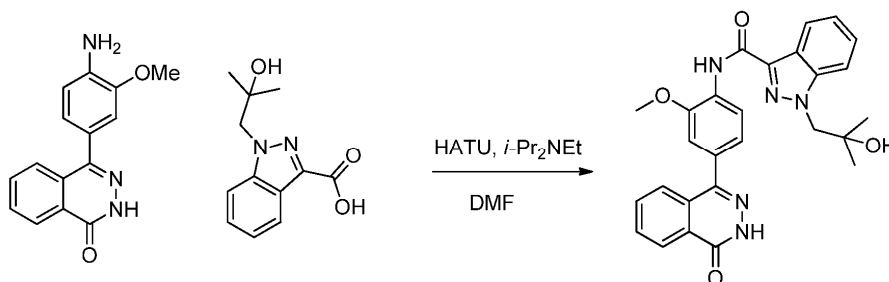
В соответствии со способом получения Примера 330, восстановительным аминированием Примера 342 (12 мг, 0.021 ммоль) получали Пример 356 (6.4 мг, выход 64%).

MS (ESI) m/z : 4932 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.42-8.32 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.13-8.05 (m, J=8.5 Гц, 2H), 7.99-7.84 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.65-7.55 (m, J=8.8 Гц, 2H), 7.51 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.47 (d, J=7.2 Гц, 2H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81 (t, J=11.1 Гц, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H);

ВЭЖХ RT = 1.30 мин (Метод Е), 1.28 мин (Метод F).

Пример 357. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-N-(2-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



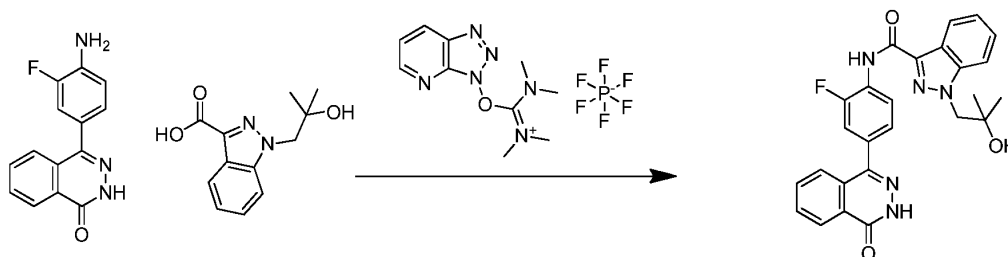
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 104 (16 мг, 0.060 ммоль) и промежуточного соединения 15 (14 мг, 0.060 ммоль) получали Пример 357 (6.1 мг, выход 20%).

MS (ESI) m/z : 484.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.35 (dd, J=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.98-7.78 (m, 4H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.1, 1.8 Гц, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.21 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.69 мин (Метод Е), 1.70 мин (Метод F).

Пример 358. N-(2-Фтор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид



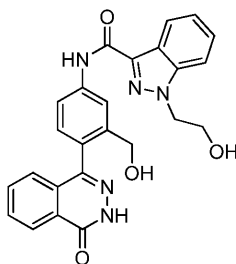
К раствору промежуточного соединения 107 (15 мг, 0.041 ммоль), промежуточного соединения 15 (10.5 мг, 0.045 ммоль) и DIEA (0.035 мл, 0.20 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (17 мг, 0.045 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли MeOH (1 мл), затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 358 (6.0 мг, выход 30%).

MS (ESI) m/z : 472.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.29-8.44 (m, 1H), 8.17-8.29 (m, 2H), 7.89-7.99 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.80 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7.43 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=1.65, 11.28 Гц, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.43 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.20 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.67 мин (Метод E), 1.66 мин (Метод F).

Пример 359. 1-(2-Гидроксиэтил)-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



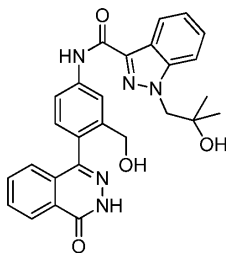
В соответствии со способом получения Примера 355, заменяя промежуточное соединение 24 на Промежуточное соединение 35, получали Пример 359.

MS (ESI) m/z : 456.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.27-8.19 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.81 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.49 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 4.61 (t, J=5.0 Гц, 2H), 4.34 (br. s., 2H), 3.94 (d, J=5.4 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.31 мин (Метод E), 1.31 мин (Метод F).

Пример 360. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



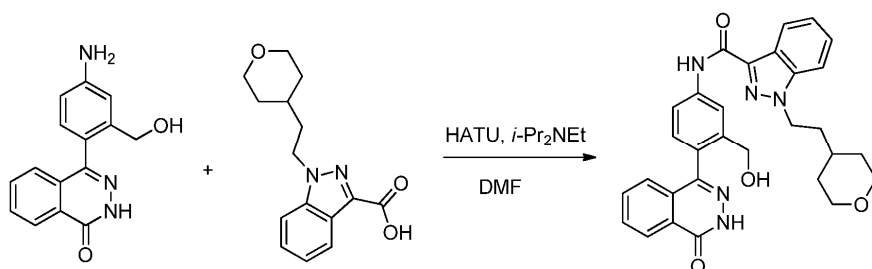
В соответствии со способом получения Примера 355, заменяя промежуточное соединение 24 на промежуточное соединение 15, получали Пример 360.

MS (ESI) m/z : 484.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 8.23 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99-7.80 (m, 4H), 7.48 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.38-7.20 (m, 3H), 5.17 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (br. s., 2H), 3.89 (s, 1H), 1.19 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.39 мин (Метод E), 1.40 мин (Метод F).

Пример 361. N-(3-(Гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-индазол-3-карбоксамид



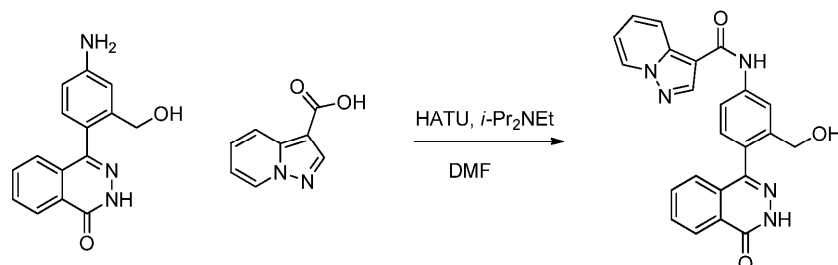
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (12.5 мг, 0.047 ммоль) и промежуточного соединения 15 (14 мг, 0.051 ммоль) получали Пример 361 (13.4 мг, выход 53%).

MS (ESI) m/z : 484.3 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 7.97-7.80 (m, 4H), 7.52 (td, $J=7.7, 1.1$ Гц, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 5.11 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.61 (t, $J=7.4$ Гц, 2H), 4.34 (br. s., 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.63 мин (Метод Е), 1.64 мин (Метод F).

Пример 362. N-(3-(Гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



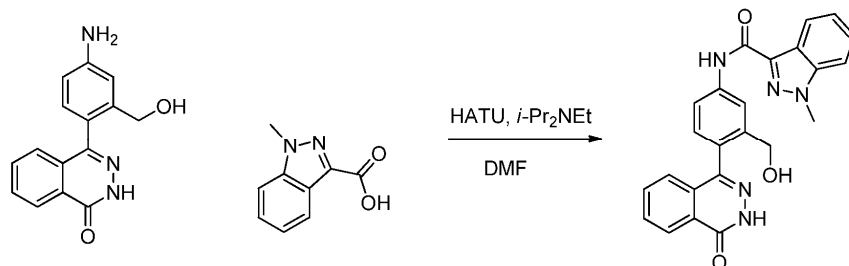
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (13 мг, 0.049 ммоль) и пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (7.9 мг, 0.049 ммоль) получали Пример 362 (4.1 мг, выход 20%).

MS (ESI) m/z : 412.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.78 (br. s., 1H), 10.16 (br. s., 1H), 8.90-8.77 (m, 2H), 8.43-8.24 (m, 2H), 8.04 (br. s., 1H), 7.96-7.81 (m, 3H), 7.55 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.14 (t, $J=6.4$ Гц, 1H), 4.33 (br. s., 2H);

ВЭЖХ RT = 1.28 мин (Метод Е), 1.16 мин (Метод F).

Пример 363. N-(3-(Гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксамид



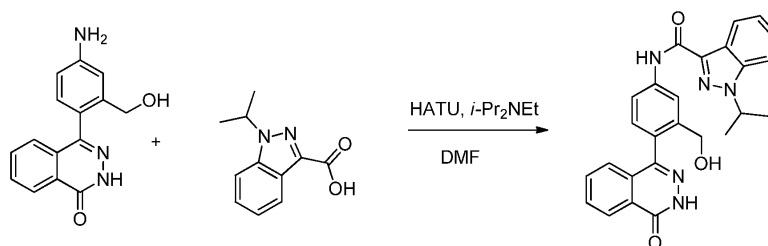
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (8 мг, 0.030 ммоль) и 1-метил-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (5.3 мг, 0.030 ммоль) получали Пример 363 (7 мг, выход 55%).

MS (ESI) m/z : 426.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 8.28-8.20 (m, 2H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.80 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.53 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 5.10 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 4.23 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.40 мин (Метод Е), 1.41 мин (Метод F).

Пример 364. N-(3-(Гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамид



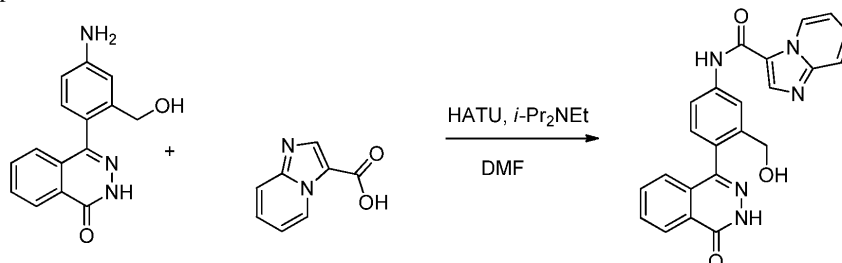
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (8 мг, 0.030 ммоль) и 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (6.1 мг, 0.030 ммоль) получали Пример 364 (6.9 мг, выход 51%).

MS (ESI) m/z : 454.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.19 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.50 (td, J=7.7, 0.8 Гц, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.25-5.06 (m, 2H), 4.35 (br. s., 2H), 1.62 (d, J=6.6 Гц, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.81 мин (Метод Е), 1.69 мин (Метод F).

Пример 365. N-(3-(Гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



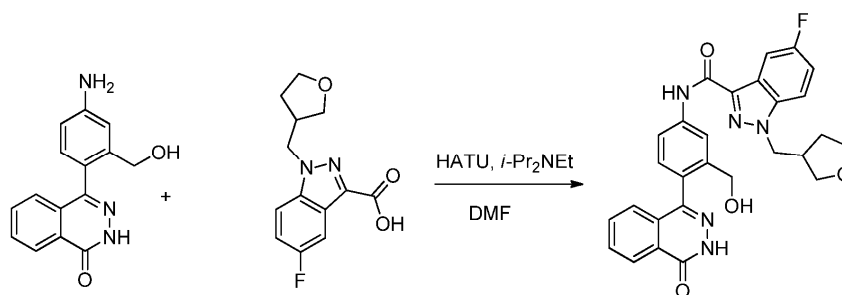
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (10 мг, 0.037 ммоль) и имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (6.7 мг, 0.041 ммоль) получали Пример 365 (10.7 мг, выход 68%).

MS (ESI) m/z : 412.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.51 (d, J=7.0 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41-8.23 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.54 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.32 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.21 (t, J=6.7 Гц, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 3.11 (d, J=7.3 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 0.95 мин (Метод Е), 1.14 мин (Метод F).

Пример 366. 5-Фтор-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид



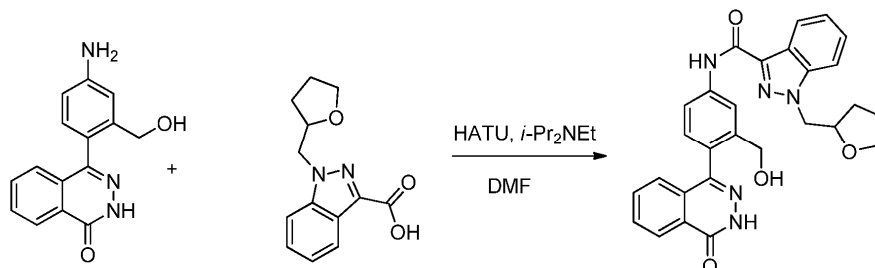
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (10 мг, 0.037 ммоль) и промежуточного соединения 49 (10.9 мг, 0.041 ммоль) получали Пример 366 (8.6 мг, выход 45%).

MS (ESI) m/z : 514.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99-7.77 (m, 6H), 7.42 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 4.54 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.33 (br. s., 2H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.69 (dq, J=12.7, 6.6 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.52 мин (Метод Е), 1.48 мин (Метод F).

Пример 367. N-(3-(Гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид



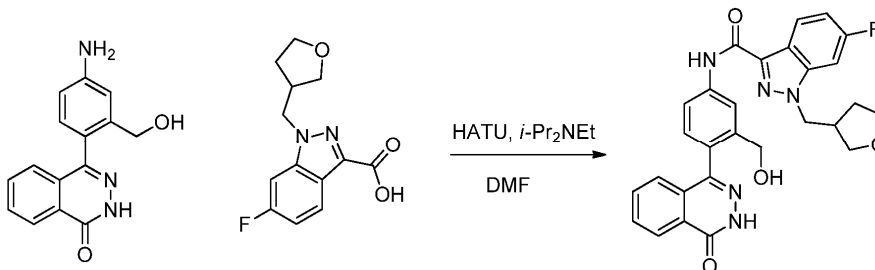
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (9.5 мг, 0.036 ммоль) и промежуточного соединения 109 (9.6 мг, 0.039 ммоль) получали Пример 367 (13.7 мг, выход 74%).

MS (ESI) m/z : 496.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 1H), 8.29-8.18 (m, 2H), 8.00-7.78 (m, 4H), 7.50 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 4.62 (d, $J=5.4$ Гц, 2H), 4.41 (quin, $J=6.1$ Гц, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 3.73 (q, $J=6.8$ Гц, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.54 мин (Метод Е), 1.66 мин (Метод F).

Пример 368. 6-Фтор-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид

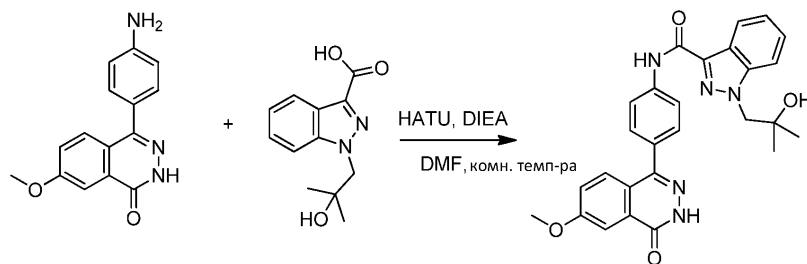


В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 108 (9.5 мг, 0.036 ммоль) и промежуточного соединения 50 (10.3 мг, 0.039 ммоль) получали Пример 368 (8.6 мг, выход 47%).

MS (ESI) m/z : 514.2 ($M+H$)⁺; (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 8.30-8.17 (m, 2H), 7.96-7.77 (m, 4H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.24 (t, $J=8.9$ Гц, 1H), 4.63-4.49 (m, 2H), 4.34 (br. s., 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.58 (dd, $J=8.6, 5.6$ Гц, 1H), 2.95 (dt, $J=13.7, 6.8$ Гц, 1H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.71 (dq, $J=12.9, 6.6$ Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.55 мин (Метод Е), 1.76 мин (Метод F).

Пример 369. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-N-(4-(6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид



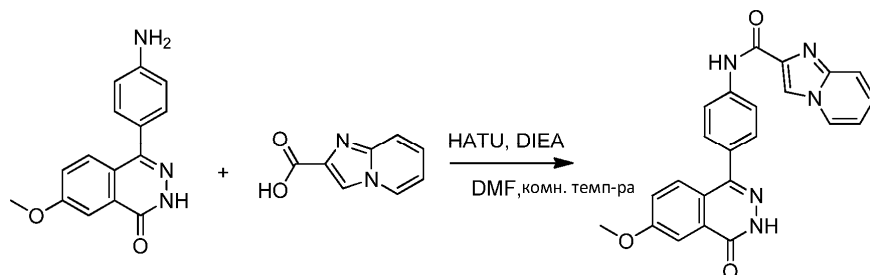
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 110 (15 мг, 0.039 ммоль) и промежуточного соединения 15 (11 мг, 0.047 ммоль) получали Пример 369 (0.9 мг, выход 6%).

MS (ESI) m/z : 484.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.75 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.86 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.32 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.20 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 1.76 мин (Метод Е), 1.64 мин (Метод F).

Пример 370. N-(4-(6-Метокси-4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид



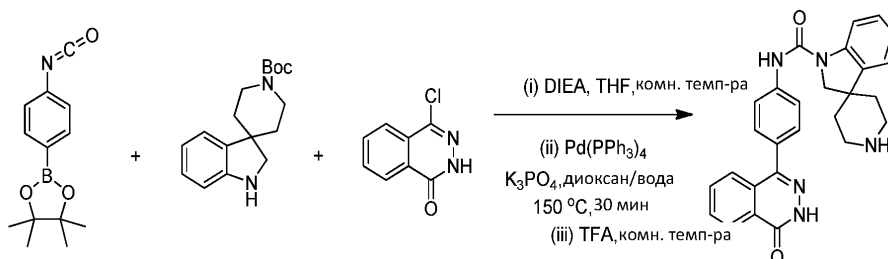
В соответствии со способом получения Примера 45, реакцией сочетания промежуточного соединения 110 (15 мг, 0.039 ммоль) и промежуточного соединения 15 (7.7 мг, 0.047 ммоль) получали Пример 370 (0.5 мг, выход 3%).

MS (ESI) m/z : 412.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.74 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.64 (d, J=6.6 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.49 (dd, J=9.1, 2.8 Гц, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.04 (t, J=6.7 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.18 мин (Метод Е), 1.37 мин (Метод F).

Пример 371. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-карбоксамид



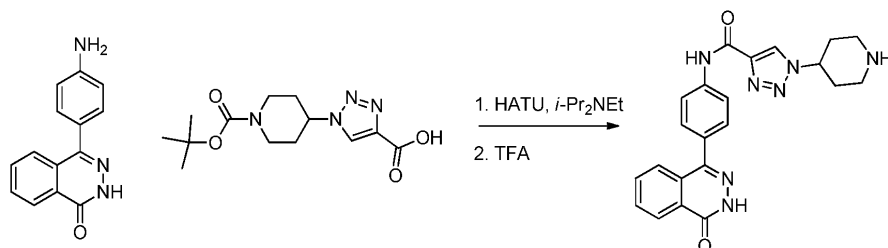
2-(4-Изоцианатофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (50 мг, 0.204 ммоль) и трет-бутил спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (58.8 мг, 0.204 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и добавляли DIEA (0.053 мл, 0.31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. THF удаляли под пониженным давлением. К полученному остатку добавляли 4-хлорфалазин-1(2H)-он (18.4 мг, 0.102 ммоль) и калиевую соль фосфорной кислоты (54.1 мг, 0.255 ммоль) с последующим добавлением диоксана (3 мл) и воды (0.333 мл). Смесь дегазировали (вакуумировали и продували Ar (3×)). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (11.8 мг, 10.2 мкмоль), затем смесь дегазировали (2×). Реакционную вialу герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150 °C в течение 30 мин. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток обрабатывали TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. TFA удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 371 (11.9 мг, выход 25%).

MS (ESI) m/z : 452.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.02-7.85 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.4 Гц, 3H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.23 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.18 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.02 (br. s., 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.88 (d, J=13.8 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.13 мин (Метод Е), 1.09 мин (Метод F).

Пример 372. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



К смеси промежуточного соединения 12 (20 мг, 0.084 ммоль), 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (25 мг, 0.084 ммоль), HATU (38.5 мг, 0.101 ммоль) в DMF (1.5 мл) добавляли DIEA (0.074 мл, 0.42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток перемешивали с TFA (0.5 мл) в

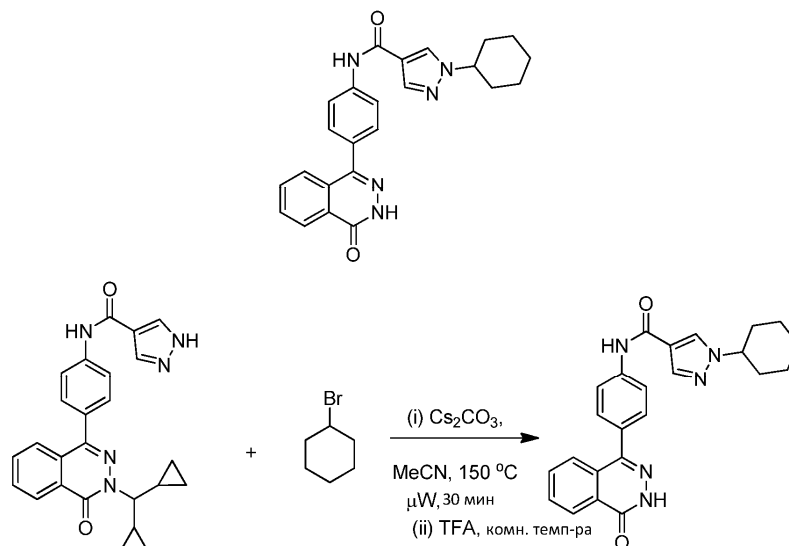
DCM (1 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 372 (9.6 мг, выход 27%).

MS (ESI) m/z : 416.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.88-12.81 (m, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.94 (br. s., 1H), 3.46 (d, J=12.1 Гц, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.38 (d, J=12.8 Гц, 2H), 2.23 (d, J=10.8 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 0.78 мин (Метод Е), 0.75 мин (Метод F).

Пример 373. 1-Циклогексил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA



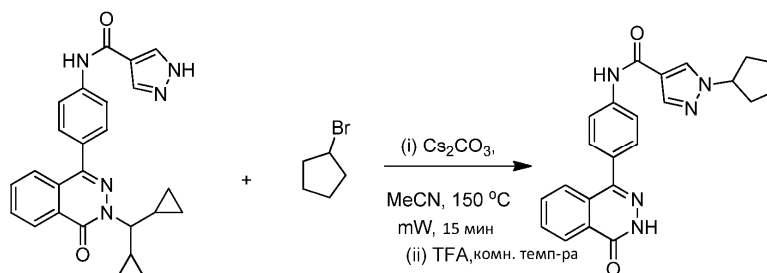
Промежуточное соединение 111 (25 мг, 0.059 ммоль) суспендировали в сухом MeCN (1.5 мл), затем добавляли бромциклогексан (0.072 мл, 0.588 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (96 мг, 0.294 ммоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и большую часть MeCN удаляли под пониженным давлением. Полученный остаток обрабатывали TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. TFA удаляли под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 17.6 мг (57%) Примера 373.

MS (ESI) m/z : 414.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.27-4.14 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.82 (d, J=13A Гц, 2H), 1.77-1.60 (m, 3H), 1.41 (q, J=12.9 Гц, 2H), 1.22 (q, J=13.0 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.61 мин (Метод Е), 1.62 мин (Метод F).

Пример 374. 1-Циклопентил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA



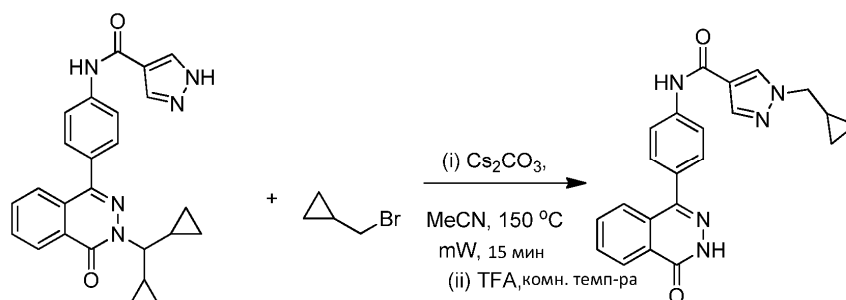
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на бромциклопентан, получали Пример 374.

MS (ESI) m/z : 400.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.74 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.74 (quin, J=6.9 Гц, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.91 (dd, J=12.8, 7.0 Гц, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.50 мин (Метод Е), 1.51 мин (Метод F).

Пример 375. 1-(Циклопропилметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA



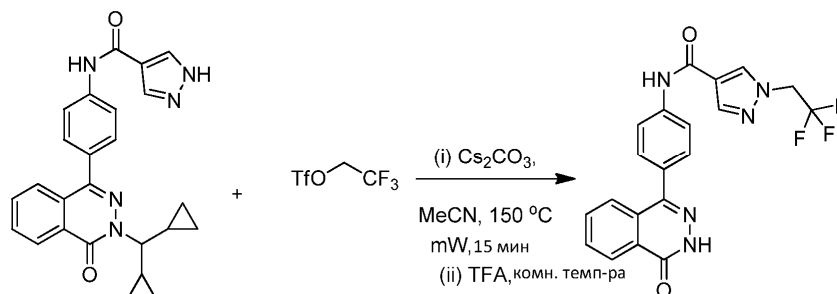
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на (бромметил)циклопропан, получали Пример 375.

MS (ESI) m/z : 386.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.82 (m, 4H), 7.74 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 4.02 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.42-0.34 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.36 мин (Метод Е), 1.36 мин (Метод F).

Пример 376. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA



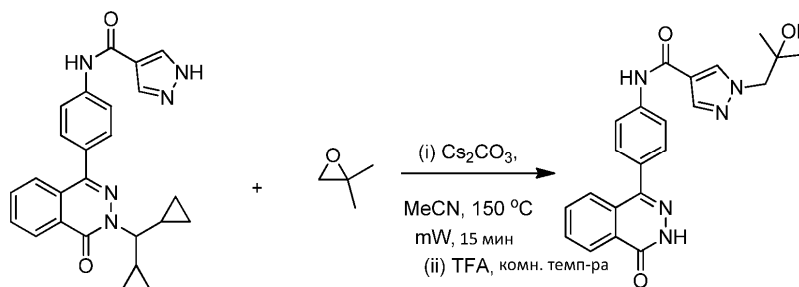
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат, получали Пример 376.

MS (ESI) m/z : 386.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95-7.82 (m, 4H), 7.74 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 5.20 (q, $J=9.1$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.34 мин (Метод Е), 1.35 мин (Метод F).

Пример 377. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



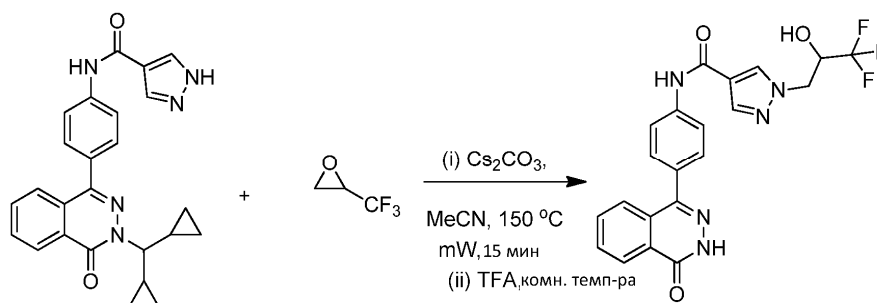
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2,2-диметилоксиран, получали Пример 377.

MS (ESI) m/z : 404.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.36-8.28 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.75 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.08 (s, 6H);

ВЭЖХ RT = 0.98 мин (Метод Е), 0.98 мин (Метод F).

Пример 378. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



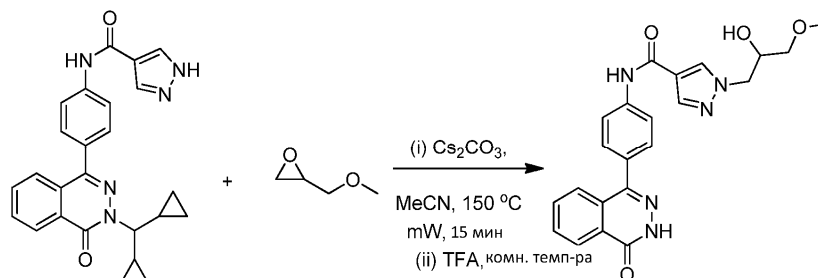
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2-(трифторметил)оксиран, получали Пример 378.

MS (ESI) m/z : 440.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99-7.84 (m, 5H), 7.75 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.11 мин (Метод Е), 1.11 мин (Метод F).

Пример 379. 1-(2-Гидрокси-3-метоксипропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



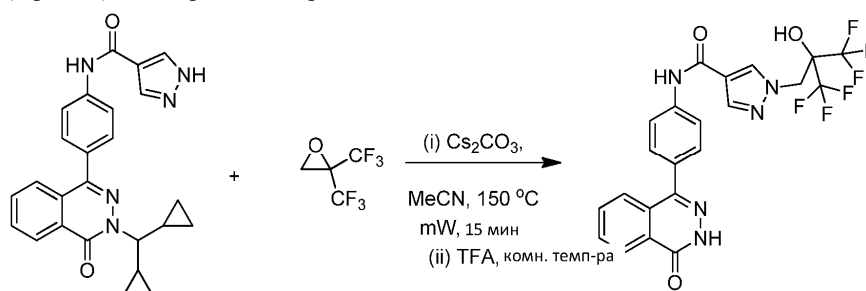
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2-(метоксиметил)оксиран, получали Пример 379.

MS (ESI) m/z : 420.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10.07 (s, 1H), 8.38-8.29 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 4H), 7.75 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 4.23 (dd, $J=13.8, 3.7$ Гц, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.31-3.25 (m, 5H);

ВЭЖХ RT = 0.91 мин (Метод Е), 1.00 мин (Метод F).

Пример 380. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



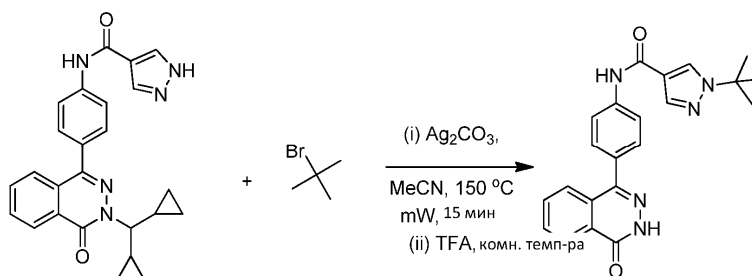
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2,2-бис-(трифторметил)оксиран, получали Пример 380.

MS (ESI) m/z : 512.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97-7.81 (m, 4H), 7.74 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=7.9$ Гц, 2H), 4.81 (s, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.48 мин (Метод Е), 1.50 мин (Метод F).

Пример 381. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



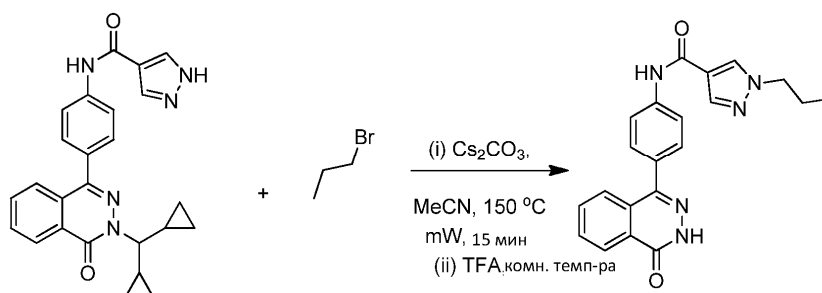
Промежуточное соединение 111 (25 мг, 0.059 ммоль) суспендировали в сухом MeCN (1.5 мл), затем добавляли 2-бром-2-метилпропан (0.066 мл, 0.59 ммоль) с последующим добавлением карбонат серебра (81 мг, 0.29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 15 мин в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и большую часть MeCN удаляли под пониженным давлением. Полученный остаток обрабатывали TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. TFA удаляли под пониженным давлением, остаток разбавляли DMF (2 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 381 (2.6 мг, выход 11%).

MS (ESI) m/z : 388.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.9 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.74 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Гц, 2H), 1.55 (s, 9H);

ВЭЖХ RT = 1.42 мин (Метод Е), 1.44 мин (Метод F).

Пример 382. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA



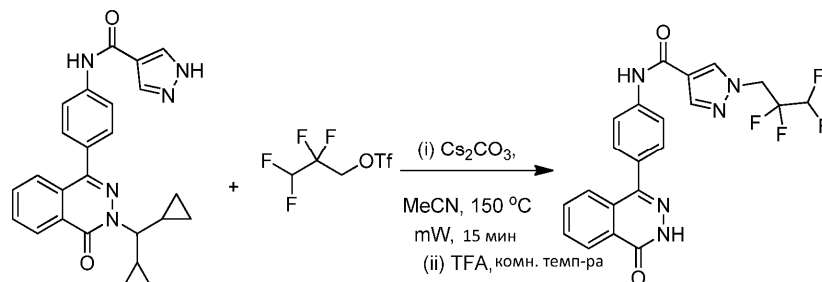
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 1-бромпропан, получали Пример 382.

MS (ESI) m/z : 374.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.73 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.10 (t, J=6.9 Гц, 2H), 1.79 (sxt, J=7.2 Гц, 2H), 0.81 (t, J=7.3 Гц, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.30 мин (Метод Е), 1.32 мин (Метод F).

Пример 383. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,3,3-тетрафторпропил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA



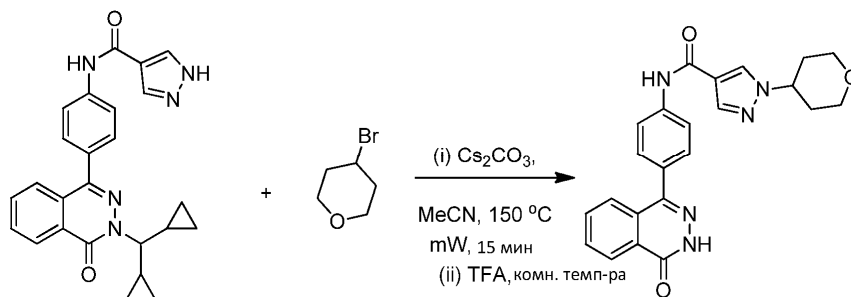
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2,2,3,3-тетрафторпропил трифторметансульфонат, получали Пример 383.

MS (ESI) m/z : 446.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.73 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.73-6.25 (m, 1H), 4.99 (t, J=15.0 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.40 мин (Метод Е), 1.40 мин (Метод F).

Пример 384. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



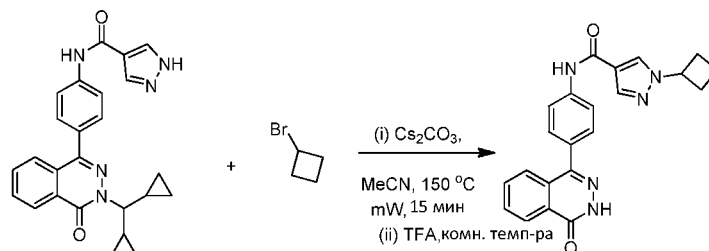
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 4-бромтетрагидро-2Н-пиран, получали Пример 384.

MS (ESI) m/z: 416.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98-7.85 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.49 (t, J=11.3 Гц, 1H), 3.98 (d, J=10.1 Гц, 2H), 3.49 (t, J=11.4 Гц, 1H), 2.10-1.89 (m, 4H);

ВЭЖХ RT = 1.22 мин (Метод Е), 1.22 мин (Метод F).

Пример 385. 1-(Циклопропилметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA



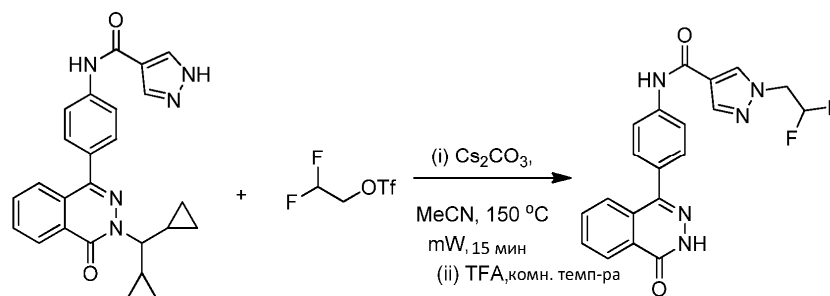
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на бромциклобутан, получали Пример 385.

MS (ESI) m/z: 386.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94-7.84 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.90 (quin, J=8.3 Гц, 1H), 2.49-2.37 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.39 мин (Метод Е), 1.39 мин (Метод F).

Пример 386. 1-(2,2-Дифторэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



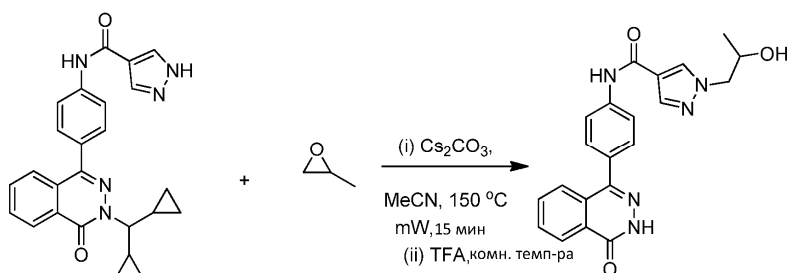
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат, получали Пример 386.

MS (ESI) m/z: 396.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.42 (t, J=54.2 Гц, 1H), 4.73 (td, J=15.2, 3.2 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.17 мин (Метод Е), 1.17 мин (Метод F).

Пример 387. 1-(2-Гидроксипропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксаимид



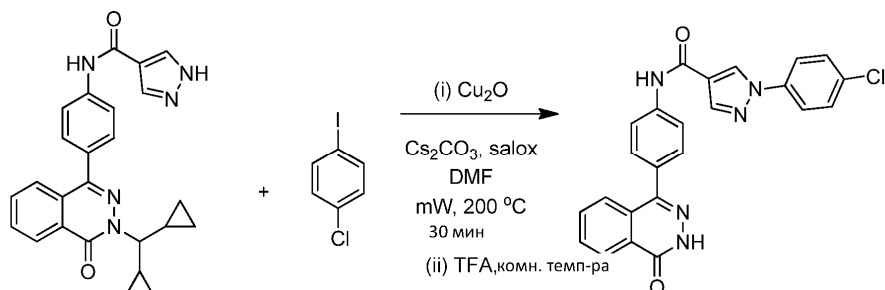
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 2-метилоксиран, получали Пример 387.

MS (ESI) m/z : 396.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.37-8.31 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Гц, 2H), 5.06 (d, J=4.7 Гц, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.1 Гц, 3H);

ВЭЖХ RT = 0.99 мин (Метод Е), 0.99 мин (Метод F).

Пример 388. 1-(4-Хлорфенил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксаимид



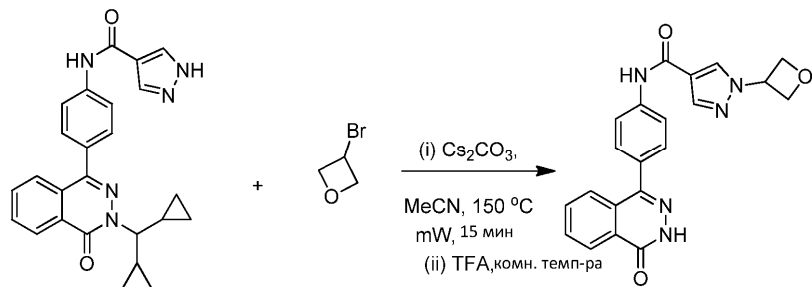
Промежуточное соединение 111 (20 мг, 0.047 ммоль), 1-хлор-4-йодобензол (34 мг, 0.141 ммоль), салицилальдоксим (6.5 мг, 0.047 ммоль) и карбонат цезия (46 мг, 0.14 ммоль) суспендировали в DMF (1.5 мл). Полученную суспензию дегазировали (3× вакуум/Ar), затем добавляли оксид меди (I) (1.7 мг, 0.012 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали (2× вакуум/Ar) и перемешивали в условиях микроволнового излучения при 200°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и большую часть DMF выпаривали. Полученный остаток обрабатывали TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. TFA удаляли под пониженным давлением, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 388 (2.2 мг, выход 10%).

MS (ESI) m/z : 442.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.02-7.84 (m, 6H), 7.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=13.9, 8.4 Гц, 4H);

ВЭЖХ RT = 1.77 мин (Метод Е), 1.76 мин (Метод F).

Пример 389. 1-(Окситан-3-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксаимид



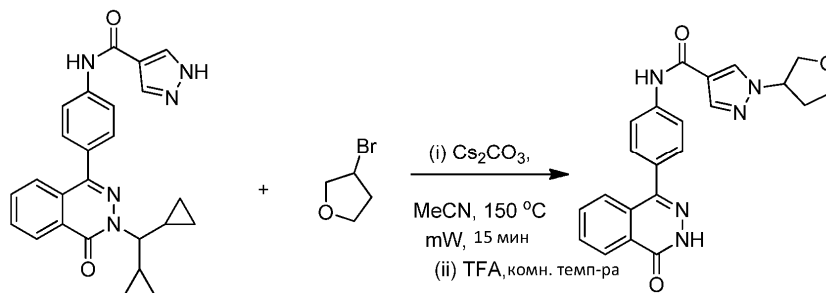
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 3-бромокситан, получали Пример 389.

MS (ESI) m/z : 388.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 2H), 5.65 (quin, J=6.9 Гц, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.93-4.87 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.03 мин (Метод E), 0.94 мин (Метод F).

Пример 390. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



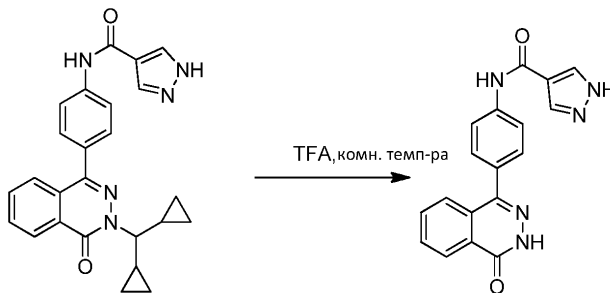
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 3-бромтетрагидрофуран, получали Пример 390.

MS (ESI) m/z: 402.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.1 Гц, 2H), 5.10 (br. s., 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.27 (d, J=3.7 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.10 мин (Метод E), 1.02 мин (Метод F).

Пример 391. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA



Промежуточное соединение 111 (20 мг, 0.047 ммоль) обрабатывали TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. TFA удаляли под пониженным давлением, затем остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 391 (11.6 мг, выход 53%).

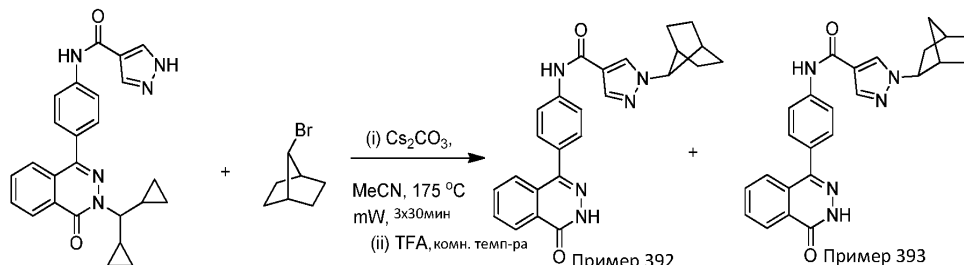
MS (ESI) m/z: 332.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.34 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.96-7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.01 мин (Метод E), 1.01 мин (Метод F).

Пример 392. 1-(Бицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

Пример 393. 1-((1S,2S,4R)-Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



Промежуточное соединение 111 (20 мг, 0.047 ммоль) суспендировали в сухом MeCN (1.5 мл), затем добавляли (1R,4S)-7-бромбицикло[2.2.1]гептан (0.060 мл, 0.470 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (153 мг, 0.470 ммоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 150 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при 175 °C в течение 30 мин (3×). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и большую часть MeCN удаляли под пониженным давлением. Полученный остаток обрабатывали TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. TFA удаляли под пониженным давлением, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 392 (7.8 мг, выход 38%) и Примера 393 (2.5 мг, выход 13%).

Пример 392:

MS (ESI) m/z : 426.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 2.39 (br. s., 1H), 2.05 (d, J=13.4 Гц, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.75 (d, J=9.8 Гц, 1H), 1.65-1.46 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.21 (d, J=9.2 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.51 мин (Метод Е), 1.52 мин (Метод F).

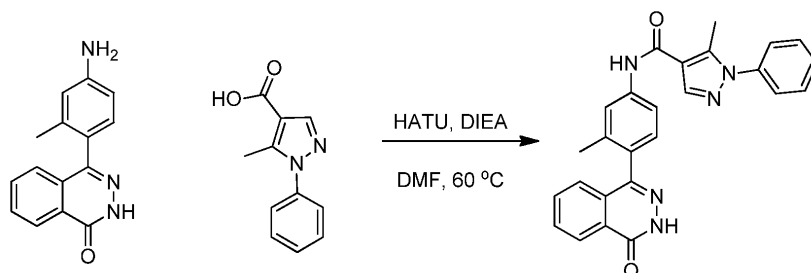
Пример 393:

MS (ESI) m/z : 426.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1H), 9.99 (br. s., 1H), 8.51-8.40 (m, 1H), 8.34 (d, J=7.0 Гц, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=7.9 Гц, 4H), 7.76 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.73 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.08 (d, J=14.3 Гц, 1H), 1.90 (br. s., 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.46-1.27 (m, 4H);

ВЭЖХ RT = 1.49 мин (Метод Е), 1.49 мин (Метод F).

Пример 394. 5-Метил-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид



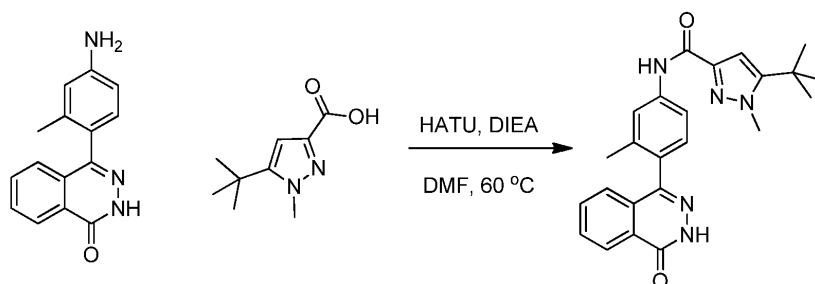
Промежуточное соединение 94 (50 мг, 0.137 ммоль) растворяли в сухом DMF (2 мл), затем добавляли 5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (55.4 мг, 0.274 ммоль) и DIEA (0.143 мл, 0.821 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли HATU (52 мг, 0.137 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (0.1 мл), очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 394 (18 мг, выход 29%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 436.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.79 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.09 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 8.43 мин (Метод А), 8.11 мин (Метод В).

Пример 395. 5-(трет-Бутил)-1-метил-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



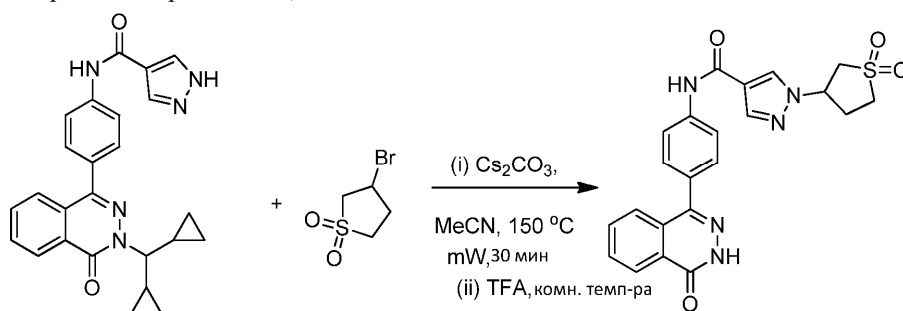
В соответствии со способом получения Примера 394, реакцией сочетания промежуточного соединения 94 (40 мг, 0.109 ммоль) с 5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислотой (31.9 мг, 0.175 ммоль) при 60°C в течение 2 дней получали Пример 395 (18.2 мг, выход 39%).

MS (ESI) m/z : 416.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.77 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.39 (s, 9H);

ВЭЖХ RT = 13.24 мин (Метод А), 11.79 мин (Метод В).

Пример 396. 1-(1,1-Диоксидтетрагидротиофен-3-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA



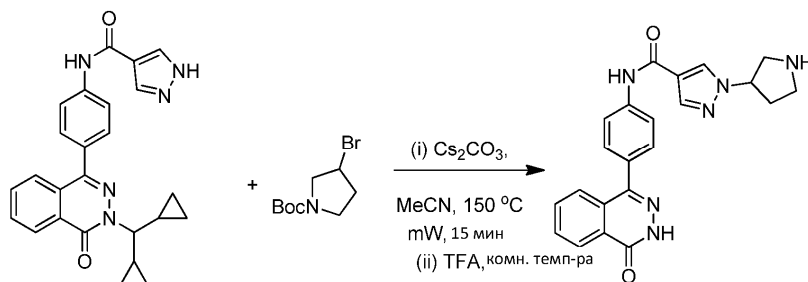
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 3-бромтетрагидротиофен 1,1-диоксид, получали Пример 396.

MS (ESI) m/z : 450.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98-7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.58 (d, J=7.9 Гц, 2H), 5.35 (t, J=7.3 Гц, 1H), 3.78 (dd, J=13.6, 8.4 Гц, 1H), 3.51 (dd, J=13.9, 7.5 Гц, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.13 мин (Метод Е), 1.14 мин (Метод F).

Пример 397. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



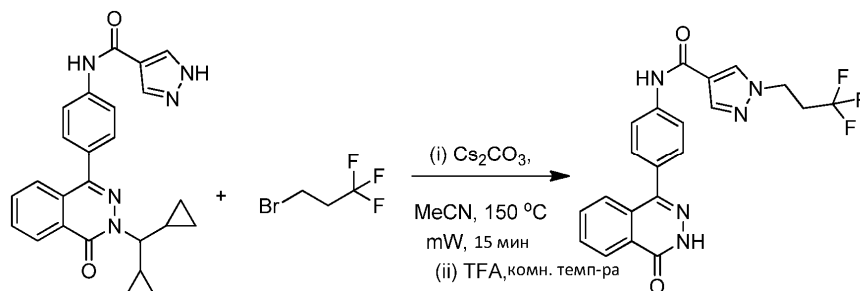
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на трет-бутил 3-бромпирролидин-1-карбоксилат, получали Пример 397.

MS (ESI) m/z : 401.3 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 5H), 7.74 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.96 (br. s., 1H), 3.29 (dd, J=12.1, 7.1 Гц, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H);

ВЭЖХ RT = 0.85 мин (Метод Е), 0.85 мин (Метод F).

Пример 398. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



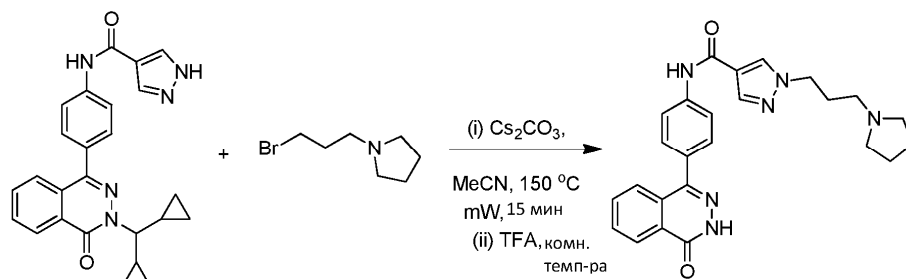
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 3-бром-1,1,1-трифторпропан, получали Пример 398.

MS (ESI) m/z : 428.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 4H), 7.75 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.46 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.35 мин (Метод Е), 1.35 мин (Метод F).

Пример 399. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1Н-пирразол-4-карбоксамид



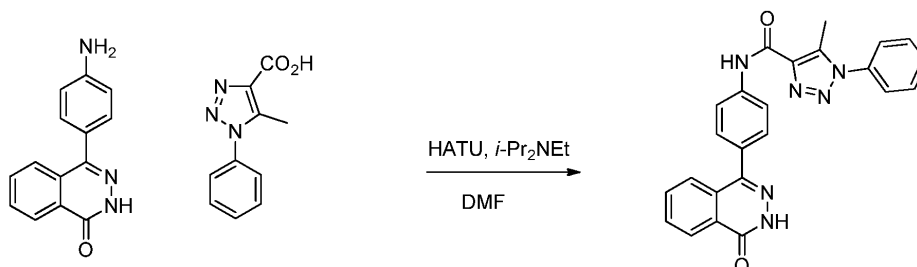
В соответствии со способом получения Примера 373, заменяя бромциклогексан на 1-(3-бромпропил)пирролидин, HCl, получали Пример 399.

MS (ESI) m/z : 443.3 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 4H), 7.76 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 4.21 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.43 (br. s., 4H), 2.37 (t, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.97 (quin, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.69 (br. s., 4H);

ВЭЖХ RT = 0.91 мин (Метод Е), 0.90 мин (Метод F).

Пример 400. 5-Метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



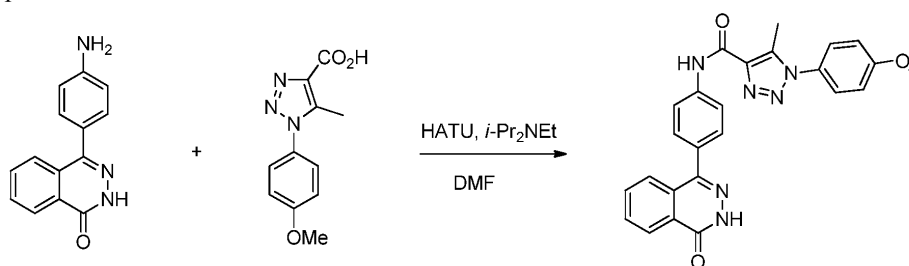
К смеси промежуточного соединения 12 (15 мг, 0.043 ммоль), промежуточного соединения 112 (9.5 мг, 0.047 ммоль) и HATU (18 мг, 0.047 ммоль) в DMF (1.5 мл) добавляли DIEA (0.037 мл, 0.21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем при 50°C на протяжении ночи. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 400 (4.6 мг, выход 24%).

MS (ESI) m/z : 423.1 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.35 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 8.09-8.03 (m, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.76 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.67 (br. s., 5H), 7.61-7.55 (m, $J=7.9$ Гц, 2H), 2.60 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.70 мин (Метод Е), 1.71 мин (Метод F).

Пример 401. 1-(4-Метоксифенил)-5-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



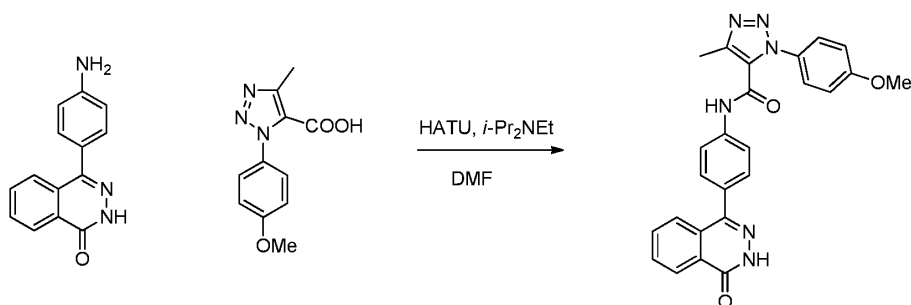
В соответствии со способом получения Примера 400, реакцией сочетания промежуточного соединения 12 (12 мг, 0.034 ммоль) и промежуточного соединения 113 (8.8 мг, 0.038 ммоль) получали Пример 401 (1.8 мг, выход 11%).

MS (ESI) m/z : 453.2 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.34 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=1.9$ Гц, 2H), 7.91 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.76 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Гц, 4H), 7.19 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.69 мин (Метод Е), 1.70 мин (Метод F).

Пример 402. 1-(4-Метоксифенил)-4-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамид



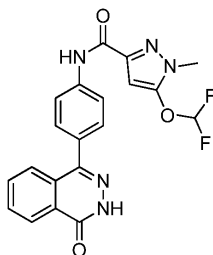
В соответствии со способом получения Примера 400, реакцией сочетания промежуточного соединения 12 (12 мг, 0.034 ммоль) и промежуточного соединения 114 (8.8 мг, 0.038 ммоль) получали Пример 402 (2.5 мг, выход 16%).

MS (ESI) m/z : 453.2 ($M+H$)⁺;

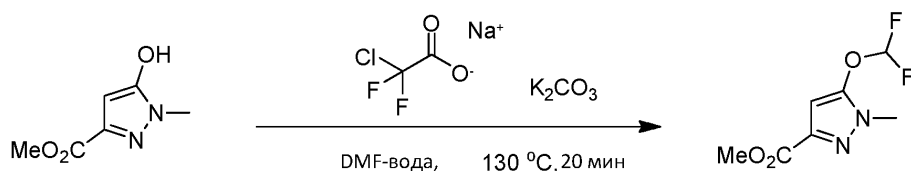
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=4.3$ Гц, 2H), 7.76 (d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.70 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.11 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.44 мин (Метод Е), 1.45 мин (Метод F).

Пример 403. 5-(Дифторметокси)-1-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



Пример 403А. Метил 5-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат



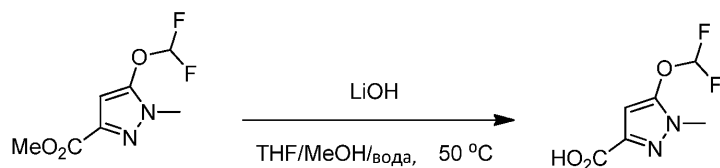
Метил 5-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (J. Med. Chem., 54:8174 (2011)) (0.35 г, 2.24 ммоль), K_2CO_3 (0.62 г, 4.48 ммоль) и хлордифторацетат натрия (0.684 г, 4.48 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и воде (1 мл). Реакцию нагревали до 130°C в течение 20 мин. Реакцию разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (200 мл). Органическую фазу разделяли, промывали водой (5×), соляным раствором и высушивали (Na_2SO_4). EtOAc удаляли под пониженным давлением и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии. (40 г 0-80% EtOAc/гексан). Фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением Примера 403А (0.373 г, выход 81%) в виде бесцветного сиропа.

MS (ESI) m/z : 207.0 ($M+H$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 6.44 (t, $J=1.0$ Гц, 1H), 6.46 (t, $J=72.2$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H);

¹⁹F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ ppm -84.02 (s, 2F).

Пример 403В. 5-(Дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



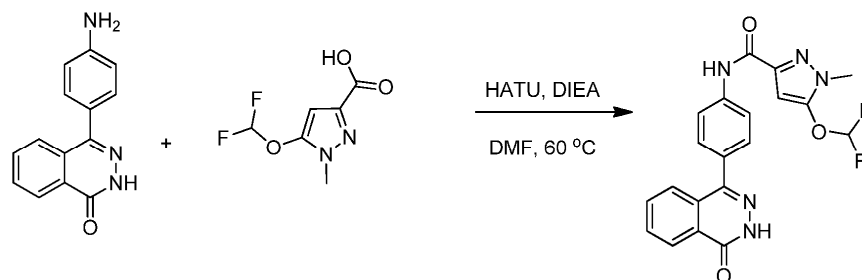
Пример 403А (0.373 г, 1.809 ммоль) растворяли в THF (7.5 мл) и MeOH (1.5 мл), затем добавляли LiOH (1М в воде) (5.43 мл, 5.43 ммоль). Реакцию нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали TFA (0.418 мл, 5.43 ммоль) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли DMSO/MeOH/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции объединяли и концентрировали с получением Примера 403В (0.230 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 192.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.30 (t, J=70.4 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.74 (s, 3H);

¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -84.72 (s, 2F).

Пример 403:



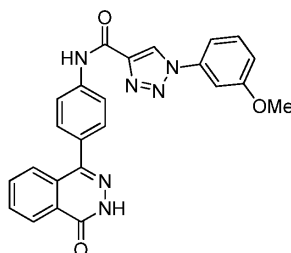
В соответствии со способом получения Примера 400, реакцией сочетания промежуточного соединения 12 (30 мг, 0.064 ммоль) и Примера 403В (24.8 мг, 0.129 ммоль) получали Пример 403 (14.7 мг, выход 55%).

MS (ESI) m/z : 412.2 (M+H)⁺;

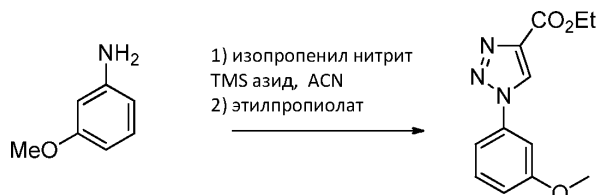
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.52-7.14 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.81 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.45 мин (Метод Е), 1.45 мин (Метод F).

Пример 404. 1-(3-Метоксифенил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Пример 404А. Этил 1-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

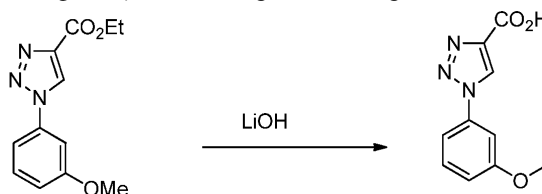


К раствору 3-метоксианилина (0.3 г, 2.44 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляли изоамиленитрит (0.327 мл, 2.44 ммоль) с последующим добавлением азидотриметилсилана (0.320 мл, 2.44 ммоль) по каплям. Через 5 мин ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли этилпропионат (0.494 мл, 4.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 20 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексаны) с получением Примера 404А.

MS (ESI) m/z : 248.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J=2.2 Гц, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 1H), 4.38 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 404В. 1-(3-Метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



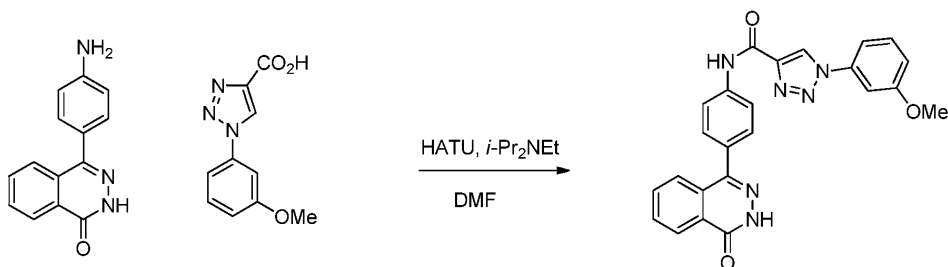
Пример 404А (120 мг, 0.485 ммоль) смешивали с 1 М гидроксидом лития (1.2 мл, 1.2 ммоль) в THF (2 мл) и THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-20% MeOH/DCM) с получением

Примера 404В (100 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 220.0 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.59-7.43 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

Пример 404:



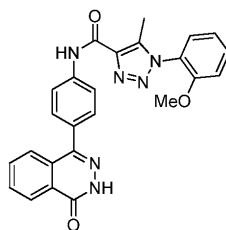
В соответствии со способом получения Примера 400, реакцией сочетания промежуточного соединения 12 (10 мг, 0.028 ммоль) и Примера 404В (6.9 мг, 0.031 ммоль) получали Пример 404 (1.9 мг, выход 15%).

MS (ESI) m/z : 439.15 (M+H)⁺;

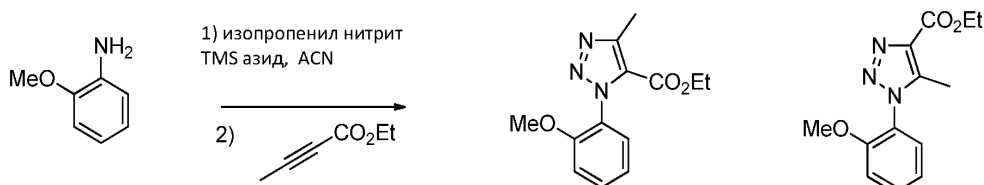
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.13 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.98 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.83 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.73-7.64 (m, 4H), 7.61 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.2 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.66 мин (Метод Е), 1.66 мин (Метод F).

Пример 405. 1-(2-Метоксифенил)-5-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Пример 405А. Этил 1-(2-метоксифенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Пример 405А

К раствору 2-метоксанилина (0.30 г, 2.44 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при 0°C добавляли изоамиленитрит (0.360 мл, 2.68 ммоль) с последующим добавлением азидотриметилсилана (0.352 мл, 2.68 ммоль) по каплям. Через 5 мин удаляли охлаждающую баню и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли этил бут-2-иноат (0.546 г, 4.87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 20 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-40% EtOAc/гексаны) с получением первого пика при 30% EtOAc и второго пика при 35% EtOAc.

Первый пик.

Этил 1-(2-метоксифенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (55 мг, выход 8.6%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 262.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.47 (ddd, J=8.3, 7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.40 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.08 (td, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 1.1 Гц, 1H), 4.21 (q, J=7.3 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.2 Гц, 3H).

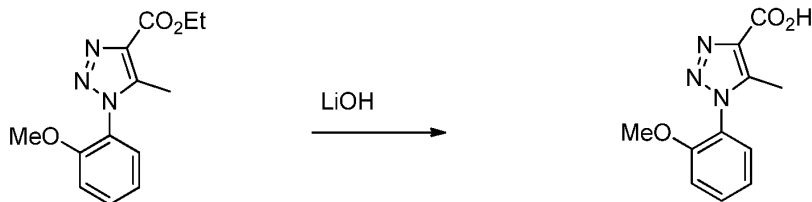
Второй пик.

Пример 405А (0.177 г, выход 28%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 262.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР 5 7.57-7.50 (m, 1H), 7.36 (dd, J=7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 4.46 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 405В. 1-(2-Метоксифенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

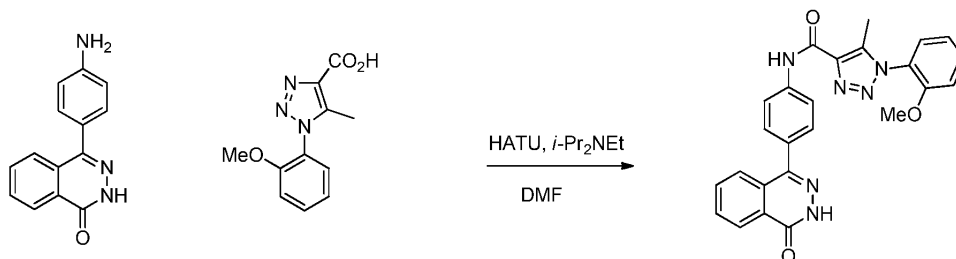


Пример 405А (177 мг, 0.677 ммоль) перемешивали с 1 М LiOH в THF (2 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли TFA, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 405В.

MS (ESI) m/z : 234.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7.64-7.57 (m, 1H), 7.40 (dd, J=7.7, 1.5 Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16 (td, J=7.6, 1.1 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Пример 405:



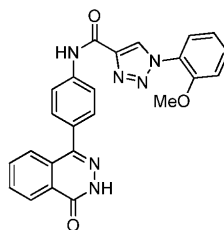
Промежуточное соединение 12 (12 мг, 0.051 ммоль), Пример 405В (13 мг, 0.056 ммоль), HATU (21 мг, 0.056 ммоль) смешивали в DMF (1.5 мл), добавляли DIEA (0.044 мл, 0.253 ммоль), перемешивали при 45°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 405 (7.1 мг, выход 31%).

MS (ESI) m/z : 453.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.66 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.50 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.21 (t, J=7.6 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.67 мин (Метод Е), 1.58 мин (Метод F).

Пример 406. 1-(2-Метоксифенил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



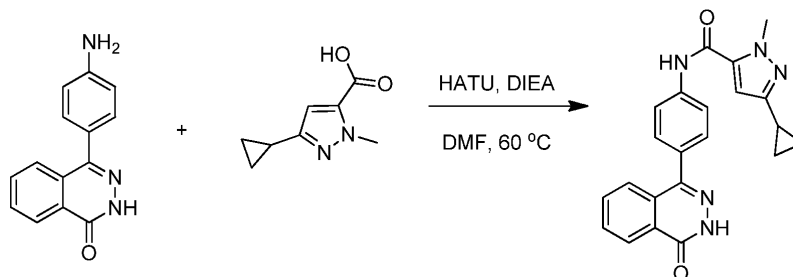
В соответствии со способом получения Примера 404, заменяя 3-метоксианилин на 2-метоксианилин, получали Пример 406.

MS (ESI) m/z : 439.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.19 (t, J=7.7 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.51 мин (Метод Е), 1.51 мин (Метод F).

Пример 407. 3-Циклопропил-1-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид



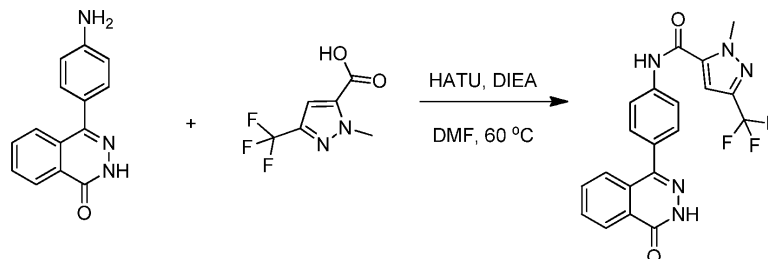
Промежуточное соединение 12, 2 TFA (30 мг, 0.064 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл), затем добавляли 3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (21.4 мг, 0.129 ммоль) и DIEA (0.068 мл, 0.387 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли HATU (37 мг, 0.097 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (0.1 мл), разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 407 (21.7 мг, выход 87%).

MS (ESI) m/z : 386.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.97-7.83 (m, 4H), 7.73 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 2H), 0.67 (d, J=3.7 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.47 мин (Метод E), 1.48 мин (Метод F).

Пример 408. 1-Метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



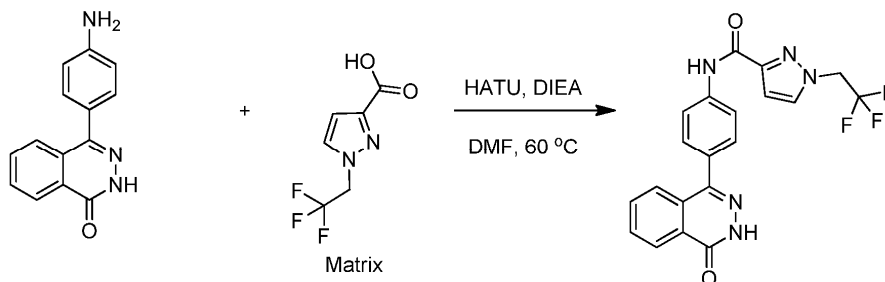
Промежуточное соединение 12, 2 TFA (30 мг, 0.064 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл), затем добавляли 1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (25.0 мг, 0.129 ммоль) и DIEA (0.068 мл, 0.387 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли HATU (36.8 мг, 0.097 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (0.1 мл), разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 408 (19.6 мг, выход 73%).

MS (ESI) m/z : 414.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.98-7.84 (m, 4H), 7.73 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.18 (s, 3H);

ВЭЖХ RT = 1.68 мин (Метод E), 1.68 мин (Метод F).

Пример 409. N-(4-(4-Оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



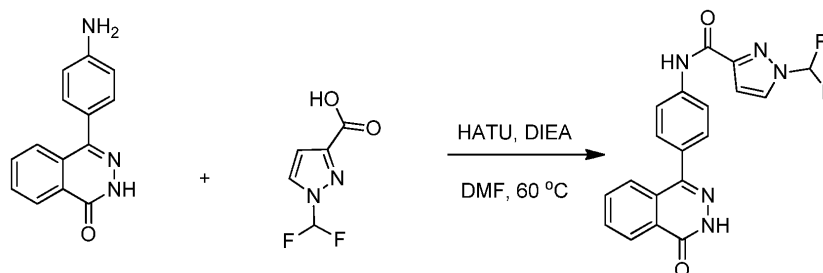
Промежуточное соединение 12, 2 TFA (30 мг, 0.064 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл), затем добавляли 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (25.0 мг, 0.129 ммоль) и DIEA (0.068 мл, 0.387 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли HATU (36.8 мг, 0.097 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (0.1 мл), разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 409 (21.2 мг, выход 79%).

MS (ESI) m/z : 414.1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.90 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.75 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.95 (br. s., 1H), 5.28 (q, J=8.5 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.46 мин (Метод E), 1.47 мин (Метод F).

Пример 410. 1-(Диформетил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид



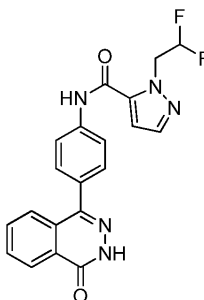
Промежуточное соединение 12, 2 TFA (30 мг, 0.064 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл), затем добавляли 1-(диформетил)-1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (20.9 мг, 0.129 ммоль) и DIEA (0.068 мл, 0.387 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли HATU (36.8 мг, 0.097 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (0.1 мл), разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 410 (16.6 мг, выход 67%).

MS (ESI) m/z: 382.2 (M+H)⁺;

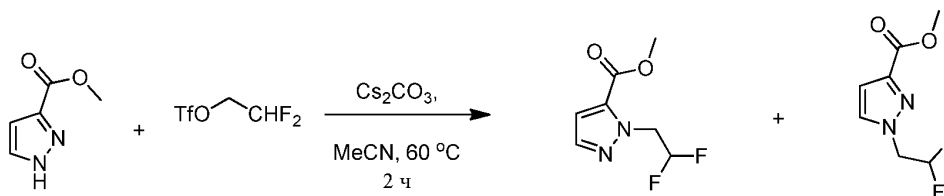
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.09-7.80 (m, 5H), 7.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.06 (d, J=2.0 Гц, 1H);

ВЭЖХ RT = 1.34 мин (Метод E), 1.25 мин (Метод F).

Пример 411. 1-(2,2-Дифторэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид



Пример 411А. Метил 1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат Пример 411В. Метил 1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат



Пример 411А

пик 1, элюирование при ~25% EtOAc

Пример 411В

пик 2, элюирование при ~45% EtOAc

Метил 1Н-пиразол-3-карбоксилат (0.500 г, 3.96 ммоль) растворяли в сухом MeCN (30 мл), затем добавляли 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (0.633 мл, 4.76 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (1.94 г, 5.95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc. Затем добавляли CELITE® и растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (загружая твердое вещество на CELITE®): элюирование 0-60% EtOAc/гексаном с получением двух веществ.

Пример 411А (0.271 г, 1.425 ммоль, выход 35.9%) в виде бесцветного сиропа: пик 1, элюируя при ~25% EtOAc.

MS (ESI) m/z: 190.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.57 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.89 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.31-5.95 (m, 1H), 4.98 (td, J=13.1, 4.4 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H);

¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ ppm -122.87 (s, 2F).

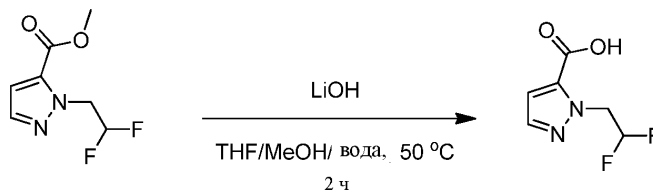
Пример 411В (0.398 г, 2.093 ммоль, выход 52.8%) в виде бесцветного сиропа: пик 2, элюируя при ~45% EtOAc.

MS (ESI) m/z: 190.9 (M+H)⁺;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7.51 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.87 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.29-5.94 (m, 1H), 4.55 (td, $J=13.4, 4.3$ Гц, 2H), 3.94 (s, 3H);

^{19}F -ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ ppm -122.42 (s, 2F).

Пример 411С. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

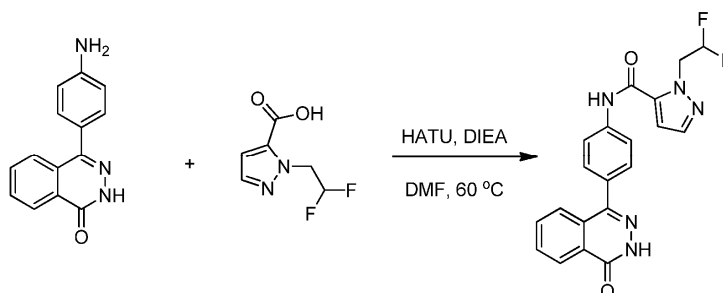


Пример 411А (0.398 г, 2.093 ммоль) растворяли в THF (8.7 мл) и MeOH (1.7 мл), затем добавляли LiOH (1М в воде) (6.28 мл, 6.28 ммоль). Реакцию нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали TFA (0.484 мл, 6.28 ммоль) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли DMSO/MeOH/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 411С (0.173 г, выход 46.9%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 176.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.59 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.60-6.12 (m, 1H), 4.98 (td, $J=14.5, 4.0$ Гц, 2H).

Пример 411:



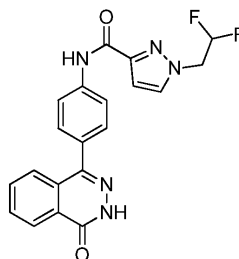
Промежуточное соединение 12, 2 TFA (30 мг, 0.064 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл), затем добавляли Пример 411С (22.7 мг, 0.129 ммоль) и DIEA (0.068 мл, 0.387 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли HATU (36.8 мг, 0.097 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (0.1 мл), разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 411 (16.6 мг, выход 67%).

MS (ESI) m/z : 396.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

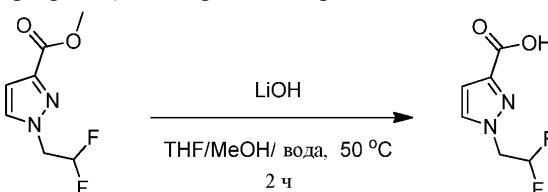
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.85 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 7.98-7.85 (m, 4H), 7.74 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.56-6.25 (m, 1H), 5.03 (td, $J=14.6, 3.5$ Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.38 мин (Метод Е), 1.28 мин (Метод F).

Пример 412. 1-(2,2-Дифторэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



Пример 412А. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



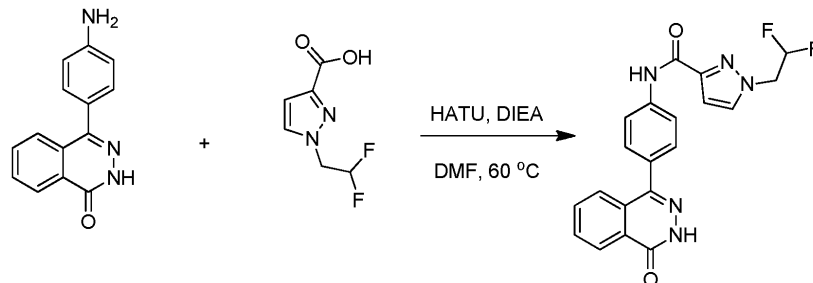
Пример 411В (0.271 г, 1.43 ммоль) растворяли в THF (5.9 мл) и MeOH (1.2 мл), затем добавляли LiOH (1М в воде) (4.28 мл, 4.28 ммоль). Реакцию нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь бы-

стро охлаждали TFA (0.329 мл, 4.28 ммоль) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли DMSO/MeOH/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 412A (0.177 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 176.9 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.4 Гц, 1H), 6.75 (d, J=2.4 Гц, 1H), 6.59-6.19 (m, 1H), 4.72 (td, J=15.2, 3.7 Гц, 2H).

Пример 412:



Промежуточное соединение 12, 2 TFA (30 мг, 0.064 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл), затем добавляли Пример 412A (22.7 мг, 0.129 ммоль) и DIEA (0.068 мл, 0.387 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли HATU (36.8 мг, 0.097 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали MeOH (0.1 мл), разбавляли DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Примера 412 (23.3 мг, выход 91%).

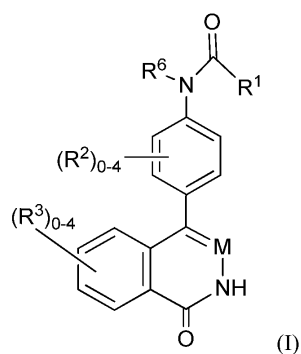
MS (ESI) m/z : 396.2 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.30 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.99-7.81 (m, 5H), 7.71 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.86 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.58-6.30 (m, 1H), 4.74 (td, J=15.1, 3.2 Гц, 2H);

ВЭЖХ RT = 1.31 мин (Метод E), 1.31 мин (Метод F).

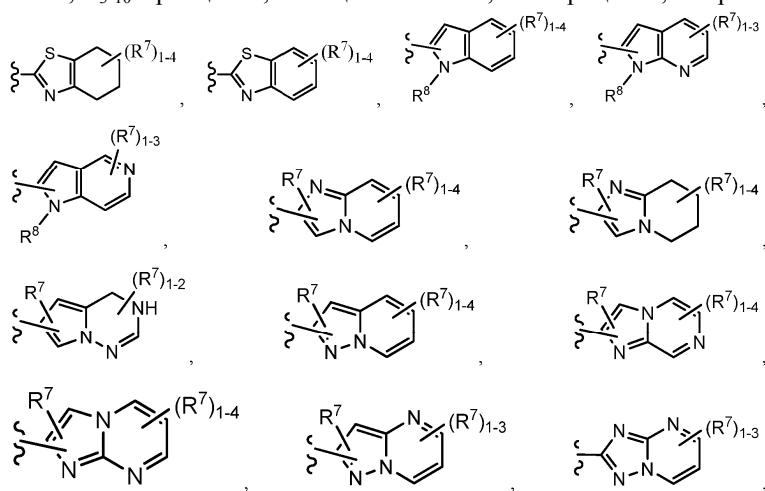
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

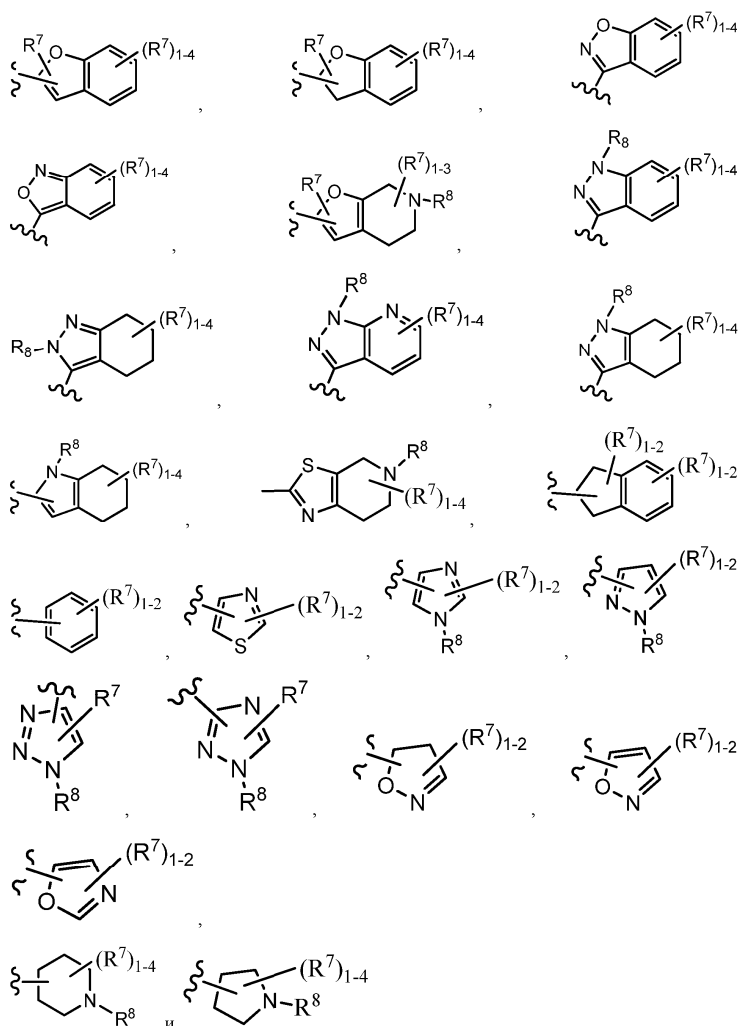
1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

М представляет собой N;

R¹ выбран из NR⁵R⁵, C₃₋₁₀карбоцикла, замещенного 1-4 R⁷, и гетероцикла, выбранного из:



R^2 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галоалкила, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN , $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^3 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галоалкила, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN , $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкилтио, галоалкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^5 , в каждом случае независимо, выбран из H , C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n$ - C_{3-10} карбоцикла и $-(CR^6R^6)_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N , NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^6 , в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^7 , в каждом случае независимо, выбран из H , $=O$, NO_2 , галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN , OH , CF_3 , $-(CH_2)_n$ - CO_2H , $-(CH_2)_n$ - $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n$ - NR^8R^8 , $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n$ - $CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N , NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае независимо, выбран из H , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, $-C(O)C_{1-4}алкила$, $C(O)$ -карбоцикла, $C(O)$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ - $C(O)NR^aR^a$, $C(O)O$ -алкила, $C(O)O$ -карбоцикла, $C(O)O$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и

$-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, алкенил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае независимо, выбран из галогена, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- CH_2OH , $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_{n-4-10}$ -членного гетероцикла, где указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a , в каждом случае независимо, выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CH_2)_nOH$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-COCF_3$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $C_{1-4}алкилен-CO_2(C_{1-4}алкил)$, R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

в качестве альтернативы R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

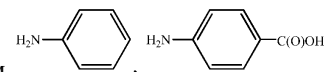
R^b , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, OH, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}алкил)_2$, $CO(C_{1-4}алкил)$, $CO(C_{1-4}алкокси)$, $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-O(C_{1-4}алкил)$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CONH-C_{1-4}алкилен-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C_{1-4}алкилен-O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$;

R^c , в каждом случае независимо, выбран из $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$, где каждая кольцевая группа замещена 0-2 R^d ;

R^d , в каждом случае независимо, выбран из $=O$, галогена, $-OH$, C_{1-4} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}алкил)$, $N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-4} алкокси и $-NHCO(C_{1-4}алкил)$ и гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, NH, $N(C_{1-4}алкил)$, O и $S(O)_p$;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

r, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;



при условии что, когда R^6 представляет собой H, R^1 является иным, чем а когда R^1 представляет собой гетероцикл, R^8 не является C_{2-4} алкенилом, а R^b не является OH.

2. Соединение по п.1, выбранное из

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида (44);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-(пиридин-4-ил)тиазол-4-карбоксамида (45);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоксамида (46);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-2-карбоксамида (47);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (48);

2-(3,5-дифторфенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (49);

4-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-карбоксамида (50);

5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамида (51);

1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-имидазол-2-карбоксамида (52);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2-карбоксамида (53);

1-(4-нитрофенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамида (54);

1-ацетил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамида (55);

1-бензил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксамида (56);

1-(2-метоксиэтил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамида (57);

4-(диметиламино)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамида (58);

1-бензил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамида (59);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4-(пирролидин-1-ил)бензамида (60);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4-(пиперидин-1-ил)бензамида (61);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-3-(пирролидин-1-ил)бензамида (62);

4-(морфолин-4-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамида (63);

4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамида (64);

4-(1H-имидазол-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамида (65);

3-(диметиламино)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамида (66);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]бензамида (67);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида (89);

1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамида (90);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамида (91);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензамида (92);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2,1-бензоксазол-3-карбоксамида (93);

6-(диметиламино)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамида (94);

- 2-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (95);
- 5-хлор-1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (96);
- 5,5-диметил-4-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-3-карбоксамида (97);
- 1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (98);
- 1-бензил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (99);
- 5-этокси-2-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-бензофуран-3-карбоксамида (100);
- 5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (101);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида (102);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (103);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (104);
- 5-(бензилокси)-2-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-бензофуран-3-карбоксамида (105);
- 5-гидрокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамида (106);
- 1-этил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (107);
- 4-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-(пропан-2-ил)-3Н,4Н-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамида (108);
- 4-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-карбоксамида (109);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (110);
- 6-метил-4-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4Н,5Н,6Н,7Н-фууро[2,3-с]пиридин-3-карбоксамида (111);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида (112);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (113);
- 5-хлор-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (114);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,3-бензотиазол-2-карбоксамида (115);
- 2-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-3-карбоксамида (116);
- 4-метокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-3-карбоксамида (117);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1,2-бензоксазол-3-карбоксамида (118);
- 5-хлор-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида (119);
- 5-фтор-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (120);
- 6-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамида (121);
- 1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-3-карбоксамида (122);
- 5-метокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (123);
- 8-хлор-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамида (124);
- 5-метокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (125);
- 7-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида (126);
- 6-метокси-1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (127);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-6-(пропан-2-илокси)-1Н-индол-2-карбоксамида (128);
- 7-метокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (129);
- 5-этокси-1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (130);
- 2-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2Н-индазол-3-карбоксамида (131);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (132);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамида (133);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида (134);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (135);
- 1-бензил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамида (136);
- 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (137);
- 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индол-3-карбоксамида (138);

- 2,7-диметил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (139);
- 2-этил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамида (140);
- 6-метокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (141);
- 1-[2-(диметиламино)этил]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (142);
- 2-(окситан-3-илметил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-2Н-индазол-3-карбоксамида (143);
- 1-(окситан-3-илметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (144);
- 1-[(3-метилокситан-3-ил)метил]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (145);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (146);
- 1-[3-(бензилокси)-2-гидроксипропил]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (147);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-2-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (148);
- 1-(2,3-дигидроксипропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (149);
- 1-(оксан-4-илметил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (150);
- 1-(2-метоксиэтил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (151);
- 1-(окситан-2-илметил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (152);
- 1-(2-гидроксипропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (153);
- 1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (154);
- 1-(2-гидроксиэтил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (155);
- 1-[2-(оксан-4-ил)этил]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (156);
- 1-[2-(бензилокси)этил]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (157);
- 6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (158);
- 6-фтор-1-(окситан-3-илметил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (159);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (160);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (161);
- 1-[3-(бензилокси)пропил]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (162);
- 1-(3-метоксипропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (163);
- 1-(3-гидроксипропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (164);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (165);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-карбоксамида (166);
- 5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (167);
- 1-(оксан-2-илметил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (168);
- 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоксамида (169);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-[3-илметил]-1Н-индазол-3-карбоксамида (170);

N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-[оксолан-3-илметил]-1H-индазол-3-карбоксамида (171);
 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (172);
 5-фтор-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамида (173);
 6-фтор-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамида (174);
 6-(2-метоксиэтокси)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (175);
 N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (176);
 6-[2-(диметиламино)этокси]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (177);
 5-фтор-1-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамида (178);
 6-фтор-1-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамида (179);
 6-фтор-5-метокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-бензофуран-2-карбоксамида (180);
 5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (181);
 5-метокси-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (182);
 N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (183);
 5-(2-метоксиэтокси)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (184);
 5-(2-гидроксипропокси)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (185);
 5-(2-гидроксиэтокси)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (186);
 5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (187);
 6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (188);
 5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида (189);
 N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (190);
 N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида (191);
 1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-5-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида (192);
 3-(3-хлор-2-фторфенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамида (193);
 5-(2-гидрокси-3-метоксипропокси)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (194);
 1-(3-метилфенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-имидазол-4-карбоксамида (195);
 N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-3-фенил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамида (196);
 1-(2-метоксифенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (197);
 1-(3-хлорфенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (198);
 5-хлор-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида (199);
 1-бензил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (200);
 5-(адамантан-1-ил)-1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамида (201);
 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (202);
 1-(3-метоксифенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (203);
 1-этил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамида (204);
 1,5-диметил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамида (205);

- 5-трет-бутил-1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамида (206);
- 1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида (207);
- 1-бензил-5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамида (208);
- 1-(3-метилфенил)-2-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамида (209);
- 1-(4-метилфенил)-5-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамида (210);
- 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамида (211);
- 1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (212);
- 5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида (213);
- 5-метил-1-(2-метилфенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (214);
- 2-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенилпирролидин-3-карбоксамида (215);
- 1-(2-метоксифенил)-2-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамида (216);
- 5-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенилпирролидин-3-карбоксамида (217);
- 5-оксо-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-карбоксамида (218);
- 3,5-диметил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида (219);
- 1-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (220);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенил-5-(пропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (221);
- 1-(2-фторфенил)-5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (222);
- 5-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-3-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамида (223);
- 5-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамида (224);
- 1-(3-хлорфенил)-5-этил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (225);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида (226);
- 1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамида (227);
- 3-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида (228);
- 1-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-5-пропил-1H-пиразол-3-карбоксамида (229);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамида (230);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенил-5-пропил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (231);
- 5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (232);
- 1-этил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-имидазол-5-карбоксамида (233);
- N-(1-трет-бутил-3-{[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-карбоксамида (234);
- 1-трет-бутил-5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пиразол-3-карбоксамида (235);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксамида (236);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-5-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (237);
- 2-(2,3-дихлорфенил)-5-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (238);
- 1-(2-циано-5-метоксифенил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (239);
- N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (240);
- 4-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (241);
- 2-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-имидазол-4-карбоксамида (242);
- 4-метил-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2-(фениламино)-1,3-тиазол-5-карбоксамида

(243);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамида (301);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-индол-3-карбоксамида (302);

1-[2-(диметиламино)этил]-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамида (303);

2-[2-(диметиламино)этил]-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2H-индазол-3-карбоксамида (304);

N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2-(окситан-3-илметил)-2H-индазол-3-карбоксамида (305);

N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-2,1-бензоксазол-3-карбоксамида (306);

бензил 4-[(3-{[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1H-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (307);

5-фтор-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (308);

7-метокси-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамида (309);

N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида (310);

2-метил-N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида (311);

N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида (312);

N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-(оксан-4-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамида (313);

N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-[(3-метилокситан-3-ил)метил]-1H-индазол-3-карбоксамида (314);

N-[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамида (315);

трет-бутил 3-[(3-{[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1H-индазол-1-ил)метил]азетидин-1-карбоксилата (316);

N-[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида (317);

N-[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-(оксан-4-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамида (318);

N-[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-(оксолан-3-илметил)-1H-индазол-3-карбоксамида (319);

N-[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1-[(3-метилокситан-3-ил)метил]-1H-индазол-3-карбоксамида (320);

1-((1-(4-гидроксibuтил)пиперидин-4-ил)метил)-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамида (321);

1-((1-(4-гидроксibuтил)пиперидин-4-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамида (322);

N-[3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида (325);

1-(азетидин-3-илметил)-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамида (326);

1-(азетидин-3-илметил)-N-[3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]-1H-индазол-3-карбоксамида (327);

2-(3-{[4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил]карбамоил}-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (328);

1-((1-ацетилазетидин-3-ил)метил)-N-(3-хлор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамида (329);

N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-((1-метилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамида (330);

((4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты (331);

метил 3-(3-((4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)пропаноата (332);

1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамида (333);

1-(2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-

ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (334);

1-(2-(((1-гидроксициклобутил)метил)амино)-2-оксоэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (335);

1-(3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-3-оксопропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (336);

1-(3-морфолино-3-оксопропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (337);

1-(азетидин-3-илметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (338);

1-((1-ацетилазетидин-3-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (339);

1-((1-метилазетидин-3-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (340);

метил 3-((3-((4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1Н-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (341);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(пиперидин-4-илметил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (342);

1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (343);

метил 4-((3-((4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)карбамоил)-1Н-индазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (344);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (345);

N-(3-этокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (346);

N-(3-этокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (347);

N-(3-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (348);

пропан-2-ил 4-[(3-{{4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил}карбамоил})-1Н-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (349);

2-фторэтил 4-[(3-{{4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил}карбамоил})-1Н-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (350);

2,2,2-трифторэтил 4-[(3-{{4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил}карбамоил})-1Н-индазол-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (351);

N-(2-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (352);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(2-гидрокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (353);

N-(2-гидрокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (354);

N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (355);

1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (356);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(2-метокси-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (357);

N-(2-фтор-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (358);

1-(2-гидроксиэтил)-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (359);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (360);

N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (361);

N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (362);

N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксамида (363);

N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-карбоксамида (364);

N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамида (365);

5-фтор-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамида (366);

N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамида (367);

6-фтор-N-(3-(гидроксиметил)-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамида (368);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(4-(6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамида (369);

N-(4-(6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамида (370);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (372);

1-циклогексил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (373);

1-циклопентил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (374);

1-(циклопропилметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (375);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (376);

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (377);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (378);

1-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (379);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)-пропил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (380);

1-(трет-бутил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (381);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоксамида (382);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,3,3-тетрафторпропил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (383);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (384);

1-(циклопропилметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (385);

1-(2,2-дифторэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (386);

1-(2-гидроксипропил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (387);

1-(4-хлорфенил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (388);

1-(окситан-3-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (389);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (390);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (391);

1-(бицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (392);

1-((1S,2S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (393);

5-метил-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида (394);

5-(трет-бутил)-1-метил-N-(3-метил-4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (395);

1-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (396);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (397);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (398);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (399);

5-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)фенил)-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (400);

1-(4-метоксифенил)-5-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (401);

1-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (402);

5-(дифторметокси)-1-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (403);

1-(3-метоксифенил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (404);

1-(2-метоксифенил)-5-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (405);

1-(2-метоксифенил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (406);

3-циклопропил-1-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (407);

1-метил-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (408);

N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (409);

1-(дифторметил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (410);

1-(2,2-дифторэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (411) и

1-(2,2-дифторэтил)-N-(4-(4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (412).

3. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с aberrантной активностью Rho киназы, содержащая одно или более соединений по любому из пп.1, 2 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

